

Предпосылки изобретения

Данное изобретение относится к некоторым замещенным 3-цианохинолиновым соединениям, а также их фармацевтически приемлемым солям. Соединения настоящего изобретения ингибируют действие некоторых протеинтирозинкиназ (РТК) рецепторов фактора роста и других протеинкиназ, ингибируя тем самым аномальный рост некоторых типов клеток. Следовательно, соединения данного изобретения полезны при лечении некоторых заболеваний, являющихся результатом дерегуляции этих РТК. Соединения данного изобретения являются противораковыми агентами и полезны для лечения рака у млекопитающих. Кроме того, соединения данного изобретения полезны для лечения поликистозного заболевания почек у млекопитающих. Данное изобретение также относится к получению указанных 3-цианохинолинов, их применению для лечения рака и поликистозного заболевания почек и к содержащим их фармацевтическим композициям.

Протеинтирозинкиназы представляют собой класс ферментов, которые катализируют перенос фосфатной группы от АТФ к тирозинному остатку, расположенному на белковом субстрате. Протеинтирозинкиназы явно играют роль в нормальном росте клеток. Многие из белков рецепторов фактора роста функционируют как тирозинкиназы, и именно с помощью данного процесса они осуществляют передачу сигнала. Взаимодействие факторов роста с данными рецепторами является необходимым событием при нормальном регулировании (нормальной регуляции) роста клеток. Однако в некоторых условиях, в результате либо мутации, либо сверхэкспрессии, нарушается функционирование данных рецепторов, результатом чего является неконтролируемая клеточная пролиферация, которая может приводить к росту опухоли и, в конечном итоге, к заболеванию, известному как рак [Wilks A.F., *Adv.Cancer Res.*, 60, 43 (1993) и Parsons J.T., Parsons S.J., *Important Advances in Oncology*, DeVita V.T.Ed., J.B. Lippincott Co., Phila., 3 (1993)]. К числу киназ рецепторов фактора роста и их протоонкогенов, которые были идентифицированы и которые являются мишенями для соединений данного изобретения, относятся киназа рецептора эпидермального фактора роста (EGF-R киназа, белковый продукт erbB онкогена) и продукт, продуцируемый erbB-2 (также называемым neu или HER2) онкогеном. Поскольку фосфорилирование является необходимым сигналом для осуществления клеточного деления, и вследствие того, что сверхэкспрессированные или мутированные киназы связаны с раком, ингибитор данного события, ингибитор протеинтирозинкиназы, будет обладать терапевтической ценностью при лечении рака и других заболеваний, характеризующих неконтролируемым или аномальным ростом клеток. Например, сверхэкспрессия

рецепторного киназного продукта erb-2 онкогена связана с раком молочной железы и яичника у человека [Slamon D.J., et al., *Science*, 244, 707 (1989) и *Science* 235, 1146 (1987)]. Нарушение регуляции EGF-R киназы связано с эпидермоидными опухолями [Reiss M. et al., *Cancer Res.*, 51, 6254 (1991)], опухолями молочной железы [Macias A. et al., *Anticancer Res.*, 7, 459 (1987)] и опухолями других важных органов [Gullick W.J., *Brit.Med.Bull.*, 47, 87 (1991)]. Из-за важности роли, которую играют имеющие нарушения рецепторные киназы в патогенезе рака, многие исследования недавнего времени связаны с разработкой специфических ингибиторов РТК в качестве потенциальных противораковых терапевтических агентов [некоторые недавние обзоры: Burke T.R. *Drugs Future*, 17, 119 (1992) и Chang C.J.; Geahlen R.L., *J.Nat.Prod.*, 55, 1529 (1992)]. Соединения данного изобретения ингибируют активность киназы EGF-R и, следовательно, полезны для лечения определенных болезненных состояний, таких как рак, который является результатом, по крайней мере, частично, дерегуляции (разрегулирувания) данного рецептора. Соединения данного изобретения также полезны для лечения и профилактики некоторых предраковых состояний, таких как рост полипов прямой кишки, которые являются результатом, по крайней мере, частично, разрегулирувания данного рецептора.

Также известно, что разрегулирование EGF рецепторов является фактором роста эпителиальных кист или цист при заболевании, описанном как поликистозное заболевание почки [Du J., Wilson P.D., *Amer.J.Physiol.*, 269 (2 Pt 1), 487 (1995); Nauta J. et al., *Pediatric Research*, 37(6), 755 (1995); Gattone V.H. et al., *Developmental Biology*, 169(2), 504 (1995); Wilson P.D. et al., *Eur.J.Cell Biol.*, 61(1), 131, (1993)]. Следовательно, соединения данного изобретения, ингибирующие каталитическую функцию EGF рецепторов, являются полезными агентами для лечения данного заболевания.

Путь метаболизма митоген-активированной протеинкиназы (МАРК) представляет собой главный путь в каскаде клеточной сигнальной трансдукции от факторов роста к ядрам клеток. Путь метаболизма включает киназы на двух уровнях: МАР-киназные киназы (МАРКК) и их субстраты - МАР киназы (МАРК). Они являются различными изоформами семейства МАР киназ. (Для обзора смотри Rony Seger and Edwin G.Krebs, *FASEB*, Vol.9, 726, June 1995). Соединения данного изобретения могут ингибировать действие двух из таких киназ: MEK, МАР киназную киназу, и ее субстрат ERK, МАР киназу. MEK активируется фосфорилированием по двум сериновым остаткам с помощью высших киназ, таких как члены raf семейства. Будучи активированным, MEK катализирует фосфорилирование по треонинному и тирозинному остатку ERK. Активиро-

ванный ERK затем фосфорилирует и активирует факторы транскрипции в ядрах, такие как fos и jun, или другие клеточные мишени с PXT/SP последовательностями. Установлено, что ERK, p42 MAPK, является существенным для пролиферации и дифференциации клеток. Установлено, что сверхэкспрессия и/или сверхактивация Mek или ERK связаны с различными видами рака человека (например, Vimala S.Sivaraman, Hsien-yu Wang, Gerard J.Nuovo and Craig C.Malbon, J.Clin.Invest., Vol.99, No.7, April 1997). Показано, что ингибирование MEK предотвращает активацию ERK и последующую активацию ERK субстратов в клетках, приводя к ингибированию стимуляции роста клеток и инверсии фенотипа gas-трансформированных клеток (David T. Dudley, Long Pang, Stuart J. Decker, Alexander J. Bridges and Alan R.Saltiel, PNAS, Vol.92, 7686, August 1995). Поскольку, как это продемонстрировано ниже, соединения данного изобретения могут ингибировать сопряженное действие MEK и ERK, они полезны для лечения заболеваний, таких как рак, которые характеризуются неконтролируемой пролиферацией клеток, и которые, по крайней мере частично, зависят от MAPK пути метаболизма.

Эпителиальная клеточная киназа (ЕСК) представляет собой рецепторную протеинтирозинкиназу (RPTK), принадлежащую к семейству EPH (эритропоэтин продуцирующая гепатома). Хотя первоначально идентифицированная как эпителиальная тирозинкиназа специфической линии дифференцировки, впоследствии было показано, что ЕСК экспрессируется на сосудистых эндотелиальных клетках, клетках гладких мышц и фибробластах. ЕСК представляет собой трансмембранный гликопротеин типа I с межклеточным лиганд-связывающим доменом, состоящим из обогащенной цистеином области сопровождаемой тремя повторами фибронектина типа III. Внутриклеточный домен ЕСК обладает тирозинкиназным каталитическим доменом, который инициирует каскад сигнальной трансдукции, отражающий ЕСК функцию. ЕСК связывается и впоследствии активируется своим противорецептором, лигандом для Eph-родственной киназы (LTK)-1, который представляет генный продукт немедленного раннего ответа, легко индуцируемый неограниченным по линии дифференцировки образом провоспалительными цитокинами, такими как IL-1 или TNF. На мышинной модели развития кровеносных сосудов роговицы показано, что растворимый LTK-1 частично стимулирует развитие кровеносных сосудов (ангиогенез) путем стимулирования ЕСК. В отличие от своих нормальных копий, опухолевые клетки различных линий дифференцировки существенно экспрессируют LTK-1, и данная экспрессия может дополнительно повышаться за счет гипоксии (кислородной недостаточности) и провоспалительных цитокинов. Многие из таких опухолевых

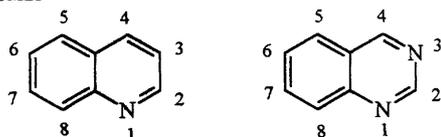
клеток экспрессируют ЕСК на более высоком уровне, чем их нормальные копии, создавая таким образом возможность аутокринной стимуляции за счет взаимодействия ЕСК:LTK-1. Повышенную экспрессию как ЕСК, так и LTK-1, сопоставляют с трансформацией меланом из неинвазивной горизонтальной фазы роста в весьма инвазивные вертикально растущие метастазные меланомы. Считается, что совместное взаимодействие ЕСК:LTK-1 промотирует рост опухоли через его промотирующее рост опухоли и ангиогенное действия. Таким образом, ингибирование тирозинкиназной активности ЕСК, опосредующей сигнальный каскад, индуцируемый его связыванием и поперечной сшивкой с LTK-1, может быть терапевтически благоприятным при раке, воспалительных заболеваниях и гиперпролиферативных болезненных состояниях. Как показано ниже, соединения данного изобретения ингибируют тирозинкиназную активность ЕСК и следовательно полезны для лечения вышеуказанных нарушений и расстройств.

Рост большинства солидных опухолей зависит от развития кровеносных сосудов, включающего активацию, пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток сосудов и их последующую дифференциацию в капиллярные сосуды. Ангиогенез опухоли открывает им доступ к полученным из крови кислороду и питательным веществам, а также обеспечивает им адекватное кровоснабжение. Следовательно, ингибирование развития кровеносных сосудов представляет важную терапевтическую стратегию не только при раке, но и в ряде хронических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, псориаз, диабетическая ретинопатия, появление возрастных пятен и так далее. Клетки опухоли продуцируют ряд ангиогенных молекул. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) представляет собой один из таких ангиогенных факторов. VEGF, гомодимерный дисульфид-связанный член семейства PDGF, представляет собой эндотелиальный клеточно-специфический митоген, и известно, что он вызывает полное увеличение эндотелиальной проницаемости сосудов в пораженных тканях. VEGF также является предотвращающим старение фактором выживания эндотелиальных клеток. Почти все имеющие ядра ткани тела обладают способностью экспрессировать VEGF в ответ на различные стимулирующие факторы, включая гипоксию, недостаток глюкозы, продукты избыточного образования полисахаридов, воспалительные цитокины и т.д. Промотирующее рост ангиогенное действие VEGF опосредуется главным образом через его сигнальный рецептор - рецептор, содержащий киназинсерционный домен (KDR). Экспрессирование KDR на большинстве эндотелиальных клеток происходит на низком уровне; однако активация ангиогенными агентами приводит к значитель-

ному повышению выхода KDR на эндотелиальных клетках. Большинство развитых кровеносных сосудов экспрессирует высокие уровни содержания KDR. KDR представляет собой рецепторную протеинтирозинкиназу с межклеточным VEGF-связывающим доменом, состоящим из 7 иммуноглобулиноподобных доменов и цитоплазматического домена, содержащего каталитический тирозинкиназный домен, расщепляемый киназа-инсерционной областью. Связывание с VEGF вызывает димеризацию KDR, приводя к ее автофосфорилированию и иницированию сигнального каскада. Тирозинкиназная активность KDR является существенной для опосредования ее функционального действия в качестве рецептора для VEGF. Ингибирование KDR-опосредованного функционального действия путем ингибирования каталитической активности KDR рассматривается как важная терапевтическая стратегия при лечении ангиогенизированных болезненных состояний, включая рак. Как показано ниже, соединения данного изобретения ингибируют тирозинкиназную активность KDR и, следовательно, являются полезными для лечения вышеуказанных болезненных состояний.

В дополнение к вышеуказанным областям применения, некоторые соединения данного изобретения полезны для получения других соединений данного изобретения.

Соединения данного изобретения представляют собой определенные замещенные 3-цианохинолины. В данной патентной заявке хинолиновая кольцевая система будет нумероваться как указано в формуле ниже, также показана нумерация для хиназолиновой кольцевой системы



Не сообщалось о 3-цианохинолинах, обладающих биологической активностью в качестве ингибиторов протеинтирозинкиназы. Описан 3-цианохинолин с 4-(2-метиланилино)заместителем, обладающий ингибирующей активностью в отношении желудочной (H^+/K^+)-АТФазы в высоких концентрациях [Ife R.J. et al., J. Med. Chem., 35 (18), 3413 (1992)].

Имеются хинолины, которые не содержат 3-цианозаместителя и, в отличие от соединений данного изобретения, являются незамещенными в 4-положении, но сообщается, что они являются ингибиторами протеинтирозинкиназ [Gazit A. et al., J. Med. Chem., 39(11), 2170 (1996)]. Ряд хинолинов, имеющих 3-пиридинильный заместитель и не имеющих заместителя в 4-положении, был описан в качестве ингибиторов тромбоцитов, полученных из рецепторной киназы фактора роста [Dolle R.E. et al., J. Med. Chem., 373, 2627 (1994) и Maguire M.P. et al., J. Med. Chem., 372,

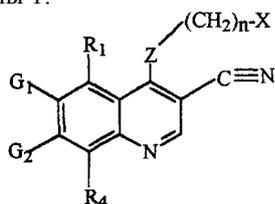
129 (1994)]. В заявках на патенты WO 96/09294 и WO-9813350 описаны ингибиторы протеинтирозинкиназ, которые включают 4-анилинохинолины с большим числом разнообразных заместителей в положениях 5-8, но которые также должны иметь водород или атом фтора в 3-положении. В патенте США 5480883 описаны производные хинолина, которые являются ингибиторами протеинтирозинкиназ, но такие производные не имеют специфического сочетания заместителей, включая 3-цианогруппу, содержащегося в соединениях настоящего изобретения. В заявках на патенты WO 9802434 и WO-9802438 описаны производные хинолина, которые являются ингибиторами протеинтирозинкиназы, но такие хинолины не имеют важного 3-цианозаместителя.

В дополнение к хинолинам, известно, что некоторые производные хиназолина, которые в некоторых отношениях подобны соединениям данного изобретения, являются ингибиторами протеинтирозинкиназ. В заявке EP-520722 описаны 4-анилинохиназолины, которые содержат простые заместители, такие как хлор, трифторметильная или нитрогруппа, в положениях 5-8. Аналогична заявка EP-566226, но здесь в положениях 5-8 возможно большее разнообразие заместителей. В заявке WO-9609294 описаны соединения с подобными заместителями в положениях 5-8 и с заместителем в 4-положении, включающем некоторые полициклические кольцевые системы. Некоторые простые замещенные хиназолины также описаны в заявках WO-9524190, WO-9521613 и WO-9515758. Заявки EP-602851 и WO-9523141 охватывают подобные производные хиназолина, где арильная группа, присоединенная в 4-положение, может представлять собой множество гетероциклических кольцевых структур. В заявке EP-635498 описаны некоторые производные хиназолина, которые среди заместителей в 6-положении имеют алкеноиламино- и алкиноиламиногруппы, и атом галогена в 7-положении. В заявке WO-9519774 описаны соединения, где один или несколько атомов углерода в положениях 5-8 могут быть заменены на гетероатомы, что приводит к большому числу бициклических систем, где расположенное слева кольцо представляет собой 5- и 6-членное гетероциклическое кольцо; кроме того, в кольце слева допускается множество заместителей. В заявке EP-682027-A1 описаны некоторые пирролопиримидиновые ингибиторы РТК. В заявке WO-9519970 описаны соединения, где расположенное слева ароматическое кольцо основной хиназолиновой структуры замещено широким рядом различных гетероциклических колец так, что полученные ингибиторы являются трициклическими. В заявке EP-635507 описаны хиназолины, где дополнительное 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее необязательное замещение, конденсировано в положениях 5 и 6.

В дополнение к вышеуказанным патентным заявкам в ряде публикаций описаны 4-анилинохиназолины: Fry D.W. et al., Science, 265, 1093 (1994), Rewcastle G.W. et al., J.Med.Chem., 38, 3482 (1995) и Bridges A.J. et al., J.Med.Chem., 39, 267 (1996). Не имеется публикаций, в которых описаны 3-цианохинолины в качестве ингибиторов РТК.

Описание изобретения

Данное изобретение относится к соединению формулы 1:



1

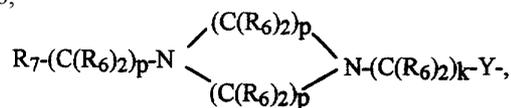
где X представляет циклоалкил из 3-7 атомов углерода, который необязательно может быть замещен одной или несколькими алкильными группами из 1-6 атомов углерода; или представляет пиридинильное, пиримидинильное или фенильное кольцо, где указанное пиридинильное, пиримидинильное или фенильное кольцо необязательно могут быть моно-, ди- или тризамещенными заместителем, выбранным из группы, включающей галоген, алкил из 1-6 атомов углерода, алкенил из 2-6 атомов углерода, алкинил из 2-6 атомов углерода, азидо, гидроксиалкил из 1-6 атомов углерода, галогенметил, алкоксиметил из 2-7 атомов углерода, алканоилоксиметил из 2-7 атомов углерода, алкокси из 1-6 атомов углерода, алкилтио из 1-6 атомов углерода, гидрокси, трифторметил, циано, нитро, карбокси, карбалкокси из 2-7 атомов углерода, карбалкил из 2-7 атомов углерода, фенокси, фенил, тиофенокси, бензоил, бензил, amino, алкиламино из 1-6 атомов углерода, диалкиламино из 2-12 атомов углерода, фениламино, бензиламино, алканоиламино из 1-6 атомов углерода, алкеноиламино из 3-8 атомов углерода, алкиноиламино из 3-8 атомов углерода, карбоксиалкил из 2-7 атомов углерода, карбалкоксиалкил из 3-8 атомов углерода, аминоалкил из 1-5 атомов углерода, N-алкиламиноалкил из 2-9 атомов углерода, N,N-диалкиламиноалкил из 3-10 атомов углерода, N-алкиламиноалкокси из 2-9 атомов углерода, N,N-диалкиламиноалкокси из 3-10 атомов углерода, меркапто и бензоиламино;

Z представляет -NH-, -O-, -S- или -NR-;

R представляет алкил из 1-6 атомов углерода или карбалкил из 2-7 атомов углерода;

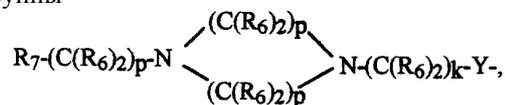
G₁, G₂, R₁ и R₄, каждый независимо, представляет водород, галоген, алкил из 1-6 атомов углерода, алкенил из 2-6 атомов углерода, алкинил из 2-6 атомов углерода, алкенилокси из 2-6 атомов углерода, алкинилокси из 2-6 атомов углерода, гидроксиметил, галогенметил, алканоилокси из 1-6 атомов углерода, алкеноилокси

из 3-8 атомов углерода, алкиноилокси из 3-8 атомов углерода, алканоилоксиметил из 2-7 атомов углерода, алкеноилоксиметил из 4-9 атомов углерода, алкиноилоксиметил из 4-9 атомов углерода, алкоксиметил из 2-7 атомов углерода, алкокси из 1-6 атомов углерода, алкилтио из 1-6 атомов углерода, алкилсульфинил из 1-6 атомов углерода, алкилсульфонил из 1-6 атомов углерода, алкилсульфонамидо из 1-6 атомов углерода, алкенилсульфонамидо из 2-6 атомов углерода, алкинилсульфонамидо из 2-6 атомов углерода, гидрокси, трифторметил, трифторметокси, циано, нитро, карбокси, карбалкокси из 2-7 атомов углерода, карбалкил из 2-7 атомов углерода, фенокси, фенил, тиофенокси, бензил, amino, гидроксиамино, алкоксиамино из 1-4 атомов углерода, алкиламино из 1-6 атомов углерода, диалкиламино из 2-12 атомов углерода, N-алкилкарбамоил, N,N-диалкилкарбамоил, N-алкил-N-алкениламино из 4-12 атомов углерода, N,N-диалкениламино из 6-12 атомов углерода, фениламино, бензиламино,



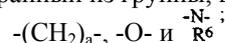
R₈R₉-CH-M-(C(R₆)₂)_k-Y-,
R'₇-(C(R₆)₂)_g-Y-, R₇-(C(R₆)₂)_p-M-(C(R₆)₂)_k-Y-
или Het-(C(R₆)₂)_q-W-(C(R₆)₂)_k-Y-;

при условии, что либо G₁, либо G₂, или оба G₁ и G₂ должны быть радикалом, выбранным из группы



R₈R₉-CH-M-(C(R₆)₂)_k-Y-,
R'₇-(C(R₆)₂)_g-Y-, R₇-(C(R₆)₂)_p-M-(C(R₆)₂)_k-Y-,
Het-(C(R₆)₂)_q-W-(C(R₆)₂)_k-Y- или
R₂-NH-;

Y представляет двухвалентный радикал, выбранный из группы, включающей



R₇ представляет -NR₆R₆, -J, -OR₆, -N(R₆)₃⁺ или -NR₆(OR₆);

R'₇ представляет -NR₆(OR₆), -N(R₆)₃⁺, алкенокси из 1-6 атомов углерода, алкинокси из 1-6 атомов углерода, N-алкил-N-алкениламино из 4-12 атомов углерода, N,N-диалкениламино из 6-12 атомов углерода, N-алкил-N-алкиниламино из 4-12 атомов углерода, N-алкенил-N-алкиниламино из 4-12 атомов углерода или N,N-диалкиниламино из 6-12 атомов углерода, при условии, что алкенильный или алкинильный фрагмент связаны с атомами азота или кислорода через насыщенный атом углерода;

M представляет >NR₆, -O-, >N-(C(R₆)₂)_pNR₆R₆ или >N-(C(R₆)₂)_p-OR₆;

W представляет >NR₆, -O- или связь;

Het представляет гетероцикл, выбранный из группы, включающей морфолин, тиоморфолин, S-оксид тиоморфолина, S,S-диоксид тио-

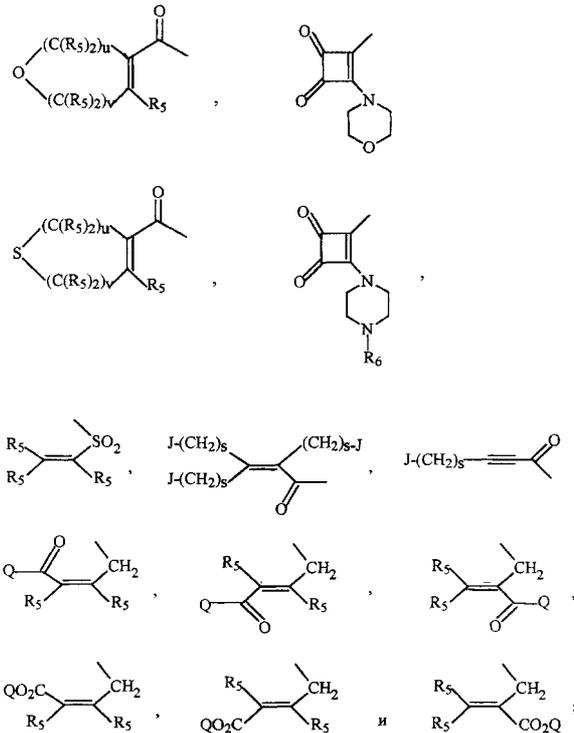
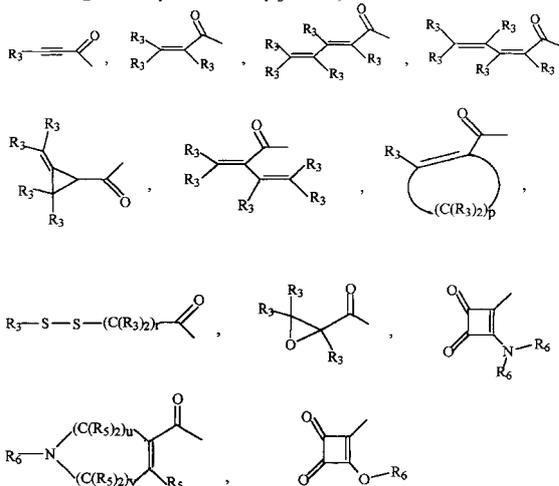
морфолина, пиперидин, пирролидин, азиридин, пиридин, имидазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, тиазол, тиазолидин, тетразол, пиперазин, фуран, тиофен, тетрагидротиофен, тетрагидрофуран, диоксан, 1,3-диоксолан, тетрагидропиран и



где гетероцикл является необязательно моно- или дизамещенным по атому углерода или азота R_6 , является необязательно моно- или дизамещенным по атому углерода гидрокси, $-N(R_6)_2$ или $-OR_6$, является необязательно моно- или дизамещенным по атому углерода моновалентными радикалами $-(C(R_6)_2)_sOR_6$ или $-(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$, или необязательно является моно- или дизамещенным по насыщенному атому углерода двухвалентными радикалами $-O-$ или $-O(C(R_6)_2)_sO-$;

R_6 представляет водород, алкил из 1-6 атомов углерода, алкинил из 2-6 атомов углерода, алкинил из 2-6 атомов углерода, циклоалкил из 1-6 атомов углерода, карбалкил из 2-7 атомов углерода, карбоксиалкил (2-7 атомов углерода), фенил или фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогеном, алкокси из 1-6 атомов углерода, трифторметилом, амина, алкиламино из 1-3 атомов углерода, диалкиламино из 2-6 атомов углерода, нитро, циано, азидо, галогенметилом, алкоксиметилом из 2-7 атомов углерода, алканоилоксиметилом из 2-7 атомов углерода, алкилтио из 1-6 атомов углерода, гидрокси, карбоксил, карбалкокси из 2-7 атомов углерода, фенокси, фенилом, тиофенокси, бензоилом, бензилом, фениламино, бензиламино, алканоиламино из 1-6 атомов углерода или алкилом из 1-6 атомов углерода;

R_2 выбирают из группы, состоящей из



R_3 независимо представляет водород, алкил из 1-6 атомов углерода, карбокси, карбалкокси из 1-6 атомов углерода, фенил, карбалкил из 2-7 атомов углерода,

$R_7-(C(R_6)_2)_p-N$ $(C(R_6)_2)_p$ $N-(C(R_6)_2)_r$,
 $R_7-(C(R_6)_2)_s-$, $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_r$
 $R_8R_9-CH-M-(C(R_6)_2)_r$ или $Het-(C(R_6)_2)_q-W-$
 $(C(R_6)_2)_r$;

при условии, что по крайней мере одну из групп R_3 выбирают из группы

$R_7-(C(R_6)_2)_p-N$ $(C(R_6)_2)_p$ $N-(C(R_6)_2)_r$,
 $R_7-(C(R_6)_2)_s-$, $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_r$
 $R_8R_9-CH-M-(C(R_6)_2)_r$ или $Het-(C(R_6)_2)_q-W-$
 $(C(R_6)_2)_r$;

R_5 независимо представляет водород, алкил из 1-6 атомов углерода, карбокси, карбалкокси из 1-6 атомов углерода, фенил, карбалкил из 2-7 атомов углерода,

$R_7-(C(R_6)_2)_p-N$ $(C(R_6)_2)_p$ $N-(C(R_6)_2)_r$,
 $R_7-(C(R_6)_2)_s-$, $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_r$
 $R_8R_9-CH-M-(C(R_6)_2)_r$ или $Het-(C(R_6)_2)_q-W-$
 $(C(R_6)_2)_r$;

R_8 и R_9 , каждый независимо, представляет $-(C(R_6)_2)_r-NR_6R_6$ или $(C(R_6)_2)_r-OR_6$;

J независимо представляет водород, хлор, фтор или бром;

Q представляет алкил из 1-6 атомов углерода или водород;

$a=0$ или 1 ;

$g=1-6$;

$k=0-4$;

n составляет $0-1$;

$p=2-4$;

$q=0-4$;

$r=1-4$;

$3=1-6$;

$u=0-4$ и $v=0-4$, где сумма $u+v$ составляет 2-4;

или его фармацевтически приемлемой соли,

при условии, что

когда R_6 представляет алкенил из 2-7 атомов углерода или алкинил из 2-7 атомов углерода, такой алкенильный или алкинильный фрагмент связан с атомами азота или кислорода через насыщенный атом углерода;

и при дополнительном условии, что когда Y представляет $-NR_6-$, а R_7 представляет $-NR_6R_6$, $-N(R_6)_3^+$ или $-NR_6(OR_6)$, тогда $g=2-6$;

когда M представляет $-O-$, и R_7 представляет $-OR_6$, тогда $p=1-4$;

когда Y представляет $-NR_6-$, тогда $k=2-4$;

когда Y представляет $-O-$, а M или W представляют $-O-$, тогда $k=1-4$;

когда W не является связью с Het , связанным через атом азота, тогда $q=2-4$;

и когда W представляет связь с Het , связанным через атом азота, и Y представляет $-O-$ или $-NR_6-$, тогда $k=2-4$.

Фармацевтически приемлемыми солями являются такие, которые получены из таких органических и неорганических кислот как: уксусная, молочная, лимонная, винная, янтарная, малеиновая, малоновая, глюконовая, хлористоводородная, бромистоводородная, фосфорная, азотная, серная, метансульфоновая и аналогичных известных приемлемых кислот.

Алкильная часть таких заместителей, как алкил, алкокси, алканоилокси, алкоксиметил, алканоилоксиметил, алкилсульфинил, алкилсульфонил, аминоалкил, N-алкиламиноалкил, N,N-диалкиламиноалкил, N-алкиламиноалкокси, N,N-диалкиламиноалкокси, алкилсульфонамидо, карбалкокси, карбалкил, карбоксиалкил, карбоалкоксиалкил, алканоиламино, N-алкилкарбамоил и N,N-диалкилкарбамоил, включает как линейные, так и разветвленные углеродные цепи. Алкенильная часть алкенильного, алканоилоксиметильного, алкенилокси, алкенилсульфонамидо заместителей включает как линейные, так и разветвленные углеродные цепи и одно или несколько мест ненасыщенности, и все возможные конфигурационные изомеры. Алкинильная часть алкинильного, алкиноилоксиметильного, алкинилсульфонамидо, алкинилокси заместителей включает как линейные, так и разветвленные углеродные цепи и одно или несколько мест ненасыщенности. Карбоксы определяют как $-CO_2H$ радикал. Карбалкокси из 2-7 атомов углерода определяют как $-CO_2R''$ радикал, где R'' представляет алкильный радикал из 1-6 атомов углерода. Карбоксиалкил определяют как HO_2C-R''' -радикал, где R''' представляет двухвалентный алкильный радикал из 1-6 ато-

мов углерода. Карбалкоксиалкил определяют как $R''O_2C-R'''$ -радикал, где R''' представляет двухвалентный алкильный радикал, и где R'' и R''' вместе имеют 2-7 атомов углерода. Карбалкил определяют как $-COR''$ радикал, где R'' представляет алкильный радикал из 1-6 атомов углерода. Алканоилокси определяют как $-OCOR''$ радикал, где R'' представляет алкильный радикал из 1-6 атомов углерода. Алканоилоксиметил определяют как $R''CO_2CH_2-$ радикал, где R'' представляет алкильный радикал из 1-6 атомов углерода. Алкоксиметил определяют как $R''OCH_2-$ радикал, где R'' представляет алкильный радикал из 1-6 атомов углерода. Алкилсульфинил определяют как $R''SO-$ радикал, где R'' представляет алкильный радикал из 1-6 атомов углерода. Алкилсульфонил определяют как $R''SO_2-$ радикал, где R'' представляет алкильный радикал из 1-6 атомов углерода. Алкилсульфонамидо, алкенилсульфонамидо, алкинилсульфонамидо определяют как $R''SO_2NH-$ радикал, где R'' представляет алкильный радикал из 1-6 атомов углерода, алкенильный радикал из 2-6 атомов углерода, соответственно. N-алкилкарбамоил определяют как $R''NHCO-$ радикал, где R'' представляет алкильный радикал из 1-6 атомов углерода. N,N-Диалкилкарбамоил определяют как $R''R'NCO-$ радикал, где R'' представляет алкильный радикал из 1-6 атомов углерода, R' представляет алкильный радикал из 1-6 атомов углерода, и R' и R'' могут быть одинаковыми или различными. Когда X является замещенным, предпочтительно, чтобы он был моно-, ди- или тризамещенным, где монозамещение является наиболее предпочтительным. Предпочтительно, чтобы по крайней мере один из заместителей R_1 и R_4 представлял водород, и наиболее предпочтительно, чтобы оба эти заместителя представляли водород. Также предпочтительно, когда X представляет фенильное кольцо, Z представляет $-NH-$, а $n=0$.

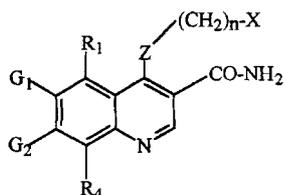
Het представляет гетероцикл, как определено выше, который может быть необязательно моно- или дизамещенным заместителем R_6 по атому углерода или азота, необязательно моно- или дизамещенным по атому углерода гидрокси, $-N(R_6)_2$ или OR_6 , необязательно моно- или дизамещенным по атому углерода $-(C(R_6)_2)_sOR_6$ или $-(C(R_6)_2)_s-N(R_6)_2$ и необязательно моно- или дизамещенным по насыщенному атому углерода двухвалентным радикалами $-O-$ или $-O(C(R_6)_2)_sO-$ (карбонильная и кетальная группа, соответственно); в некоторых случаях, когда Het является замещенным $-O-$ (карбонилем), карбонильная группа может быть гидрирована. Het может быть связан с W , когда $q=0$ через атом углерода гетероциклического кольца, или когда Het представляет азотсодержащий гетероцикл, который также содержит связь насыщенного углерод-азот, такой гетероцикл может быть связан с углеродом через азот, когда W пред-

ставляет связь. Когда $q=0$, а Het представляет азотсодержащий гетероцикл, который также содержит связь ненасыщенный углерод-азот, такой атом азота гетероцикла может быть связан с углеродом, когда W представляет связь, и полученный гетероцикл будет обладать положительным зарядом. Когда Het замещен с помощью R_6 , такое замещение может быть по кольцевому углероду, или в случае азотсодержащего гетероцикла, который также содержит насыщенный углерод-азот, такой азот может быть замещен заместителем R_6 , или в случае азотсодержащего гетероцикла, который также содержит ненасыщенный углерод-азот, такой азот может быть замещен R_6 , в таком случае гетероцикл будет обладать положительным зарядом. Предпочтительные гетероциклы включают пиридин, 2,6-дизамещенный морфолин, 2,5-дизамещенный тиоморфолин, 2-замещенный имидазол, замещенный тиазол, тиазолидин, N-замещенный имидазол, N-замещенный 1,4-пиперазин, N-замещенный пиперидин, диоксан, 1,3-диоксолан и N-замещенный пирролидин.

Соединения данного изобретения могут содержать один или несколько асимметрических атомов углерода, в таких случаях соединения данного изобретения включают индивидуальные диастереомеры, рацематы, индивидуальные R и S энантиомеры. Некоторые из соединений данного изобретения могут содержать одну или несколько двойных связей, в таких случаях соединения данного изобретения включают каждый из возможных конфигурационных изомеров, а также смеси таких изомеров.

Соединения, имеющие формулу 1, и их соли могут быть получены способом, который включает

(a) взаимодействие соединения, имеющего формулу



где R_1 , G_1 , G_2 , R_4 , Z , n и X являются такими, как определено выше, с дегидратирующим агентом, так чтобы преобразовать аминокарбонильную группу в цианогруппу, или

(b) взаимодействие соединения, имеющего формулу



или его соли с соединением формулы



где Q представляет уходящую группу, а A_1 , A_2 и A_3 являются такими, что $A_1-NA_2-A_3$ представляет соединение, соответствующее формуле 1; или

(c) взаимодействие соединения, имеющего формулу



или его соли с соединением, имеющим формулу



где Q является таким, как определено выше, а A_4 и A_5 являются такими, что A_4-Q-A_5 представляет соединение, соответствующее формуле 1; или

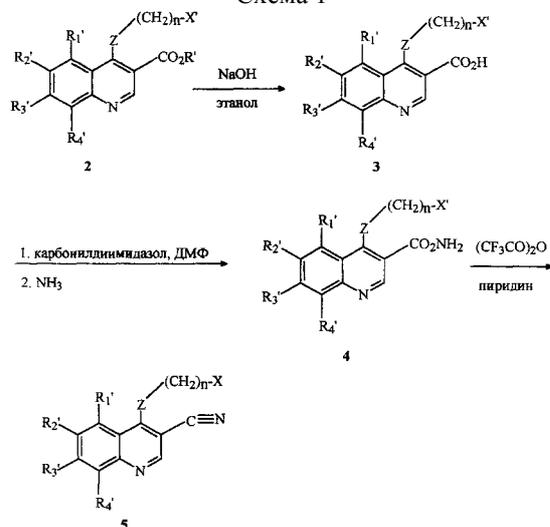
(d) добавление кислоты к соединению формулы 1, так что получают кислотно-аддитивную соль.

Получение соединений и промежуточных продуктов данного изобретения, охватываемых формулой 5, описано ниже на схеме 1, где Z и n являются такими, как определено выше, а X' представляет циклоалкил из 3-7 атомов углерода, который необязательно может быть замещен одной или несколькими алкильными группами из 1-6 атомов углерода; или представляет пиридинильное, пиримидинильное или фенильное кольцо, где пиридинильное, пиримидинильное или фенильное кольцо необязательно может быть моно-, ди- или тризамещенным заместителем, выбранным из группы, включающей галоген, алкил из 1-6 атомов углерода, алкенил из 2-6 атомов углерода, алкинил из 2-6 атомов углерода, азидо, гидроксилалкил из 1-6 атомов углерода, галогенметил, алкоксиметил из 2-7 атомов углерода, алкокси из 1-6 атомов углерода, алкилтио из 1-6 атомов углерода, гидроксид, трифторметил, циано, нитро, карбокси, карбалкил из 2-7 атомов углерода, фенокси, фенил, тиофенокси, бензил, amino, алкиламино из 1-6 атомов углерода, диалкиламино из 2-12 атомов углерода, фениламино, бензиламино, алканоиламино из 1-6 атомов углерода, алкеноиламино из 3-8 атомов углерода, алкиноиламино из 3-8 атомов углерода, карбоксилалкил из 2-7 атомов углерода, аминометил, N-алкиламинометил из 2-7 атомов углерода, N,N-диалкиламинометил из 3-7 атомов углерода, меркапто и бензоиламино;

R_1' , R_2' , R_3' и R_4' , каждый независимо, представляет водород, галоген, алкил из 1-6 атомов углерода, алкенил из 2-6 атомов углерода, алкинил из 2-6 атомов углерода, алкенилокси из 2-6 атомов углерода, алкинилокси из 2-6 атомов углерода, галогенметил, алкоксиметил из 2-7 атомов углерода, алкокси из 1-6 атомов углерода, алкилтио из 1-6 атомов углерода, алкилсульфинил из 1-6 атомов углерода, алкилсульфонил из 1-6 атомов углерода, алкилсульфонамидо из 1-6 атомов углерода, трифторметил, циано, нитро, карбокси, карбалкил из 2-7 атомов углерода, фенокси, фенил, тиофенокси, бензил, алкоксиамино из 1-4 атомов углерода, диалкиламино из 2-12 атомов углерода, N,N-диалкиламиноалкил из 3-14 атомов углерода, фениламино, бензиламино, N-алкилкарбамоил из 1-6 атомов углерода, N,N-диалкилкарбамоил из 2-12 атомов углерода. В соответствии с последовательностью реакций, представленных на схеме 1, сложный эфир хинолин-3-карбоновой кислоты формулы 2 гидролизуют с помощью основания с получением карбоновой кислоты

формулы 3. Карбоксильную группу кислоты 3 превращают в ацилимидазол путем нагревания с карбонилдимидазолом в инертном растворителе, таком как диметилформамид (ДМФ) с последующим добавлением аммиака с получением амида 4. Дегидратация амидной функциональной группы с использованием дегидратирующего агента, такого как ангидрид трифторуксусной кислоты в пиридине, пентаоксид фосфора в инертном растворителе или тому подобные, дает 3-цианохинолины 5 данного изобретения. В тех случаях, когда какие-либо промежуточные соединения имеют асимметрический атом углерода, их можно использовать в виде рацемата или в виде индивидуальных R или S энантиомеров, в таком случае соединения данного изобретения будут представлять собой рацемические или R и S оптически активные формы, соответственно. Сложные эфиры хинолин-3-карбоновой кислоты формулы 2, хинолин-3-карбоновые кислоты формулы 3 и амиды хинолин-3-карбоновых кислот формулы 4, необходимые для получения соединений данного изобретения, либо уже известны в данной области, либо могут быть получены способами, известными в данной области, как подробно описано в следующих ссылках: Sarges Reinhard; Gallagher Andrea; Chambers Timothy J.; Yen Li An, J.Med.Chem., 36, 2828 (1993); Savini Luisa, Massarelli Paola; Pellerano Cesare; Bruni Giancarlo, Farmaco, 48(6), 805 (1993); Ife Robert J.; Brown Thomas H.; Keeling David J.; Leach Colin, J.Med.Chem., 35, 3413 (1992); Hanifin J.William; Capuzzi Rosemary; Cohen Elliott, J.Med.Chem., 12(5), 1096 (1969); Marecki Paul E.; Bambury Ronald E., J.Pharm.Sci., 73(8), 1141 (1984); Pellerano C.; Savini L.; Massarelli P.; Bruni G.; Fiaschi A.I., Farmaco, 45(3), 269, (1990); Marecki Paul E.; Bambury Ronald E., J.Pharm.Sci., 73(8), 114 (1984); заявка на патент WO 8908105; патент США 4343804; патент США 3470186.

Схема 1

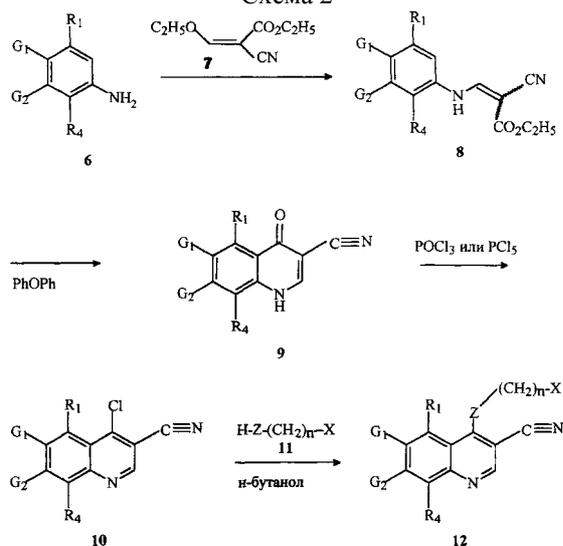


Получение соединений данного изобретения, охватываемых формулой 12, описано ниже на схеме 2, где X, Z, n, R₁, G₂, G₁ и R₄ определе-

ны выше. Замещенный анилин формулы 6 нагревали в присутствии растворителя или без растворителя с реагентом 7, получая промежуточное соединение 8 в виде смеси изомеров. Термолит 8 в высококипящем растворителе, таком как дифениловый эфир, при 200-350°C дает 3-цианохинолины формулы 9; данные промежуточные соединения также могут существовать в таутомерной форме 4-гидроксихинолина. В тех случаях, когда R₄ представляет атом водорода, промежуточные соединения 9 могут образовываться в виде смеси двух региоизомеров. Данные изомеры могут быть разделены способами, хорошо известными в данной области, включая, но не ограничиваясь ими, дробную кристаллизацию и хроматографические методы. Затем разделенные изомеры могут быть преобразованы по отдельности в соединения изобретения. Альтернативно, изомеры могут быть разделены на более поздней стадии синтеза. Нагревание соединений 9 в присутствии растворителя или без растворителя с хлорирующим агентом, таким как оксихлорид фосфора или пентахлорид фосфора дает 4-хлор-3-цианохинолины формулы 10. Конденсация 10 с нуклеофильным реагентом, таким как амин, анилин, меркаптан, тиофенол, фенол или спирт, формулы 11 дает промежуточные 3-цианохинолины формулы 12; данная конденсация может быть ускорена путем нагревания реакционной смеси или путем использования основных катализаторов, таких как триалкиламины, гидрид натрия в инертном растворителе, алкоксиды натрия или калия в спиртовых растворителях, и тому подобного. В данных случаях, где заместители могут способствовать образованию асимметрического атома углерода, промежуточные соединения можно использовать в виде рацемата или в виде индивидуальных R или S энантиомеров, в таком случае соединения данного изобретения будут представлять собой рацемические или R и S оптически активные формы, соответственно. В том случае, где заместители могут способствовать образованию более, чем одного асимметрического атома углерода, могут существовать диастереомеры; они могут быть разделены способами, хорошо известными в данной области, включая, но не ограничиваясь ими, дробную кристаллизацию и хроматографические методы. В тех случаях, когда фрагменты R₁, G₂, G₁ и R₄ содержат первичную или вторичную аминогруппы, сначала аминогруппы перед реакцией с реагентом 7 следует защитить. Подходящие защитные группы включают, но не ограничиваются ими, трет-бутоксикарбонильную (BOC) и бензилоксикарбонильную (CBZ) защитные группы. Первая из защитных групп может быть удалена из конечных продуктов формулы 12 путем обработки кислотой, такой как трифторуксусная кислота, тогда как вторая защитная группа может быть удалена с помощью каталитического гидрирования. В тех случаях, где

фрагменты R_1 , G_2 , G_1 и R_4 содержат гидроксильные группы, гидроксильные группы перед реакцией с реагентом 7 сначала следует защитить. Подходящие защитные группы включают, но не ограничиваются ими, трет-бутилдиметилсилильную, тетрагидропиранильную или бензильную защитные группы. Первые две защитные группы могут быть удалены из конечных продуктов формулы 12 путем обработки кислотой, такой как уксусная кислота или хлористо-водородная кислота, тогда как последняя защитная группа может быть удалена путем каталитического гидрирования.

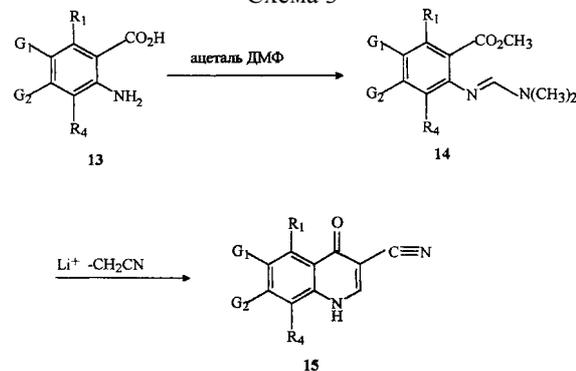
Схема 2



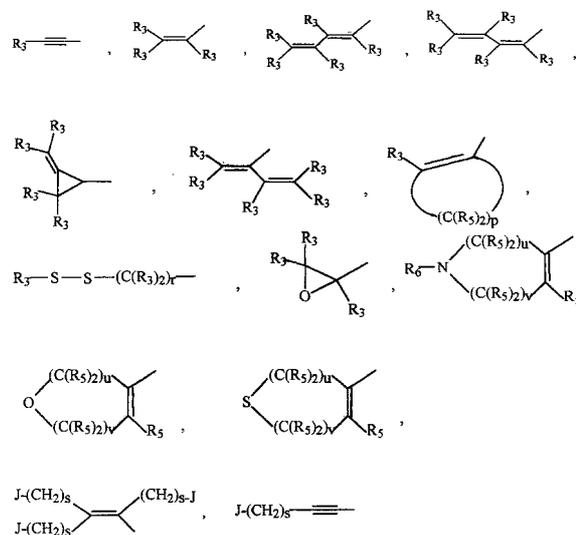
Получение промежуточного соединения 15 (идентичного промежуточному соединению 9 на схеме 2) также может быть осуществлено, как описано ниже на схеме 3. Нагревание замещенного анилина формулы 13 с димилацеталем диметилформаида в присутствии растворителя или без растворителя дает промежуточные соединения формулы 14. Взаимодействие 14 с литиевым анионом ацетонитрила, полученного с использованием основания, такого как *n*-бутиллитий, или тому подобного, в инертных растворителях дает 3-цианохинолоны 15 или их 3-циано-4-гидроксихинолиновые таутомеры, которые могут быть превращены в соединения данного изобретения. В тех случаях, когда фрагменты R_1 , G_2 , G_1 и R_4 содержат первичную или вторичную аминогруппы, аминогруппы сначала следует защитить. Подходящие защитные группы включают, но не ограничиваются ими, трет-бутоксикарбонильную (BOC) и бензилоксикарбонильную (CBZ) защитные группы. Первая из защитных групп может быть удалена из конечных продуктов формулы 15 путем обработки кислотой, такой как трифторуксусная кислота, тогда как вторая защитная группа может быть удалена с помощью каталитического гидрирования. В тех случаях, когда фрагменты R_1 , G_2 , G_1 и R_4 содержат гидроксильные группы, гидроксильные группы сначала следует защитить. Подходящие защитные группы включают,

но не ограничиваются ими, трет-бутилдиметилсилильную, тетрагидропиранильную или бензильную защитные группы. Первые две защитные группы могут быть удалены из конечных продуктов формулы 15 путем обработки кислотой, такой как уксусная кислота или хлористо-водородная кислота, тогда как последняя защитная группа может быть удалена путем каталитического гидрирования.

Схема 3



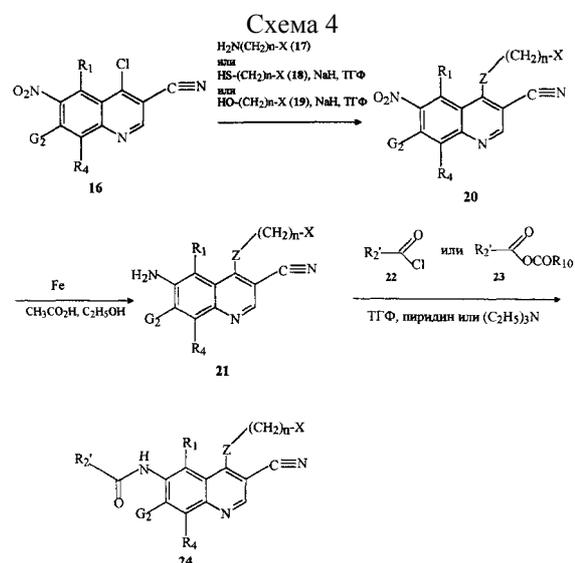
Получение соединений данного изобретения, охватываемых формулой 24, описано ниже на схеме 4, где R_1 , G_2 , R_4 , Z , n и X определены выше. R_{10} представляет алкил из 1-6 атомов углерода (предпочтительно изобутил). R_2' представляет радикал, выбранный из группы, включающей



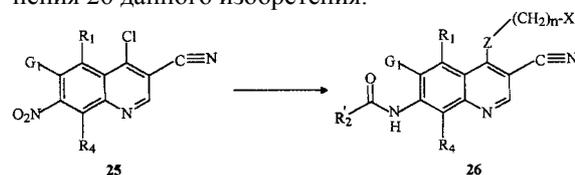
где R_6 , R_3 , R_5 , J , s , r , и v определены выше. В соответствии с реакциями, представленными на схеме 4, 4-хлор-3-циано-6-нитрохинолин 16 может взаимодействовать с амином или анилином 17 при нагревании в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, бутанол или метоксиэтанол, с получением соединения формулы 20, где Z представляет $-NH-$. Взаимодействие 16 с меркаптаном или тиофенолом 18 в инертном растворителе может быть осуществлено с использованием основания, такого как гид-

рид натрия, с получением соединения формулы 20, где Z представляет -S-. Взаимодействие 16 со спиртом или фенолом 19 в инертном растворителе может быть осуществлено с использованием основания, такого как гидрид натрия, с получением соединения формулы 20, где Z представляет -O-. Соединения формулы 20 могут быть восстановлены в 6-амино-3-цианохиолин 21 с использованием восстанавливающего агента, такого как гидросульфит натрия в двухфазной системе, состоящей из тетрагидрофурана и воды в присутствии небольшого количества катализатора межфазного переноса или с использованием железа в нагреваемых при кипении с обратным холодильником протонных растворителях, содержащих уксусную кислоту или хлорид аммония. Ацилирование 21 либо хлорангидридом кислоты формулы 22, либо смешанным ангидридом формулы 23 (которые получают из соответствующей карбоновой кислоты) в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран (ТГФ) в присутствии органического основания, такого как пиридин, триэтиламин, диизопропилэтиламин или N-метилморфолин, дает соединения данного изобретения формулы 24. В тех случаях, когда 22 или 23 имеют асимметрический атом углерода, их можно использовать в виде рацемата или в виде индивидуальных R или S энантимеров, в таком случае соединения данного изобретения будут представлять собой рацемические или R и S оптически активные формы, соответственно. В тех случаях, когда R₂' содержит первичную или вторичную аминогруппы, аминогруппы сначала следует защитить перед образованием ангидрида или хлорангидрида кислоты. Подходящие защитные группы включают, но не ограничиваются ими, трет-бутоксикарбонильную (BOC) и бензилоксикарбонильную (CBZ) защитные группы. Первая из защитных групп может быть удалена из конечных продуктов формулы 24 путем обработки кислотой, такой как трифторуксусная кислота, тогда как вторая защитная группа может быть удалена каталитическим гидрированием. В тех случаях, когда фрагмент R₂' содержит гидроксильные группы, гидроксильные группы в первую очередь следует защитить перед образованием ангидрида или хлорангидрида кислоты. Подходящие защитные группы включают, но не ограничиваются ими, трет-бутилдиметилсилильную, тетрагидропиридинильную или бензильную защитные группы. Первые две защитные группы могут быть удалены из конечных продуктов формулы 24 путем обработки кислотой, такой как уксусная кислота или хлористо-водородная кислота, тогда как последняя защитная группа может быть удалена каталитическим гидрированием. В тех случаях, когда в промежуточ-

ных соединениях 17, 18 или 19 X содержит первичную или вторичную аминогруппы или гидроксильные группы, может потребоваться защитить данные группы перед взаимодействием с 16. Можно использовать такие же защитные группы для амина или спирта, как описано выше, и они могут быть удалены из продуктов 24, как описано ранее.

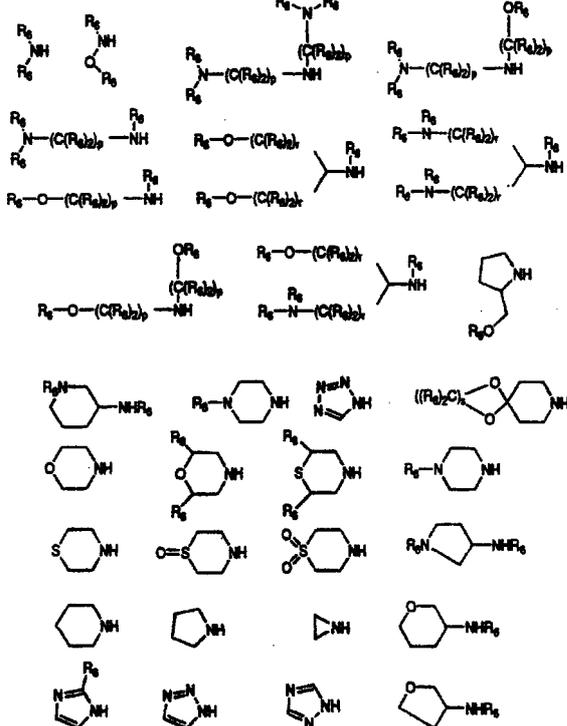


С использованием способов, аналогичных описанным выше на схеме 4, промежуточные соединения 25 могут быть превращены в соединения 26 данного изобретения.



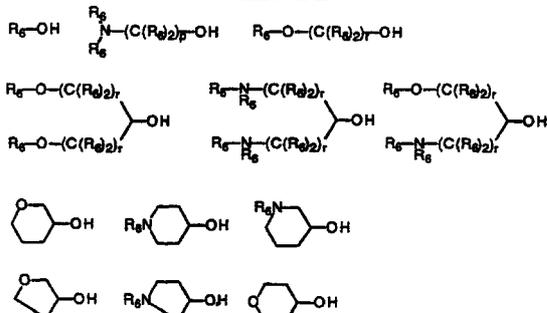
Для получения соединений данного изобретения необходимы определенные амины. Некоторые иллюстративные амины приведены ниже в списке А, где R₆, p и г определены выше. Данные амины являются коммерчески доступными, известны в химической литературе или могут быть получены с помощью простых способов, хорошо известных в данной области. В некоторых случаях такие амины могут иметь асимметрические атомы углерода; их можно использовать в виде рацематов, или они могут быть разделены и использованы в виде индивидуальных R или S энантимеров, в таком случае соединения данного изобретения будут представлять рацемические или оптически активные формы, соответственно. Во всем описании данной заявки на приведенных ниже схемах данные амины и другие подобные амины будут представлены общей структурой формулы (R')₂NH, где данная формула может представлять первичный или вторичный амин.

Список А



Для получения соединений данного изобретения необходимы определенные спирты. Некоторые иллюстративные спирты приведены ниже в списке В, где R_6 , p и g определены выше. Данные спирты являются коммерчески доступными, известны в химической литературе или могут быть получены с помощью простых способов, хорошо известных в данной области. В некоторых случаях такие спирты могут иметь асимметрические атомы углерода; их можно использовать в виде рацематов, или они могут быть разделены и использованы в виде индивидуальных R или S энантимеров, в таком случае соединения данного изобретения будут представлять рацемические или оптически активные формы, соответственно. Во всем описании данной заявки на приведенных ниже схемах данные спирты и другие подобные спирты будут представлены общей структурой формулы $R'OH$.

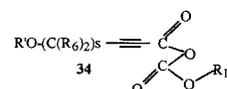
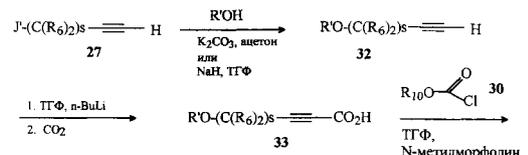
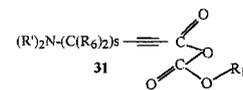
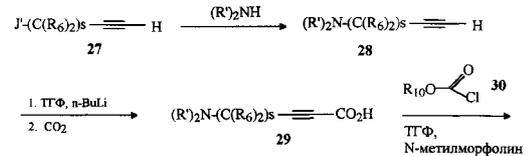
Список В



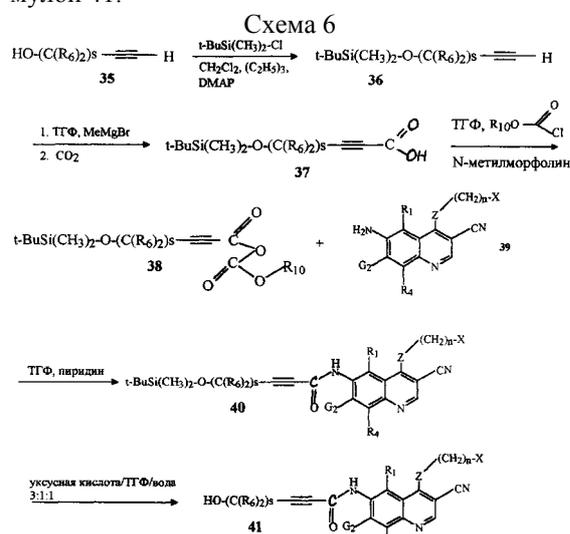
Для получения некоторых соединений данного изобретения необходимы определенные смешанные ангидриды формул 31, 34 и 38; их получают, как описано ниже на схемах 5-6, где R_6 , R_{10} , X , Z , p и s являются такими, как определено выше. J' представляет атом галогена - хлор, бром или иод,

или представляет тозилатную (п-толуол-сульфонатную) или мезилатную (метансульфонатную) группу. Взаимодействие 27 с амином из списка А осуществляют путем нагревания в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран или N,N -диметилформамид или с использованием карбоната калия или цезия в ацетоне. Температура и продолжительность нагревания будут зависеть от реакционной способности 27; более продолжительное время реакции и более высокие температуры могут потребоваться, когда s больше 1. Обработка 28 алкиллитиевым реагентом с последующим гашением с использованием атмосферы сухого диоксида углерода приводит к карбоновым кислотам формулы 29. Они могут быть превращены в смешанные ангидриды формулы 31 с использованием реагента, такого как изобутилхлорформиат, в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, в присутствии основания, такого как N -метилморфолин. Данные ангидриды затем можно использовать для получения соединений данного изобретения, как описано выше для схемы 4. Взаимодействие 27 со спиртом списка В осуществляют с использованием гидрида натрия или другого нуклеофильного основания, такого как карбонат калия или цезия, в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, ацетон или N,N -диметилформамид. В некоторых случаях спирт из списка В также может выступать в качестве растворителя для реакции. Обработка 32 алкиллитиевым реагентом с последующим гашением с использованием атмосферы сухого диоксида углерода приводит к карбоновым кислотам формулы 33. Они могут быть превращены в смешанные ангидриды формулы 34 с использованием реагента, такого как изобутилхлорформиат, в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, в присутствии основания, такого как N -метилморфолин. Данные ангидриды затем можно использовать для получения соединений данного изобретения, как описано выше на схеме 4.

Схема 5



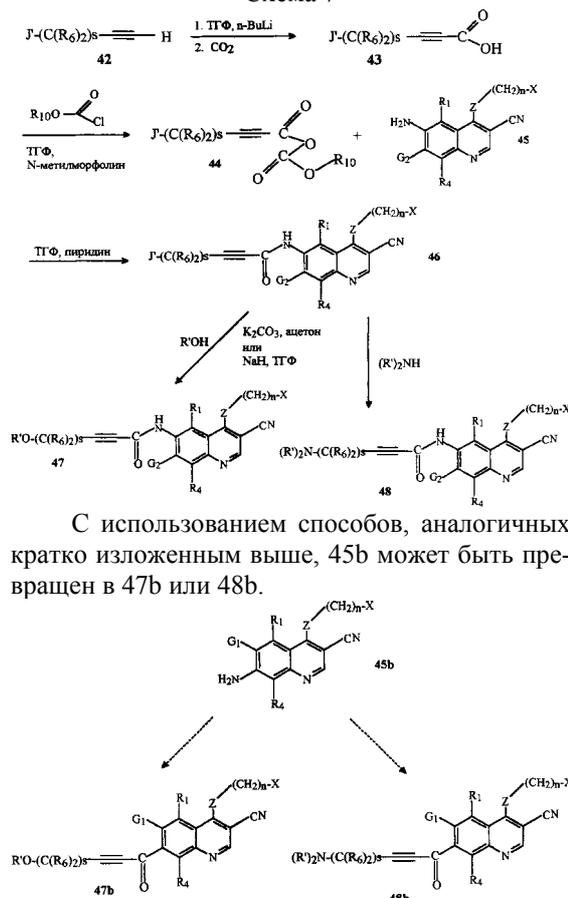
Как представлено ниже на схеме 6, где R_1 , G_2 , R_4 , R_6 , R_{10} , X , Z , n и s являются такими, как определено выше, спирты 35 могут быть защищены трет-бутилдиметилсилильной защитной группой взаимодействием с соответствующим силилхлоридом в хлористом метиле в присутствии триэтиламина и 4- N,N -диметиламинопиридина (DMAP). Полученные защищенные спирты 36 превращают в ацетиленовые реактивы Гриньяра, которые, в свою очередь, выдерживают в атмосфере сухого диоксида углерода, с получением карбоновых кислот 37. Как описано выше, их превращают в смешанные ангидриды 38, которые при взаимодействии с 6-амино-3-цианохинолином 39 дают 40. На конечной стадии данной последовательности силильную защитную группу удаляют обработкой кислотой в смеси протонных растворителей, с получением соединений, представленных формулой 41.



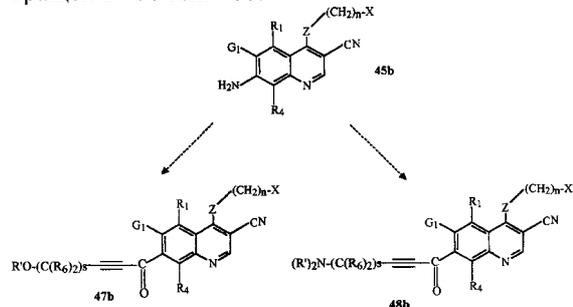
Соединения по данному изобретению также получают, как показано ниже на схеме 7, где R_1 , G_2 , R_4 , R_6 , R_{10} , X , Z , n и s являются такими, как определено выше. J' представляет атом галогена - хлор, бром или иод, или представляет тозилатную или мезилатную группу. Обработка 42 алкиллитиевым реагентом при низкой температуре с последующим гашением в атмосфере сухого диоксида углерода приводит к карбоновым кислотам формулы 43. Они могут быть превращены в смешанные ангидриды формулы 44 с использованием реагента, такого как изобутилхлорформиат, в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, в присутствии основания, такого как N -метилморфолин. Данные ангидриды затем можно использовать для получения соединений данного изобретения с использованием описанного выше на схемах взаимодействия с 6-амино-3-цианохинолинами 45. Взаимодействие 46 со спиртом из списка В осуществляют с использованием гидроксида натрия или другого ненуклеофильного основания в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран или N,N -диметилформамид, получая

соединения данного изобретения, представленные 47. В некоторых случаях спирт списка В также может выступать в качестве растворителя для реакции. Взаимодействие 46 с амином из списка А, дающее соединения данного изобретения, представленные формулой 48, осуществляют путем нагревания в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран или N,N -диметилформамид, или с использованием карбоната калия или цезия в ацетоне. Температура и продолжительность нагревания будут зависеть от реакционной способности 46; более продолжительное время реакции и более высокие температуры могут потребоваться, когда s больше 1.

Схема 7

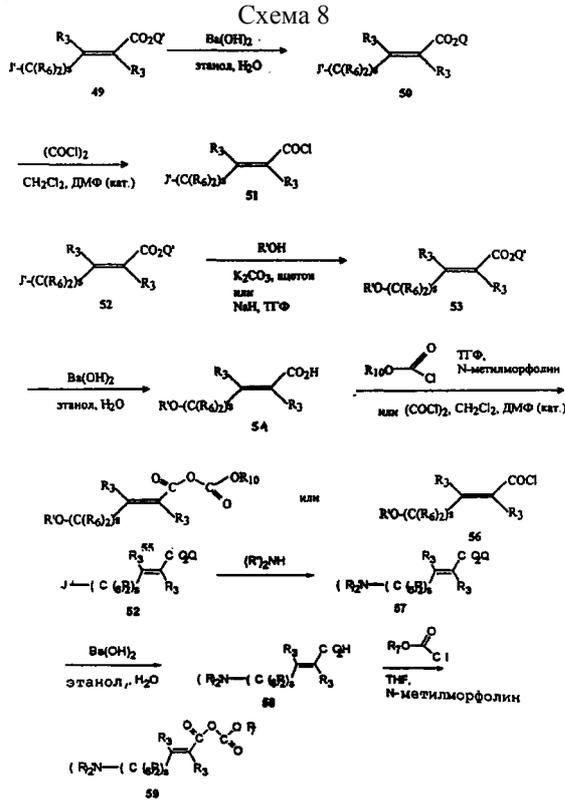


С использованием способов, аналогичных кратко изложенным выше, 45b может быть превращен в 47b или 48b.



Хлорангидриды и ангидриды других карбоновых кислот, необходимые для получения некоторых соединений данного изобретения, получают, как показано ниже на схеме 8, где R_6 , R_3 , R_{10} , X , Z , J' , n и s определены выше. Q' представляет алкильную группу из 1-6 атомов углерода. Сложные эфиры 49, 53 или 57 могут быть гидролизованы основанием, таким как гидроксид бария, давая соответствующие карбоновые кислоты 50, 54 или 58. Данные кислоты могут быть превращены в соответствующие хлорангидриды карбоновых кислот 51 или 56 с использованием оксалилхлорида и каталитического количества N,N -диметилформамида в инертном растворителе или в соответствующие смешанные ангидриды 55 или 59 с использованием изобутилхлорформиата и органического осно-

вания, такого как N-метилморфолин. Уходящая группа в соединениях, представленных формулой 52, может замещаться аминами из списка А и спиртами из списка В с использованием ранее описанных способов, давая промежуточные соединения 57 и 53, соответственно. Данные хлорангидриды карбоновых кислот 51 и 56 и данные ангидриды 55 и 59 можно использовать для получения некоторых соединений данного изобретения с использованием способов, охарактеризованных выше на схемах данного описания.

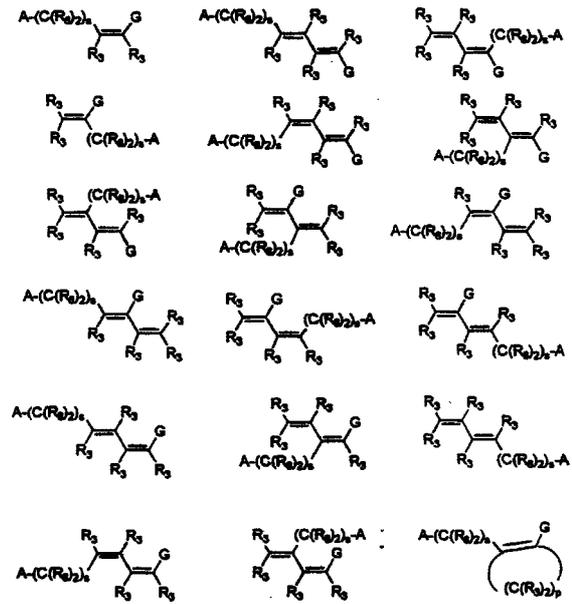


Используя способы, идентичные описанным выше на схеме 8, можно получать аналогичные хлорангидриды и ангидриды карбоновых кислот, перечисленные ниже в списке С, где R₆, R₃, p и s такие, как определено ранее. G представляет радикал



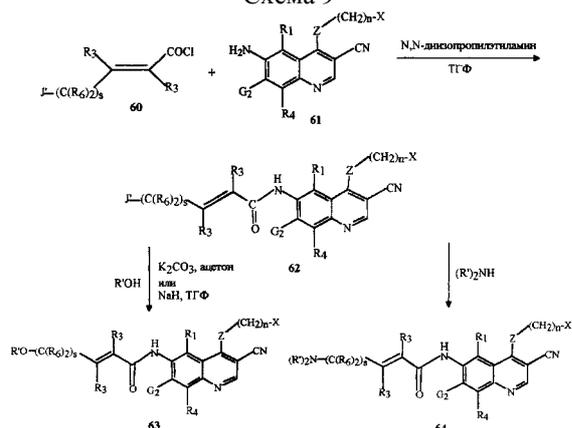
а А представляет радикал -N(R')₂, -OR' или -J' где -N(R')₂ является производным аминов из списка А, -OR' является производным спиртов из списка В, а J' представляет уходящую группу, как определено ранее. Используя такие хлорангидриды и ангидриды карбоновых кислот, следуя способам, кратко изложенным выше на схемах, и следуя подробностям, описанным в приведенных ниже примерах, могут быть получены многие соединения данного изобретения.

Список С

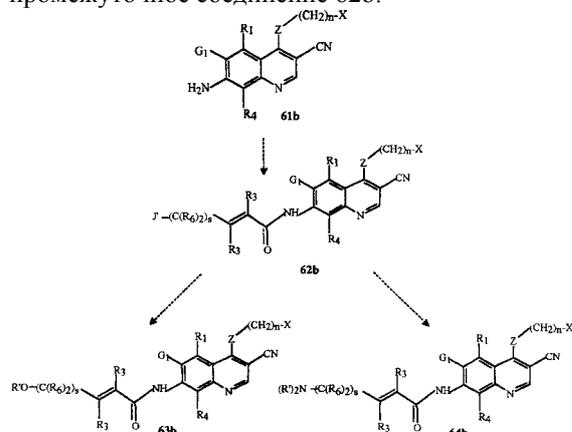


Соединения данного изобретения, представленные формулами 62-63, могут быть получены, как показано на схеме 9, где R₁, G₂, R₄, R₆, R₃, R₁₀, X, Z, J', n и s являются такими, как определено выше. Взаимодействие хлорангидридов карбоновых кислот 60 и 6-амино-3-цианохинолинов 61 с использованием органического основания в инертном растворителе дает соединения данного изобретения, представленные формулой 62. Реакцию 62 со спиртом из списка В проводят с использованием гидрида натрия или другого ненуклеофильного основания, такого как карбонат калия или цезия, в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, ацетон или N,N-диметилформамид, с получением соединений данного изобретения, представленных формулой 63. В некоторых случаях спирт из списка В также может выступать в качестве растворителя для реакции. Взаимодействие 62 с амином из списка А, дающее соединения данного изобретения, представленные формулой 64, осуществляют путем нагревания в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид. Температура и продолжительность нагревания будут зависеть от реакционной способности 62; более продолжительное время реакции и более высокие температуры могут потребоваться, когда s больше 1. Кроме того, при использовании данного способа для получения аналогичных соединений данного изобретения можно использовать хлорангидриды карбоновых кислот и смешанные ангидриды, перечисленные в списке С.

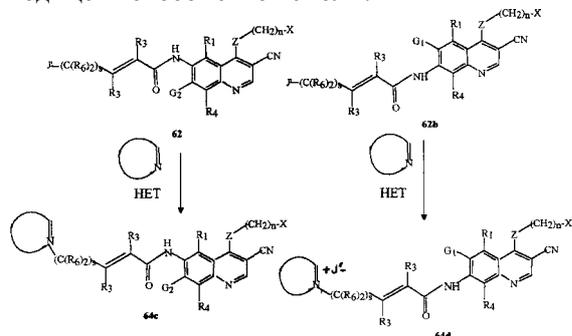
Схема 9



При использовании способов, обобщенных выше, 61b можно превратить в 63b и 64b через промежуточное соединение 62b.



Взаимодействие 62 или 62b с азотсодержащим гетероциклом НЕТ, который также содержит связь ненасыщенный углерод-азот, осуществляемое путем нагревания при кипении с обратным холодильником в инертном растворителе, дает соединения данного изобретения 64c и 64d, соответственно, где соединение имеет положительный заряд. Противоион J' может быть заменен на любой другой фармацевтически приемлемый анион с использованием подходящей ионообменной смолы.



Некоторые соединения данного изобретения могут быть получены, как показано далее на схеме 10, где R₁, G₂, R₃, R₄, R₆, R₁₀, X, Z, J', n и г являются такими, как определено выше. Ацетиленовые спирты 65 могут быть введены во взаимодействие с галогенидами, мезилатами или тозилатами 66 с использованием основания, такого как гидрид натрия, в инертном раствори-

теле, таком как тетрагидрофуран. Полученный ацетилен 67 затем обрабатывают алкиллитиевым реагентом при низкой температуре. Выдерживание реакционной смеси в атмосфере диоксида углерода затем дает карбоновые кислоты 68. Они, в свою очередь, взаимодействуют с 6-амино-3-цианохинолинами 69, посредством смешанных ангидридов, давая соединения по данному изобретению, представленные формулой 70. Альтернативно, промежуточные соединения 67 могут быть получены, исходя из спирта 71, с помощью первоначальной обработки его основанием, таким как гидрид натрия, в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, а затем добавлением уходящую группу. Аналогичным образом аминоспирты, представленные формулой (R₆)₂N-(C(R₆)₂)_n-OH, при взаимодействии с 72 и использовании химических превращений схемы 10, могут быть превращены в соединения данного изобретения, представленные формулами

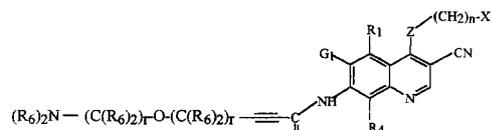
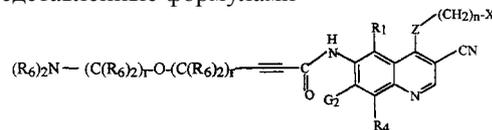
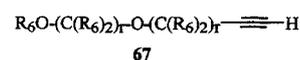
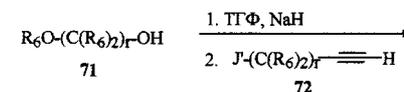
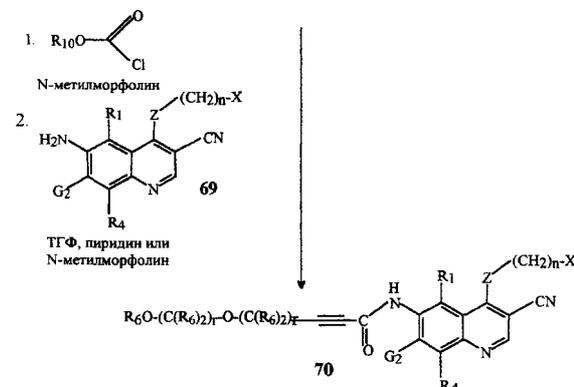
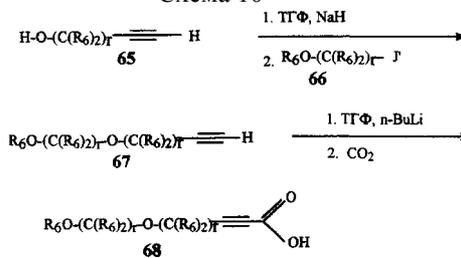
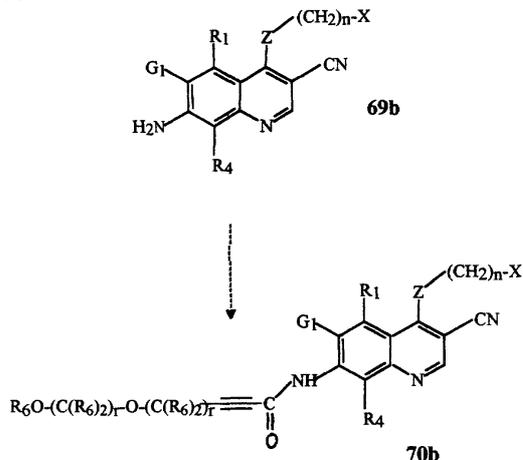


Схема 10



67

С использованием способов, аналогичных описанным выше, 69b можно превратить в соединения данного изобретения, представленные 70b.

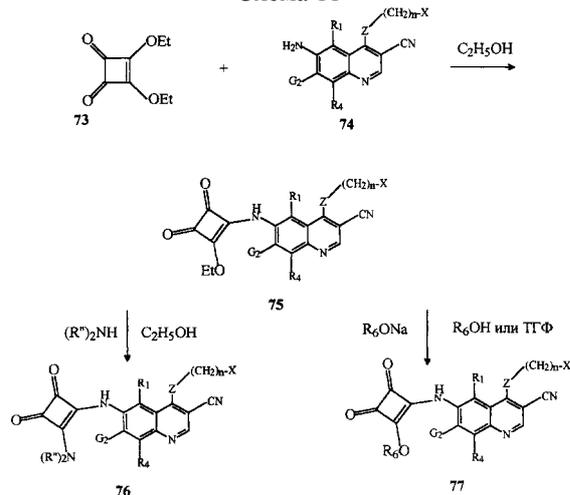


Соединения данного изобретения, представленные формулами 76 и 77, получают, как показано ниже на схеме 11, где R₁, R₃, R₄, R₆ и n определены выше, а амины HN(R'')₂ выбирают из группы:

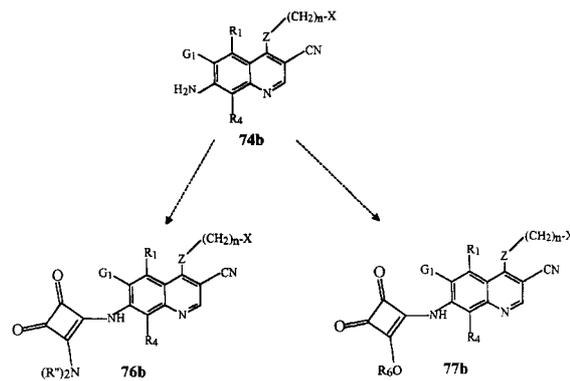


Нагревание при кипении с обратным холодильником 73 и 74 в растворителе, таком как этанол, дает промежуточное соединение 75, которое может взаимодействовать с амином в кипящем этаноле, давая соединения данного изобретения, представленные формулой 76. Обработка 75 избытком алкоксида натрия в инертном растворителе или в растворителе, из которого получают алкоксид, дает соединения формулы 77 данного изобретения.

Схема 11

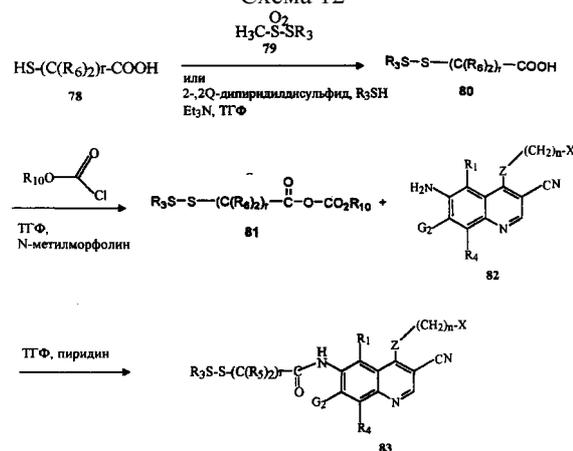


Способом, аналогичным описанному выше, 74b может быть превращен в 76b или 77b.

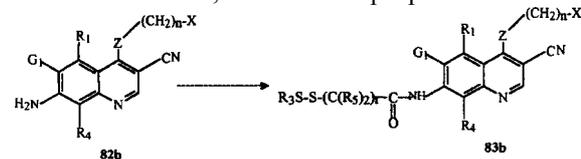


Соединения данного изобретения, представленные формулой 83, могут быть получены, как показано на схеме 12, где R₁, G₂, R₄, R₃, R₆, R₁₀, X, Z, n и г являются такими, как определено выше. Реакция меркаптокарбоновых кислот 78 с реагентами 79 дает соединения, представленные формулой 80. Альтернативно, 80 можно получить из меркаптана R₃SH с использованием меркаптокислоты 78, триэтиламина и 2,2'-дипиридилдисульфида. Образование смешанного ангидрида для получения 81 с последующей конденсацией с 6-амино-3-цианохинолинами 82 дает соединения данного изобретения.

Схема 12



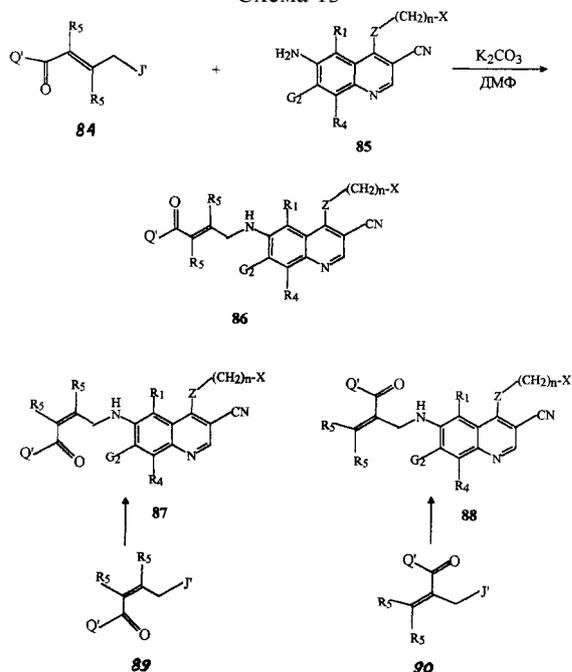
С использованием способов, аналогичных описанным выше, 82b можно превратить в 83b.



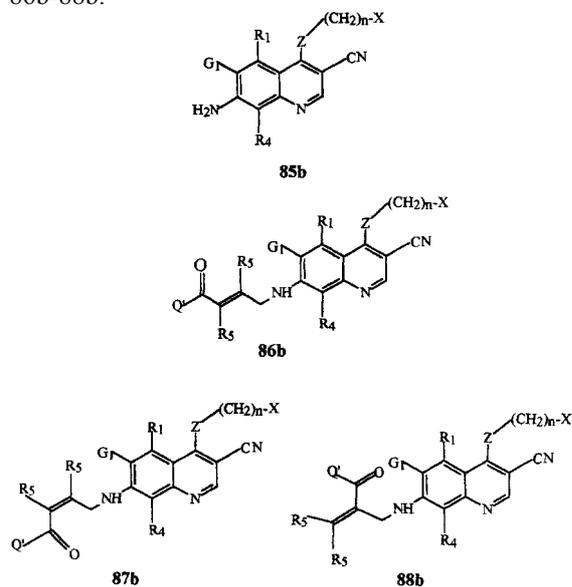
Соединения данного изобретения, представленные формулами 86-88, могут быть получены, как показано на схеме 13, где R₁, G₂, R₁, R₄, R₅, J', X, Z и n являются такими, как определено выше. Q' представляет алкил из 1-6 атомов углерода, алкокси из 1-6 атомов углерода, гидроксид или водород. Алкилирование 84 6-амино-3-цианохинолинами 85 может быть осуществлено при нагревании в инертном растворителе, таком как N,N-диметилформамид, с использованием основания, такого как карбонат калия, с получением соединений данного изобретения, представленных формулой 86. Когда Q' представляет алкокси, сложноэфирная группа может

быть гидролизована до кислоты с использованием основания, такого как гидроксид натрия в метаноле. Аналогичным образом с использованием промежуточных соединений 89 и 90, могут быть получены соединения данного изобретения, представленные формулами 87 и 88, соответственно.

Схема 13



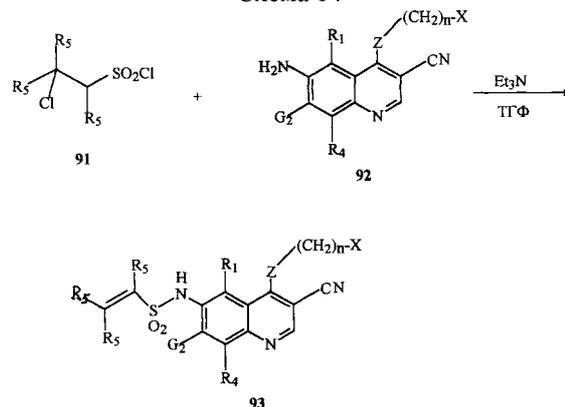
С использованием способов, аналогичных описанным выше, 85b может быть превращен в 86b-88b.



Соединения данного изобретения, представленные формулой 93, могут быть получены, как показано на схеме 14, где R₁, G₂, R₄, R₅, X, Z и n являются такими, как определено выше. Взаимодействие реагента 91 с 6-амино-3-цианохинолинами 92 осуществляют с использованием избытка органического основания, такого как триэтиламин, и инертного растворителя, такого как тетрагидрофуран, с получением со-

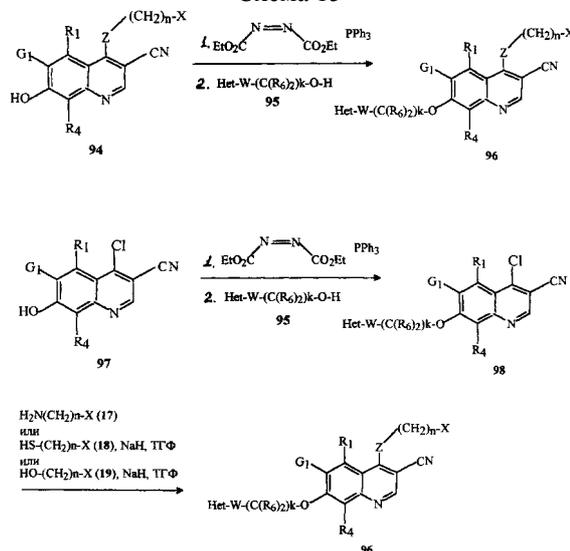
единений данного изобретения, представленных формулой 93.

Схема 14



Соединения данного изобретения, представленные формулой 96, могут быть получены, как показано на схеме 15, где R₁, G₂, G₁, R₄, R₆, W, Het, X, Z, k и n являются такими, как определено выше, с использованием реакции Мицунобу фенола 94 и спирта 95 в инертном растворителе. Альтернативно, реакцию Мицунобу можно применить для соединения 97 для получения 98. Данное соединение может быть превращено в 96, как описано ранее на схеме 4. Гетероцикл может быть введен в 6-положение с использованием соответствующих соединений, где G₁ представляет гидроксильную группу, а G₂ расположен в 7-положении.

Схема 15



Возможны определенные манипуляции с функциональными группами, полезные для получения соединений данного изобретения, которые можно применять для различных промежуточных 3-цианохинолинов, а также для конечных соединений данного изобретения. Данные манипуляции относятся к заместителям R₁, G₁, G₂ или R₄ которые находятся в 3-цианохинолинах, показанных выше на схемах. Некоторые из манипуляций с данными функциональными группами описаны ниже.

Когда один или несколько из R₁, G₁, G₂ или R₄ представляет нитрогруппу, она может

быть превращена в соответствующую аминоксигруппу восстановлением с использованием восстанавливающего агента, такого как железо в уксусной кислоте, или каталитическим гидрированием. Когда один или несколько из R_1 , G_1 , G_2 или R_4 представляет аминоксигруппу, она может быть превращена в соответствующую диалкиламиноксигруппу, содержащую от 2 до 12 атомов углерода, алкилированием с использованием, по крайней мере, двух эквивалентов галоидного алкила из 1-6 атомов углерода при нагревании в инертном растворителе или восстановительным алкилированием с использованием альдегида, содержащего от 1 до 6 атомов углерода, и восстанавливающего агента, такого как цианоборгидрид натрия. Когда один или несколько из R_1 , G_1 , G_2 или R_4 представляет метоксигруппу, она может быть превращена в соответствующую гидроксигруппу взаимодействием с деметилирующим агентом, таким как трибромид бора, в инертном растворителе или нагреванием с хлоридом пиридина в присутствии или в отсутствие растворителя. Когда один или несколько из R_1 , G_1 , G_2 или R_4 представляет аминоксигруппу, она может быть превращена в соответствующую алкилсульфонамидо, алкенилсульфонамидо или алкинилсульфонамидо группу из 2-6 атомов углерода взаимодействием с алкилсульфонилхлоридом, алкенилсульфонилхлоридом или алкинилсульфонилхлоридом, соответственно, в инертном растворителе с использованием основного катализатора, такого как триэтиламин или пиридин. Когда один или несколько из R_1 , G_1 , G_2 или R_4 представляет аминоксигруппу, она может быть превращена в соответствующую алкиламиноксигруппу из 1-6 атомов углерода алкилированием одним эквивалентом галоидного алкила из 1-6 атомов углерода при нагревании в инертном растворителе или восстановительным алкилированием с использованием альдегида из 1-6 атомов углерода и восстанавливающего агента, такого как цианоборгидрид натрия в протонном растворителе, таком как вода или спирт или их смесях. Когда один или несколько из R_1 , G_1 , G_2 или R_4 представляет гидроксигруппу, она может быть превращена в соответствующую алканоилокси группу из 1-6 атомов углерода реакцией с подходящим хлорангидридом, ангидридом или смешанным ангидридом карбоновой кислоты в инертном растворителе с использованием пиридина или триалкиламина в качестве катализатора. Когда один или несколько из R_1 , G_1 , G_2 или R_4 представляет гидроксигруппу, она может быть превращена в соответствующую алканоилокси группу из 1-6 атомов углерода взаимодействием с подходящим хлорангидридом, ангидридом или смешанным ангидридом карбоновой кислоты в инертном растворителе с использованием пиридина или триалкиламина в качестве катализатора. Когда один или несколько из R_1 , G_1 , G_2 или R_4 представляет гидроксигруппу, она может быть превращена в соответствующую

ую алканоилокси группу из 1-6 атомов углерода взаимодействием с подходящим хлорангидридом, ангидридом или смешанным ангидридом карбоновой кислоты в инертном растворителе с использованием пиридина или триалкиламина в качестве катализатора. Когда один или несколько из R_1 , G_1 , G_2 или R_4 представляет карбокси или карбалкоксигруппу из 2-7 атомов углерода, она может быть превращена в соответствующую гидроксиметильную группу восстановлением с использованием подходящего восстанавливающего агента, такого как боран, боргидрид лития или литийалюминийгидрид, в инертном растворителе, гидроксиметильная группа, в свою очередь, может быть превращена в соответствующую галогенметильную группу взаимодействием в инертном растворителе с галогенирующим реагентом, таким как трибромид фосфора, давая бромметильную группу, или пентахлорид фосфора, давая хлорметильную группу. Гидроксиметильная группа может быть ацилирована подходящим хлорангидридом, ангидридом или смешанным ангидридом карбоновой кислоты в инертном растворителе с использованием пиридина или триалкиламина в качестве катализатора, давая соединения по данному изобретению с соответствующей алканоилоксиметильной группой из 2-7 атомов углерода, алканоилоксиметильной группой из 2-7 атомов углерода или алканоилоксиметильной группой из 2-7 атомов углерода. Когда один или несколько из R_1 , G_1 , G_2 или R_4 представляет галогенметильную группу, она может быть превращена в алкоксиметильную группу из 2-7 атомов углерода замещением атома галогена алкоксидом натрия в инертном растворителе. Когда один или несколько из R_1 , G_1 , G_2 или R_4 представляет галогенметильную группу, она может быть превращена в аминометильную группу, N-алкиламинометильную группу из 2-7 атомов углерода или N,N-диалкиламинометильную группу из 3-14 атомов углерода замещением атома галогена аммиаком, первичным или вторичным амином, соответственно, в инертном растворителе.

В дополнение к описанным выше способам, имеется ряд заявок на патенты, в которых описаны способы, которые могут использоваться для получения соединений данного изобретения. Хотя данные способы описывают получение определенных хиназолинов, они также могут использоваться для получения соответственно замещенных 3-цианохинолинов. Химические способы, описанные в заявке WO-9633981, можно использовать для получения 3-цианохинолиновых промежуточных соединений, используемых в данном изобретении, где R_1 , G_1 , G_2 или R_4 представляют алкоксиалкиламиноксигруппы. Химические способы, описанные в заявке WO-9633980, можно использовать для получения 3-цианохинолиновых промежуточных соединений, используемых в данном изобретении.

бретении, где R₁, G₁, G₂ или R₄ представляют аминоксилалкоксигруппы. Химические способы, описанные в заявке WO-9633979, можно использовать для получения 3-цианохинолиновых промежуточных соединений, используемых в данном изобретении, где R₁, G₁, G₂ или R₄ представляют алкоксиалкиламиногруппы. Химические способы, описанные в заявке WO-9633978, можно использовать для получения 3-цианохинолиновых промежуточных соединений, используемых в данном изобретении, где R₁, G₁, G₂ или R₄ представляют аминоксилалкоксигруппы. Хотя в вышеуказанных заявках на патенты описаны соединения, где указанные функциональные группы были введены в 6-положение хинолина, те же самые химические реакции могут использоваться для введения таких же групп в положения, занимаемые заместителями R₁, G₁, G₂ или R₄ в соединениях данного изобретения.

Представители соединений данного изобретения были оценены в нескольких стандартных процедурах фармакологических испытаний, что показало, что соединения данного изобретения обладают значительной активностью в качестве ингибиторов протеинтирозинкиназы и представляют собой антипролиферативные агенты. Таким образом, на основании активности, продемонстрированной в стандартных фармакологических испытаниях, соединения данного изобретения полезны в качестве противоопухолевых агентов. Используемые методики испытаний и полученные результаты представлены ниже.

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

Представители тестируемых соединений оценивали на их способность ингибировать фосфорилирование тирозинового остатка пептидного субстрата, катализируемое ферментом, представляющим киназу рецептора эпидермального фактора роста. Пептидный субстрат (RR-SRC) имеет последовательность arg-arg-leu-ile-glu-asn-ala-glu-tyr-ala-ala-arg-gly. Фермент, использованный в данной методике испытаний, представляет собой His-маркированный цитоплазматический домен EGFR. Конструировали рекомбинантный бакуловирус (vHcEGFR52), содержащий EGFR кДНК кодирующие аминокислоты 645-1186, предшествующие Met-Ala-(His)₆. Sf9 клетки в 100 мм чашках Петри инфицировали 10 БОЕ/клетку и клетки собирали через 48 ч после инфицирования. Цитоплазматический экстракт получали с использованием 1% Triton X-100 и наносили на Ni-NTA колонку. После промывания колонки 20 мМ имидазола

элюировали HcEGFR с использованием 250 мМ имидазола (в 50 мМ Na₂HPO₄, pH 8,0, 300 мМ NaCl). Собранные фракции подвергали диализу против смеси 10 мМ HEPES, pH 7,0, 50 мМ NaCl, 10% глицерина, 1 мкг/мл антипаина и леупептина и 0,1 мМ Pefabloc SC. Белок замораживали в сухом льде/метаноле и хранили при -70°C.

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

Для ферментативной реакции 10 мкл каждого ингибитора (в различных концентрациях) добавляли в каждую лунку 96-луночного планшета. Добавляли туда 3 мкл фермента (1:10 разбавление в 10 мМ HEPES, pH 7,4 до конечной концентрации 1:120). Оставляли на 10 мин на льду с последующим добавлением 5 мкл пептида (80 мкМ конечная концентрация), 10 мкл 4X буфера (табл. А), 0,25 мкл ³³P-АТФ и 12 мкл H₂O. Реакции давали возможность протекать в течение 90 мин при комнатной температуре, после чего наносили весь объем на предварительно нарезанные P81 бумажные фильтры. Фильтровальные диски промывали 2x 0,5% фосфорной кислотой и измеряли радиоактивность с использованием жидкостного сцинтилляционного счетчика.

Таблица А

Реагент	Конечная концентрация	100 Rxns
1M HEPES (pH 7,4)	12,5 мМ	50 мкл
10 мМ Na ₃ VO ₄	50 мкМ	20 мкл
1 М MnCl ₂	10 мМ	40 мкл
1 мМ АТФ	20 мкМ	80 мкл
³³ P-АТФ	2,5 мкКюри	25 мкл

Данные ингибирования для представителей соединений изобретения представлены далее в табл. 1. IC₅₀ представляет концентрацию тестируемого соединения, необходимую для снижения общего количества фосфорилированного субстрата на 50%. % ингибирования тестируемого соединения определяли, по крайней мере, для трех различных концентраций и значение IC₅₀ оценивали из кривой доза-ответная реакция. % ингибирования оценивали по следующей формуле:

$$\% \text{ ингибирования} = 100 - \left[\frac{\text{CPM}(\text{лекарственное средство})}{\text{CPM}(\text{контроль})} \right] \times 100$$

где CPM (лекарственное средство) выражен в единицах числа импульсов в минуту и представляет собой число, выражающее количество радиоактивно меченного АТФ (γ -³³P), включенного в RR-SRC пептидный субстрат с помощью фермента за 90 мин при комнатной температуре в присутствии тестируемого со-

единения, измеренное с использованием жидкостного сцинтилляционного счетчика. СРМ (контроль) выражен в единицах числа импульсов в минуту и представляет собой число, выражающее количество радиоактивно меченного АТФ ($\gamma\text{-}^{33}\text{P}$), включенного в RR-SRC пептидный субстрат с помощью фермента за 90 мин при комнатной температуре в отсутствие тестируемого соединения, измеренное с использованием жидкостного сцинтилляционного счетчика. Значения СРМ скорректировали с учетом импульсов фона, производимых АТФ в отсутствие ферментативной реакции. Значения IC_{50} в табл. 1 представляют собой среднее отдельных определений.

Таблица 1
(рекомбинантный фермент)
Ингибирование рецепторной киназы
эпидермального фактора роста

Соединение	IC_{50} , мкМ	Число испытаний
72	0,006	1
74	0,01	1
75	0,0004	2
76	0,01	2
77	0,006	1
79	0,00036	3
82	0,05	1
93	1,0	1
95	0,005	1
96	0,1	1
108	0,026	2
106	0,013	2
107	0,5	1
109	0,007	2
89	0,01	1
115	0,005	1
91	0,015	1
119	0,00005	1
103	0,008	2

Ингибирование киназы эпителиальных клеток (ЕСК).

В данной стандартной процедуре фармакологического исследования биотинилированный пептидный субстрат сначала иммобилизовали на микротитровочных планшетах, покрытых нейтравидином. Затем в лунки микротитровочного планшета, содержащие иммобилизованный субстрат, добавляли тестируемое лекарственное средство, киназу эпителиальных клеток (ЕСК), Mg^{++} , ванадат натрия (ингибитор протеинтирозинфосфатазы) и подходящий буфер для поддержания pH (7,2). Для иницирования фосфорилирования добавляли АТФ. После инкубирования планшеты для анализа промывали подходящим буфером, сохраняя фосфорилированный пептид, который подвергали действию антифосфотиозинового моноклонального антитела, конъюгированного с пероксидазой хрена (HRP). Обработанные антителом планшеты повторно промывали и измеряли HRP активность

в отдельных лунках как показатель степени фосфорилирования субстрата. Данный нерадиоактивный формат использовали для распознавания ингибиторов активности ЕСК тирозинкиназы, где IC_{50} представляет концентрацию лекарственного средства, которая ингибирует фосфорилирование субстрата на 50%. Результаты, полученные для представителей соединений данного изобретения, представлены в табл. 2. Несколько результатов для данного соединения указывает на то, что его исследовали несколько раз.

Ингибирование киназа-инсерционный домен содержащего рецептора (KDR: каталитический домен VEGF рецептора).

В данной стандартной процедуре фармакологического исследования KDR белок смешивали в присутствии или в отсутствие ингибирующего соединения с пептидом субстрата фосфорилирования (сополимер глутаминовой кислоты и тирозина, E:Y::4:1) или с другими кофакторами, такими как Mg^{++} и ванадат натрия (ингибитор протеинтирозинфосфатазы) в подходящем буфере для поддержания pH (7,2). Затем для иницирования фосфорилирования добавляли АТФ и радиоактивную изотопную метку (АТФ меченная либо ^{32}P , либо ^{33}P). После инкубирования измеряли радиоактивный фосфат, связанный с кислотно-нерастворимой фракцией анализируемой смеси как показатель фосфорилирования субстрата. Данный радиоактивный формат использовали для идентификации ингибиторов активности KDR тирозинкиназы, где IC_{50} представляет концентрацию лекарственного средства, которая ингибирует фосфорилирование субстрата на 50%. Результаты, полученные для представителей соединений данного изобретения, представлены в табл. 2. Несколько результатов для данного соединения указывает на то, что его исследовали несколько раз.

Анализ митоген-активированной протеинкиназы (МАРК).

Для оценки ингибиторов МАР (митоген-активированной протеинкиназы) использовали стандартную процедуру фармакологического исследования двухкомпонентного связывания, при которой измеряют фосфорилирование серин/треонинового остатка в подходящей последовательности в субстрате в присутствии или в отсутствие предполагаемого ингибитора. Первоначально использовали рекомбинантный человеческий MEK1 (МАРКК) для активации рекомбинантного человеческого ERK2 (МАРК), и активированный МАРК (ЕРК) инкубировали с субстратом (МВР пептид или МУС пептид) в присутствии АТФ, Mg^{+2} , и меченой изотопом ^{33}P АТФ. Фосфорилированный пептид собирали на P81 фосфоцеллюлозном фильтре (бумажный фильтр или встроенный в микротитровочный планшет) промывали и обсчитывали сцинтилляционными методами.

Пептидные субстраты, использованные в анализе, представляли собой MBP, пептидный субстрат (APRTPGGRR) или синтетический Мус субстрат (KKFELLTPPLSPSR-5ТФУК). Использованные рекомбинантные ферменты получали как белки GST слияния человеческого ERK 2 и человеческого MEK 1. Образцы ингибитора получали в виде 10X исходных растворов в 10% ДМСО и использовали подходящую аликвоту для достижения либо 10 мкг/мл в случае скрининговой дозы для получения отдельной точки, либо конечной концентрации 100, 10, 1 и 0,1 мкМ для кривой доза-ответная реакция. Конечные концентрации ДМСО составляли 1% или менее.

Реакцию осуществляли в 50 мМ Трис киназном буфере, pH 7,4 в реакционном объеме 50 мкл следующим образом. Подходящий объем киназного буфера и образец ингибитора добавляли в пробирку. Проводили подходящее разбавление фермента для получения 2-5 мкг рекомбинантного MAPK (Erk) на пробирку. Ингибитор инкубировали с MAPK (Erk) в течение 30 мин при 0°C. Добавляли рекомбинантный Mek (MAPKK) (0,5-2,5 мкг) или полностью активированный Mek (0,05-0,1 единиц) для активации Erk и инкубировали в течение 30 мин при 30°C. Затем добавляли субстрат и гамма ³³P АТФ для получения конечной концентрации 0,5-1 мМ MBPP или 250-500 мкМ Мус; 0,2-0,5 мкКи гамма P 33 АТФ/пробирку; конечная концентрация 50 мкМ АТФ. Образцы инкубировали при 30°C в течение 30 мин и реакцию останавливали, добавляя 25 мкл охлажденной льдом 10% ТХК (трихлоруксусная кислота). Затем образцы охлаждали на льду в течение 30 мин, 20 мкл образца переносили на P81 фосфоцеллюлозный бумажный фильтр или подходящий микротитровочный планшет со встроенным P81 фильтром. Бумажные фильтры или микротитровочные планшеты промывали 2 раза большим объемом 1% уксусной кислоты, затем 2 раза водой. Фильтры или микротитровочные планшеты непродолжительное время сушили на воздухе перед добавлением сцинтиллянта и образцы считывали с использованием подходящего сцинтилляционного счетчика, предназначенного для считывания ³³P изотопа. Образцы включали положительный контроль (активированный фермент плюс субстрат); контроль в отсутствие фермента, контроль в отсутствие субстрата; образцы с различными концентрациями предполагаемого ингибитора и образцы со ссылочными ингибиторами (другие активные соединения или неспецифические ингибиторы, такие как стауропорин или K252B).

Предварительные данные выражали в виде числа импульсов в минуту (срм). Повторы образцов усредняли и вводили поправку на фоновое число. Средние данные числа импульсов в минуту сводили в таблицу по группам и % ингибирования для тестируемого соединения рас-

считывали как значение (скорректированный контроль числа импульсов в минуту скорректированное число числа импульсов в минуту для образца/контроль)х100=% ингибирования. Если тестировали несколько концентраций ингибитора, то значения IC₅₀ (концентрация, дающая 50% ингибирования) определяли графически из кривой доза-ответная реакция для % ингибирования или с помощью подходящей компьютерной программы. Результаты, полученные для представителей соединений по данному изобретению, представлены в табл. 2, где может быть несколько отдельных значений для одного и того же соединения; это свидетельствует о том, что соединение тестировали более 1 раза.

Таблица 2
Ингибирование киназа-инсерционный домен-содержащего рецептора (KDR), киназы эпителиальных клеток (Eck) и митоген-активированной протеинкиназы (Mek-Erk)

Пример	VEGF мкМ	Eck мкМ	Mek и Erk мкМ	erB2 % инг. 2 мкг/мл
72		>41,724	>100	96
74		>42,982	>100	95
75		>37,284	100	
76		>40,617	>100	96
77		42,162	>100	105
78		>21,269	40	53
79		>38,610	80	
82	>1,8315	>1,832	30	
85		>21,584	10	87
			4	
			1,8	
			1,8	

Ингибирование роста раковых клеток, измеренное по числу клеток.

Линии человеческих опухолевых клеток наносили на 96-луночные планшеты (250 мкл/луноку, 1-6х10⁴ клеток/мл) в среде RPMI 1640, содержащей 5% FBS (фетальной бычьей сыворотки). Через 24 ч после нанесения добавляли тестируемые соединения в диапазоне пяти логарифмических концентраций (0,01-100 мг/мл) или для более сильных ингибиторов в более низких концентрациях. Через 48 ч воздействия тестируемых соединений клетки фиксировали трихлоруксусной кислотой и окрашивали сульфородамино В. После промывания трихлоруксусной кислотой связанный краситель солубилизировали в 10 мМ Трис-основания и определяли оптическую плотность с использованием планшетного ридера. В условиях анализа оптическая плотность пропорциональна числу клеток в лунке. IC₅₀ (концентрации, вызывающие 50% ингибирования роста клеток) определяли из графиков ингибирования роста. Методика тестирования описана подробно Philip Skehan et al., J.Natl.Canc.Inst., 82, 1107-1112 (1990). Полученные данные приведены ниже в табл. 3. Информацию о некоторых клеточных линиях, использованных в данной методике тести-

рования, можно получить в Американской коллекции тканевых культур (American Type Tissue Collection): Cell Lines and Hybridomas (Клеточные линии и гибридомы), 1994 Reference Guide, 8th Edition.

Таблица 3
Ингибирование роста раковых клеток,
измеренное по числу клеток (IC₅₀ мкг/мл)

Пример	MDAMB435	SW620	A431	SKBR3	3T3	Her2/3T3
85	27,6	17,98	4,91	1,74		
75	0,2	0,5	0,1	0,04		
74	3,9	0,6	0,9	1,0		
72	3,5	0,4	0,9	0,8		
77	0,1	0,1	0,03	0,02		
79	0,3	0,1	0,04	0,01		
76	0,284	0,239	0,050	0,031		
78	3,194	>5	0,369	1,495		
91	1,83	1,73	0,232	0,181	2,87	0,375
89	2,07	1,53	0,245	0,107	2,04	0,192
90	1,74	1,24	0,234	0,148	2,1	0,329
92	3,32	2,51	0,283	0,188	2,79	0,35

Ингибирование *in vivo* роста человеческих эпидермоидных опухолей (A431).

В стандартной фармакологической методике тестирования *in vivo* использовали самок мышей BALB/c nu/nu (Charles River, Wilmington, MA). Клетки человеческой эпидермоидной карциномы A-431 (Американская коллекция тканевых культур, Rockville, Maryland #CRL-155) выращивали *in vitro*, как описано выше. Блок из 5x10⁶ клеток инъецировали мышам подкожно. Когда опухоли достигали массы между 100 и 150 мг, мышам произвольно распределяли на группы обработки (нулевой день). Мышей обрабатывали внутрибрюшинно (IP) или перорально (PO) 1 раз в день, в 1, 5 и 9 день или с 1 по 10 день после обработки одной из доз 80, 40 или 20 или 10 1 мг/кг/дозы оцениваемого соединения в 0,2% Klucel. Контрольные животные не получали лекарственного средства. Массу опухоли определяли каждые 7 дней [(длина x ширина²)/2] в течение 28 дней после обработки. Относительный рост опухоли (средняя масса опухоли на 7, 14, 21 и 28 день деленная на среднюю массу опухоли в нулевой день) определяли для каждой группы обработки. % О/К (опухоль/контроль) определяли путем деления относительно роста опухоли в группе обработки на относительный рост опухоли в группе плацебо и умножения на 100. Соединение рассматривалось как активное, если обнаруживали, что % О/К существенно меньше 100%.

Способность соединения примера 92 ингибировать рост человеческих эпидермоидных опухолей (A431) *in vivo* показана ниже в табл. 4.

Таблица 4
Ингибирование соединением примера 92 *in vivo* роста человеческих эпидермоидных опухолей (A431) на мышах

a	b	c, d	b	c, d	b	c, d	b	c, d	e
Обработка лекарств. средством, мг/кг/доза	7 день	% О/К	14 день	% О/К	20 день	% О/К	28 день	% О/К	S/T
0,5% Methocel 0,4% Tween 80	5,51		10,43		12,36		14,18		10/10

Пример 92 (40 PO)	1,49	27*	1,58	15*	2,60	21*	6,22	44	5/5
Пример 92 (10 PO)	3,94	72	10,41	100	14,76	119	22,51	159	5/5

a) Соединение вводили в дни с 1 до 10 перорально (PO).

b)

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

c)

%О/К = $\frac{\text{Относительный рост опухоли для группы обработки}}{\text{Относительный рост опухоли для группы плацебо}} \times 100$

d) Статистический анализ (t-тест Стьюдента) для логарифма относительного роста опухоли. *Указывает (p<0,01) на статистически значимое снижение относительного роста опухоли в группе обработки по сравнению с контрольной плацебо-группой

e) S/T=число оставшихся в живых/число обработанных в день+28 после обработки опухоли

Как показывают результаты в табл. 4, соединение примера 92 является эффективным ингибитором роста опухоли *in vivo*, при пероральном введении в дозе 40 мг/кг.

Способность соединения примера 89 ингибировать рост человеческих эпидермоидных опухолей (A431) *in vivo* показана ниже в табл. 5.

Таблица 5
Ингибирование соединением примера 89 *in vivo* роста человеческих эпидермоидных опухолей (A431) на мышах

a	b	c, d	b	c, d	b	c, d	b	c, d	e
Обработка лекарств. средством, мг/кг/доза	7 день	% О/К	14 день	% О/К	21 день	% О/К	28 день	% О/К	S/T
0,5% Methocel 0,4% Tween 80	4,18		10,44		15,08		28,23		9/10
Пример 89 (40 PO)	0,49	11*	0,58	6*	3,11	21*	7,20	26*	5/5
Пример 89 (10 PO)	2,09	50*	3,37	32*	5,76	38*	7,24	26*	4/5

a) Соединение вводили в дни с 1 до 10 перорально (PO).

b)

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

c)

%О/К = $\frac{\text{Относительный рост опухоли для группы обработки}}{\text{Относительный рост опухоли для группы плацебо}} \times 100$

d) Статистический анализ (t-тест Стьюдента) для логарифма относительного роста опухоли. *Указывает (p<0,01) на статистически значимое снижение относительного роста опухоли в группе обработки по сравнению с контрольной плацебо-группой

e) S/T=число оставшихся в живых/число обработанных в день+28 после обработки опухоли

Как показывают результаты в табл. 5, соединение примера 89 является эффективным ингибитором роста опухоли *in vivo*, при пероральном введении в дозе 40 и 10 мг/кг.

На основании результатов, полученных для представителей соединений данного изобретения, соединения данного изобретения являются противоопухолевыми агентами, которые полезны для лечения, ингибирования роста или удаления новообразований (опухолей). В частности, соединения данного изобретения полезны для лечения, ингибирования роста или удаления опухолей, которые экспрессируют EGFR, таких как опухоли молочной железы, почки, мочевого пузыря, ротовой полости, гортани, пищевода, желудка, прямой кишки, яичника или легкого. Кроме того, соединения данного изобретения являются полезными для лечения, ингибирования роста или удаления опухолей молочной железы, которые экспрессируют рецепторный белок, продуцируемый *erbB2* (Her2) онкогеном. На основании полученных результатов соединения данного изобретения также могут использоваться при лечении поликистозного заболевания почек.

Соединения данного изобретения могут вводиться в состав рецептуры неразбавленными или их можно комбинировать для введения с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. Например, с растворителями, разбавителями и тому подобным, их можно вводить перорально в таких формах как таблетки, капсулы, диспергируемые порошки, гранулы или суспензии, содержащие, например, от примерно 0,05 до 5% суспендирующего агента, сиропы, содержащие, например, от примерно 10 до 50% сахара, и эликсиры, содержащие, например, от примерно 10 до 50% сахара, и эликсиры, содержащие, например, от примерно 20 до 50% этанола и тому подобного, или парентерально в форме стерильного инъекционного раствора или суспензии, содержащей от примерно 0,05 до 5% суспендирующего агента в изотонической среде. Такие фармацевтические препаративные формы могут содержать, например, от примерно 0,05 вплоть до примерно 90% активного ингредиента в сочетании с носителем, более типично от 5 до 60% по весу.

Эффективная дозировка используемого активного ингредиента может изменяться в зависимости от конкретного используемого соединения, способа введения и степени тяжести болезненного состояния, подвергаемого лечению. Однако обычно удовлетворительные результаты получают, когда соединения изобретения вводят в суточной дозе от примерно 0,5 до примерно 1000 мг/кг веса тела, необязательно применяемой в виде отдельных доз от 2 до 4 раз в день, или в виде формы замедленного высвобождения. Предполагаемая суммарная дневная доза будет составлять от примерно 1 до 1000 мг, предпочтительно от примерно 2 до 500 мг. Препаративные лекарственные формы, подходящие для внутреннего употребления, включают от примерно 0,5 до 1000 мг активного соединения в гомогенной смеси с твердым или жидким

фармацевтически приемлемым носителем. Данный режим дозировки может быть отрегулирован для обеспечения оптимального терапевтического ответа. Например, несколько отдельных доз могут вводиться ежедневно, или доза может быть пропорционально снижена по показаниям острой необходимости терапевтической ситуации.

Соединения данного изобретения могут вводиться перорально, а также с использованием внутривенного, внутримышечного или подкожного путей введения. Твердые носители включают крахмал, лактозу, дикальцийфосфат, микрокристаллическую целлюлозу, сахарозу и каолин, тогда как жидкие носители включают стерильную воду, полиэтиленгликоли, неионные поверхностно-активные вещества и пищевые масла, такие как кукурузное, арахисовое и кунжутное масло, по мере соответствия природе активного ингредиента и конкретной желаемой форме введения. Благоприятным образом могут быть включены обычно применяемые при получении фармацевтических композиций вспомогательные добавки, такие как вкусовые агенты, красители, консерванты и антиоксиданты, например, витамин Е, аскорбиновая кислота, ВНТ и ВНА.

Предпочтительными фармацевтическими композициями с позиции легкости получения и введения являются твердые композиции, в частности таблетки и твердые или мягкие желатиновые капсулы. Пероральное введение соединений является предпочтительным.

В некоторых случаях может оказаться желательным вводить соединения непосредственно в дыхательные пути в форме аэрозоля.

Соединения данного изобретения также можно вводить парентерально или внутрибрюшинно. Растворы или суспензии данных активных соединений в виде свободного основания или фармакологически приемлемой соли могут быть получены в воде, смешанной подходящим образом с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Также могут быть получены дисперсии в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смеси в маслах. В обычных условиях хранения и применения данные препаративные лекарственные формы содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические формы, подходящие для применения в виде инъекций, включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для непосредственного получения стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Во всех случаях форма должна быть стерильной и должна быть жидкой в такой степени, чтобы существовала возможность легкого введения с помощью шприца. Она должна быть стабильной в условиях производства и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, та-

ких как бактерии и грибки. Носитель может быть растворителем или дисперсионной средой, содержащей, например, воду, этанол, многоатомный спирт (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), их подходящие смеси и растительные масла.

При лечении рака соединения данного изобретения можно вводить в сочетании с другими противоопухолевыми веществами или с лучевой терапией. Эти другие вещества и радиационное лечение могут назначаться в то же самое время или в другое время, нежели, чем соединения данного изобретения. Такая комбинированная терапия может создавать синергизм и приводить к повышенной эффективности. Например, соединения данного изобретения можно использовать в сочетании с митотическими ингибиторами, такими как таксол или винбластин, алкилирующими агентами, такими как цисплатин или циклофосамид, антиметаболитами, такими как 5-фторурацил или гидроксимочевина, интеркаляторами ДНК, такими как адриамицин или блеомицин, ингибиторами топоизомеразы, такими как этопозид или кампотецин, антиангиогенными агентами, такими как ангиостатин, и антиэстрогенами, такими как тамоксифен.

Получение представительных примеров соединений данного изобретения описано ниже.

Пример 1. 1,4-Дигидро-7-метокси-4-оксохинолин-3-карбонитрил.

Смесь 30,2 г (245,2 ммоль) 3-метоксианилина и 41,5 г (245,2 ммоль) этил(этоксиметил)цианоацетата нагревали в отсутствие растворителя при 140°C в течение 30 мин. К полученному маслу добавляли 1200 мл Dowtherm. Раствор при перемешивании нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 22 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, твердое вещество собирали и промывали гексанами. Твердый продукт перекристаллизовывали из уксусной кислоты, получая 17 г 1,4-дигидро-7-метокси-4-оксохинолин-3-карбонитрила: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 200,9.

Пример 2. 1,4-Дигидро-7-метокси-6-нитро-4-оксохинолин-3-карбонитрил.

К суспензии 10 г (49,6 ммоль) 1,4-дигидро-7-метокси-4-оксохинолин-3-карбонитрила в 160 мл трифторуксусного ангидрида добавляли в течение 3 ч 6 г (74,9 ммоль) нитрата аммония. Смесь перемешивали еще в течение 2 ч. Избыток ангидрида удаляли при пониженном давлении при 45°C. Остаток перемешивали с 500 мл воды. Твердое вещество собирали и промывали водой. Твердое вещество растворяли в 1000 мл кипящей уксусной кислоты и раствор обрабатывали обесцвечивающим активированным углем. Смесь фильтровали и концентрировали до объема 300 мл. При охлаждении получали твердое вещество, которое собирали, получая 5,4 г 1,4-дигидро-7-метокси-6-нитро-4-оксохинолин-3-

карбонитрила в виде коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 246.

Пример 3. 4-Хлор-7-метокси-6-нитрохинолин-3-карбонитрил.

Смесь 5,3 г (21,6 ммоль) 1,4-дигидро-7-метокси-6-нитро-4-оксохинолин-3-карбонитрила и 9 г (43,2 ммоль) пентахлорида фосфора нагревали при 165°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли гексанами и твердое вещество собирали. Твердое вещество растворяли в 700 мл этилацетата и промывали холодным разбавленным раствором гидроксида натрия. Раствор сушили над сульфатом магния и фильтровали через слой силикагеля, получая 5,2 г 4-хлор-7-метокси-6-нитрохинолин-3-карбонитрила в виде коричневатого-золотистого твердого вещества.

Пример 4. 4-[(3-Бромфенил)амино]-7-метокси-6-нитрохинолин-3-карбонитрил.

Раствор 5,2 г (19,7 ммоль) 4-хлор-7-метокси-6-нитрохинолин-3-карбонитрила и 3,7 г (21,7 ммоль) 3-броманилина в 130 мл метоксиэтанола нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в разбавленный раствор бикарбоната натрия. Собирали твердое вещество, промывали водой и сушили на воздухе. Твердое вещество хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью хлороформ-этилацетат 9:1. Из фракций продукта удаляли растворитель, получая 1,2 г 4-[(3-бромфенил)амино]-7-метокси-6-нитрохинолин-3-карбонитрила в виде желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 399,0, 402,0.

Пример 5. 6-Амино-4-[(3-бромфенил)амино]-7-метоксихинолин-3-карбонитрил.

Смесь 2,05 г (5,1 ммоль) 4-[(3-бромфенил)амино]-7-метокси-6-нитрохинолин-3-карбонитрила, 1,37 г (25,7 ммоль) хлорида аммония и 0,86 г (15,4 ммоль) порошка железа перемешивали при кипении с обратным холодильником в 26 мл воды и 26 мл метанола в течение 2 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и горячую смесь фильтровали. Органический слой отделяли от фильтрата и сушили над сульфатом магния. Растворитель удаляли и остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью хлороформа и этилацетата. Фракции, содержащие продукт, объединяли, получая 1,3 г 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-7-метоксихинолин-3-карбонитрила в виде желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 369,1, 371,1.

Пример 6. Этиловый эфир 2-циано-3-(4-нитрофениламино)акриловой кислоты.

В колбе механически перемешивали 4-нитроанилин (60,0 г, 0,435 моль) и этил(этоксиметил)цианоацетат (73,5 г, 0,435 моль). Смесь нагревали при 100°C в течение 0,5 ч после расплавления и повторного отверждения. Порцию сырого продукта в 114 г перекристаллизовывали

из диметилформамида, получая 44,2 г желтых кристаллов; т.пл. 227-228,5°C.

Пример 7. 1,4-Дигидрохинолин-6-нитро-4-оксо-3-карбонитрил.

Суспензию 25,0 г (95,8 ммоль) этилового эфира 2-циано-3-(4-нитрофениламино)акриловой кислоты в 1,0 л Dowtherm A нагревали при 260°C в атмосфере N₂ в течение 12,5 ч. Охлажденную реакционную смесь выливали в 1,5 л гексана. Продукт собирали, промывали гексаном и горячим этанолом и сушили в вакууме. Таким образом получали 18,7 г коричневого твердого вещества. Аналитически чистый образец получали перекристаллизацией из смеси диметилформамид/этанол: масс-спектр (электрораспыление, м/е): M+H 216.

Пример 8. 4-Хлор-6-нитрохинолин-3-карбонитрил.

Смесь 31,3 г (0,147 моль) 6-нитро-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбонитрил и 160 мл оксихлорида фосфора нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 5,5 ч. Оксихлорид фосфора удаляли в вакууме, остаток выливали на лед и нейтрализовали бикарбонатом натрия. Продукт собирали, промывали водой и сушили в вакууме (50°C). Таким образом получали 33,5 г твердого вещества рыжевато-коричневого цвета; твердое вещество: масс-спектр (электрораспыление, м/е): M+H 234.

Пример 9. 4-[(3-Бромфенил)амино]-6-нитрохинолин-3-карбонитрил.

Смесь 17,0 г (73,1 ммоль) 4-хлор-6-нитрохинолин-3-карбонитрила и 15,1 г (87,7 ммоль) 3-броманилина в 425 мл этанола нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 5 ч. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, а затем все летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток суспендировали в гексане, продукт собирали и промывали гексаном. Неочищенный (сырой) продукт промывали водой и сушили в вакууме (60°C). При этом получали 22,5 г желтого твердого вещества. Аналитически чистый образец получали перекристаллизацией из этилацетата; т.пл. 258-259°C.

Пример 10. 6-Амино-4-[(3-бромфенил)амино]хинолин-3-карбонитрил.

Смесь 4,00 г (10,8 ммоль) 4-[(3-бромфенил)амино]-6-нитрохинолин-3-карбонитрила и 12,2 г (54,2 ммоль) дигидрата SnCl₂ в 160 мл этанола нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение 1,3 ч. После охлаждения до 25°C, добавляли ледяную воду и бикарбонат натрия и смесь перемешивали в течение 2 ч. После экстракции хлороформом, обработки Dargco, сушки (сульфат магния) и удаления растворителя получали 3,9 г коричневых кристаллов: масс-спектр (электрораспыление, м/е): M+H 339.

Пример 11. 4-[(3,4-Дибромфенил)амино]-6-нитрохинолин-3-карбонитрил.

Смесь 6,20 г (26,6 ммоль) 4-хлор-6-нитрохинолин-3-карбонитрила и 8,00 г (31,9 ммоль)

3,4-диброманилина в 160 мл этанола нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение 5 ч. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, и летучие вещества удаляли. Остаток суспендировали в гексане, собирали, промывали гексаном и водой и сушили. Нерастворившее вещество повторно экстрагировали кипящим этилацетатом и затем раствор фильтровали через силикагель. Растворитель удаляли, получая 3,80 г зеленого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, м/е): M+H 449.

Пример 12. 6-Амино-4-[(3,4-дибромфенил)амино]хинолин-3-карбонитрил.

Смесь 4,90 г (10,9 ммоль) 4-[(3,4-дибромфенил)амино]-6-нитрохинолин-3-карбонитрила и 12,4 г (54,7 ммоль) дигидрата SnCl₂ в 200 мл этанола нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение 1,5 ч. После охлаждения до 25°C, реакционную смесь разбавляли ледяной водой, нейтрализовали бикарбонатом натрия и перемешивали в течение 2 ч. Затем этот раствор экстрагировали хлороформом, обрабатывали Dargco, сушили (сульфат магния) и упаривали. После сушки в вакууме (40°C), получали 1,25 г коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, м/е): M+H 417, 419, 421.

Пример 13. 6-Нитро-4-[(3-трифторметилфенил)амино]хинолин-3-карбонитрил.

Смесь 10,6 г (45,7 ммоль) 4-хлор-6-нитрохинолин-3-карбонитрила и 8,82 г (54,8 ммоль) 3-(трифторметил)анилина в 270 мл этанола нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли этанолом, нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и упаривали. Остаток суспендировали в гексане, собирали, промывали гексаном и водой и сушили в вакууме (60°C), получая 10,9 г желтого твердого вещества. Образец массой 2,00 г перекристаллизовывали из этанола, получая 1,20 г ярко-желтого твердого вещества; т.пл. 260-261°C.

Пример 14. 6-Амино-4-[(3-трифторметилфенил)амино]хинолин-3-карбонитрил.

Суспензию 6,00 г (16,8 ммоль) 6-нитро-4-[(3-трифторметилфенил)амино]хинолин-3-карбонитрила и 18,9 г (83,3 ммоль) дигидрата SnCl₂ в 240 мл этанола нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение 1 ч. После охлаждения до 25°C, реакционную смесь разбавляли ледяной водой, нейтрализовали бикарбонатом натрия и перемешивали в течение 2 ч. Продукт экстрагировали хлороформом, обрабатывали Dargco, сушили (сульфат магния) и упаривали. Остаток фильтровали через силикагель (10% метанол в хлороформе), упаривали и сушили в вакууме (40°C), получая 4,87 г коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, м/е): M+H 329.

Пример 15. [4-(3-Бром-фениламино)-3-цианохинолин-6-ил]амид 4-бром-бут-2-еновой кислоты.

Раствор 1,65 г (0,01 моль) 4-бромкотоновой кислоты (Giza Braun, J. Am. Chem. Soc., 52, 3167, 1930) в 15 мл дихлорметана обрабатывали 1,74 мл (0,02 моль) оксалилхлорида и 1 каплей N,N-диметилформамида. Через час растворители удаляли с использованием роторного испарителя. 4-Бромкотоноилхлорид переносили в 25 мл тетрагидрофурана и добавляли по каплям 3,39 г 6-амино-4-(3-бромфениламино)-хинолин-3-карбонитрила в 25 мл тетрагидрофурана. После этого добавляли по каплям 1,92 мл (0,011 моль) диизопропилэтиламина. После добавления 25 мл воды и 50 мл этилацетата, слои разделяли. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и доводили до твердого вещества в вакууме. Этот твердый продукт нагревали в течение часа в кипящем этилацетате, затем еще горячим фильтровали из этилацетата. Таким образом получали 3,31 г (68%) [4-(3-бромфениламино)-3-цианохинолин-6-ил]амид 4-бром-бут-2-еновой кислоты.

Пример 16. Этиловый эфир 2-циано-3-(2-метил-4-нитрофенил)акриловой кислоты.

Смесь 2-метил-4-нитроанилина (38,0 г, 250 ммоль), этил(этоксиметил)цианоацетата (50,8 г, 300 ммоль) и 200 мл толуола нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 24 ч, охлаждали, разбавляли смесью 1:1 диэтиловый эфир-гексан и фильтровали. Полученное белое твердое вещество промывали смесью гексан-диэтиловый эфир и сушили, получая 63,9 г, т.пл. 180-210°C.

Пример 17. 1,4-Дигидрохинолин-8-метил-6-нитро-3-карбонитрил.

Перемешиваемую смесь 64 г (230 ммоль) этилового эфира 2-циано-3-(2-метил-4-нитрофенил)акриловой кислоты и 1,5 л Dowtherm A нагревали при 260°C в течение 12 ч, охлаждали, разбавляли гексаном и фильтровали. Полученное таким образом серое твердое вещество промывали гексаном и сушили, получая 51,5 г, т.пл. 295-305°C.

Пример 18. 4-Хлор-8-метил-6-нитрохинолин-3-карбонитрил.

Перемешиваемую смесь 1,4-дигидрохинолин-8-метил-6-нитро-3-карбонитрила (47 г, 200 ммоль) и 200 мл оксихлорида фосфора нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 4 ч. Оксихлорид фосфора удаляли в вакууме, остаток перемешивали с хлористым метиленом при 0°C и обрабатывали суспензией льда и карбоната натрия. Органический слой отделяли и промывали водой. Раствор сушили и концентрировали до объема 700 мл. Продукт высаживали в осадок путем добавления гексана и охлаждения до 0°C. Белое твердое вещество отфильтровывали и сушили, получая 41,6 г, т.пл. 210-212°C.

Пример 19. 4-[(3-Бромфенил)амино]-8-метил-6-нитрохинолин-3-карбонитрил.

Перемешиваемую смесь 4-хлор-8-метил-6-нитрохинолин-3-карбонитрила (14,8 г, 60 ммоль), 3-броманилина (12,4 г, 72 ммоль), гидрхлорида пиридина (6,93 г, 60 ммоль) и 180 мл этоксиэтанола нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 1,5 ч, охлаждали, выливали в перемешиваемую смесь воды и количества карбоната натрия, необходимого для достижения pH 8-9. Полученное твердое желтое вещество отфильтровывали, промывали водой, сушили, нагревали в кипящем диэтиловом эфире, фильтровали и сушили, получая 22,6 г, т.пл. 263-267°C.

Пример 20. 4-[(3-Бромфенил)-N-ацетиламино]-8-метил-6-нитрохинолин-3-карбонитрил.

Перемешиваемую смесь 4-[(3-бромфенил)амино]-8-метил-6-нитрохинолин-3-карбонитрила (15,3 г, 40 ммоль), 0,37 г (3 ммоль) диметиламинопиридина, 40 мл уксусного ангидрида и 80 мл пиридина нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 3 ч и концентрировали при 50°C в вакууме. Остаток перемешивали с хлористым метиленом и 0,1 н. HCl. После фильтрования через целит, органический слой промывали водой, сушили и концентрировали. Остаток хроматографировали на силикагеле с использованием 1%-ной уксусной кислоты в хлористом метиле, получая 11,2 г янтарного стекла, ЯМР (CDCl₃) d 2,29 (N-ацетильная группа).

Пример 21. 8-Бромметил-4-[(3-бромфенил)-N-ацетиламино]-6-нитрохинолин-3-карбонитрил.

Перемешиваемую смесь 4-[(3-бромфенил)-N-ацетиламино]-8-метил-6-нитрохинолин-3-карбонитрила (10,6 г, 25 ммоль), N-бромсукцинимид (6,68 г, 37,5 ммоль), 0,30 г дибензоилпероксида и 200 мл четыреххлористого углерода нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 2 ч, обрабатывали дополнительно 0,30 г дибензоилпероксида и нагревали при кипении с обратным холодильником еще в течение 2,5 ч, охлаждали, разбавляли хлористым метиленом и перемешивали с водным раствором бисульфита натрия. Органический слой отделяли и промывали последовательно водой, раствором бикарбоната натрия и водой. Раствор сушили и упаривали, получая 15 г белого вспененного вещества. ЯМР (CDCl₃) d 5,19 (дд, CH₂Br).

Пример 22. 4-[(3-Бромфенил)амино]-8-диметиламинометил-6-нитрохинолин-3-карбонитрил.

К перемешиваемому раствору диметиламина в ТГФ (2,0 М; 115 мл; 230 ммоль) при 0°C добавляли в течение 15 мин раствор 8-бромметил-4-[(3-бромфенил)-N-ацетиламино]-6-нитрохинолин-3-карбонитрила (11,6 г, 23 ммоль) в 115 мл ТГФ. После нагрева до 25°C

смесь перемешивали в течение 2 ч. ТГФ упаривали, а остаток нагревали при кипении с обратным холодильником в 230 мл метанола с 12,7 г (92 ммоль) карбоната калия в течение 1 ч. Смесь охлаждали, насыщали CO_2 и концентрировали. Остаток распределяли между хлористым метиленом и водой. Органический слой промывали водой, сушили и концентрировали. Остаток хроматографировали на силикагеле с использованием смеси хлористый метилен-этилацетат-метанол-триэтиламин, получая 6,0 г желтого твердого вещества, т.пл. 223-226°C.

Пример 23. 6-Амино-4-[(3-бромфенил)амино]-8-диметиламинометилхинолин-3-карбонитрил.

Перемешиваемую смесь 4-[(3-бромфенил)амино]-8-диметиламинометил-6-нитрохинолин-3-карбонитрила (5,98 г, 14,1 ммоль), порошка железа (2,76 г, 49 мг-атомов), уксусной кислоты (5,67 мл, 99 ммоль) и 70 мл метанола нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 2 ч, а затем упаривали для удаления метанола. Остаток перемешивали с водой в течение 10 мин, оранжевое твердое вещество отфильтровывали и промывали 2%-ной уксусной кислотой. Объединенный фильтрат подщелачивали до pH 10 5н. гидроксидом натрия. Полученный осадок экстрагировали хлористым метиленом. Экстракт промывали водой, сушили и концентрировали. Остаток хроматографировали на силикагеле с использованием смеси этилацетат-метанол-триэтиламин, получая 3,34 г твердого вещества янтарного цвета; масс-спектр (электрораспыление, m/e) M+N 396,2, 398,1.

Пример 24. 6-Амино-4-[(3-иодфенил)амино]хинолин-3-карбонитрил.

Смесь 6,70 г (16,1 ммоль) 4-[(3-иодфенил)амино]-6-нитрохинолин-3-карбонитрила, 300 мл этанола и 18,2 г (80,5 ммоль) дигидрата SnCl_2 нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере N_2 . Нагрев убирали через 2 ч, добавляли ледяную воду. Добавляли бикарбонат натрия до щелочного pH, при этом образовывались густая желтая смесь. Перемешивали в течение 2 1/2 ч. Экстрагировали хлороформом, перемешивали органическую часть с Dargo и фильтровали через сульфат магния. Растворитель удаляли и сушили в вакууме, получая 3,48 г желто-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N=387,0.

Пример 25. 4-[(3-Иодфенил)амино]-6-нитрохинолин-3-карбонитрил.

Смесь 3,10 мл (25,7 ммоль) 3-иоданилина, 200 мл этанола и 5,00 г (21,4 ммоль) 4-хлор-6-нитрохинолин-3-карбонитрила нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере N_2 в течение 3 1/2 ч. Смесь охлаждали и доводили до щелочной реакции с использованием насыщенного раствора бикарбоната натрия. Растворители удаляли и осуществляли азеотропную отгонку с этанолом. Остаток суспен-

дировали в гексане и собирали. Сушили на воздухе, промывали твердое вещество водой и сушили в вакууме. Твердые вещества растворяли в 400 мл этилацетата, перемешивали с Dargo, фильтровали и удаляли растворитель. Твердое вещество сушили, получая 7,38 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N=417,0.

Пример 26. 6-Амино-4-[(3-метилфенил)амино]хинолин-3-карбонитрил.

В круглодонную колбу загружали 253 мг 10% палладия-на-угле в атмосфере N_2 и заливали катализатор 140 мл этанола. Добавляли туда 2,49 г (8,18 ммоль) 6-нитро-4-[(3-метилфенил)амино]хинолин-3-карбонитрила и 640 мкл (20,4 ммоль) безводного гидразина. Смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 2 ч 15 мин и фильтровали горячим через целит. Удаляли растворитель и сушили в вакууме, получая 2,455 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N=275,2.

Пример 27. 6-Нитро-4-[(3-метилфенил)амино]хинолин-3-карбонитрил.

Смесь 5,00 г (21,5 ммоль) 4-хлор-6-нитрохинолин-3-карбонитрила, 200 мл этанола и 2,75 мл (25,7 ммоль) 3-толуидина нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 4 1/2 ч. Охлаждали и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия до получения щелочного значения pH. Растворители удаляли и осуществляли азеотропную отгонку с этанолом. Суспендировали в гексане, собирали и сушили на воздухе. Промывали водой и сушили в вакууме. Кипятили в этилацетате, перемешивали с Dargo и фильтровали. Удаляли растворитель и сушили в вакууме, получая 4,82 г желто-оранжевого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N=305,2.

Пример 28. 6-Амино-4-[(3-хлорфенил)амино]хинолин-3-карбонитрил.

Смесь 6,30 г (19,4 ммоль) 4-[(3-хлорфенил)амино]-6-нитрохинолин-3-карбонитрила, 300 мл этанола и 21,9 г (97 ммоль) дигидрата SnCl_2 нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере N_2 . Нагрев убирали через 2 1/2 ч, добавляли ледяную воду и подщелачивали бикарбонатом натрия. Перемешивали в течение 2 ч и экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили сульфатом натрия, фильтровали, удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме, получая 5,74 г желто-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N=295,1, 297,1.

Пример 29. 4-[(3-Хлорфенил)амино]-6-нитрохинолин-3-карбонитрил.

Смесь 10,0 г (42,9 ммоль) 4-хлор-6-нитрохинолин-3-карбонитрила, 260 мл этанола и 5,40 мл 3-хлоранилина нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере N_2 . Удаляли нагрев через 4 ч, охлаждали до 25°C и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия

до достижения щелочного значения pH. Растворители удаляли и осуществляли азеотропную отгонку с этанолом. Суспендировали остаток гексаном, собирали твердое вещество и сушили на воздухе. Твердые вещества промывали водой и сушили в вакууме. Растворяли в кипящем этилацетате, перемешивали с Дагсо и фильтровали. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме, получая 6,5 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N=325,0, 327,0.

Пример 30. 6-Амино-4-[(3-метоксифенил)амино]хинолин-3-карбонитрил.

В круглодонную колбу загружали 325 мг 10% палладия-на-угле в атмосфере N₂ и заливали катализатор 165 мл этанола. Добавляли туда 3,29 г (10,3 ммоль) 4-[(3-метоксифенил)амино]-6-нитрохинолин-3-карбонитрила и 800 мкл безводного гидразина и нагревали смесь при кипении с обратным холодильником. Через 1 1/2 ч смесь фильтровали горячей через целит, удаляли растворитель и сушили в вакууме, получая 2,876 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N=291,2.

Пример 31. 4-[(3-Метоксифенил)амино]-6-нитрохинолин-3-карбонитрил.

Смесь 5,00 г (21,5 ммоль) 4-хлор-6-нитрохинолин-3-карбонитрила, 200 мл этанола и 3,0 мл (26,0 ммоль) м-анизидаина нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере N₂. Удаляли нагрев через 4 1/2 ч и подщелачивали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Растворители удаляли и осуществляли азеотропную отгонку с этанолом. Суспендировали остаток гексаном и собирали кристаллы. Промывали водой, сушили в вакууме. Растворяли 5,94 г сырого продукта в 320 мл кипящего этилацетата, перемешивали с Дагсо, фильтровали, удаляли растворитель, и сушили в вакууме, получая примерно 5 г желто-оранжевого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N=291,1.

Пример 32. 6-Амино-4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]хинолин-3-карбонитрил.

Смесь 5,360 г (15,6 ммоль) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-нитрохинолин-3-карбонитрила, 250 мл этанола и 17,67 г (78,2 ммоль) дигидрата SnCl₂ нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере N₂. Удаляли нагрев через 1 1/2 ч и добавляли ледяную воду. Подщелачивали бикарбонатом натрия. Перемешивали в течение 2 ч, экстрагировали хлороформом. Для облегчения разделения слоев в делительную воронку добавляли насыщенный солевой раствор. Перемешивали органический слой с Дагсо и сушили сульфатом натрия. Фильтровали, удаляли растворитель и сушили в вакууме, получая 4,460 г желто-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N=312,9, 315,0.

Пример 33. 4-[(3-Хлор-4-фторфенил)амино]-6-нитрохинолин-3-карбонитрил.

Смесь 5,00 г (21,5 ммоль) 4-хлор-6-нитрохинолин-3-карбонитрила, 200 мл этанола и 3,75 г (25,8 ммоль) 3-хлор-4-фторанилина нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере N₂. Удаляли нагрев через 3 1/2 ч и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия до достижения щелочной реакции смеси. Удаляли растворители и осуществляли азеотропную отгонку с этанолом. Суспендировали остаток гексаном, собирали твердые вещества, промывали водой и сушили в вакууме. Растворяли твердые вещества в 250 мл кипящего этилацетат, перемешивали с Дагсо и фильтровали. Удаляли растворитель и сушили в вакууме, получая 6,036 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N=343,1, 345,1.

Пример 34. 6-Амино-4-[(4-бромфенил)амино]хинолин-3-карбонитрил.

Смесь 3,10 г (8,40 ммоль) 4-[(4-бромфенил)амино]-6-нитрохинолин-3-карбонитрила, 155 мл этанола и 9,47 г (42,0 ммоль) дигидрата SnCl₂ нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере N₂. Удаляли нагрев через 4 ч и добавляли ледяную воду. Подщелачивали бикарбонатом натрия и перемешивали в течение 2 ч. Все еще щелочную смесь экстрагировали хлороформом, перемешивали органический слой с Дагсо и сушили сульфатом натрия. Фильтровали, удаляли растворитель и сушили в вакууме, получая 2,265 г коричнево-желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N=339,0, 341,0.

Пример 35. 4-[(4-Бромфенил)амино]-6-нитрохинолин-3-карбонитрил.

Смесь 5,00 г (21,5 ммоль) 4-хлор-6-нитрохинолин-3-карбонитрила, 200 мл этанола и 4,42 г (25,8 ммоль) п-броманилина нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение 3 ч. Нагрев убирали и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия до щелочной реакции среды. Растворители удаляли и проводили азеотропную отгонку с этанолом. Остаток суспендировали с гексаном, собирали твердые продукты и сушили на воздухе. Промывали водой и сушили в вакууме. Кипятили в 1,4 л этилацетата и, не достигая полного растворения всех твердых веществ, перемешивали с Дагсо и фильтровали. Удаляли растворитель и сушили в вакууме, получая 3,524 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N=369, 370,9.

Пример 36. 6-Амино-4-[(3,4-дифторфенил)амино]хинолин-3-карбонитрил.

Смесь 4,53 г (13,9 ммоль) 4-[(3,4-дифторфенил)амино]-6-нитрохинолин-3-карбонитрила, 200 мл этанола и 15,72 г (69,4 ммоль) дигидрата SnCl₂ нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере N₂. Нагрев убирали через 1 1/2 ч, добавляли ледяную воду и подщела-

чивали бикарбонатом натрия. Перемешивали в течение 2 ч и экстрагировали хлороформом. Органический слой перемешивали с Dargco, сушили сульфатом натрия и фильтровали. Удаляли растворитель и сушили в вакууме, получая 3,660 г желто-зеленого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N=297,1.

Пример 37. 4-[(3,4-Дифторфенил)амино]-6-нитрохиолин-3-карбонитрил.

Смесь 5,00 г (21,5 ммоль) 4-хлор-6-нитрохиолин-3-карбонитрила, 250 мл этанола и 2,55 мл (25,8 ммоль) 3,4-дифторанилина нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере N₂. Нагрев убирали через 3 1/2 ч и подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Удаляли растворители и проводили азеотропную отгонку с этанолом. Остаток суспендировали в гексане, собирали твердые продукты и сушили на воздухе. Промывали водой и сушили в вакууме. Растворяли в этилацетате, перемешивали с Dargco, фильтровали, удаляли растворитель и сушили в вакууме, получая 5,02 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N=327,1.

Пример 38. 6-Амино-4-[(3-хлор-4-тиофеноксифенил)амино]хиолин-3-карбонитрил.

Смесь 6,753 г (15,6 ммоль) 4-[(3-хлор-4-тиофеноксифенил)амино]-6-нитрохиолин-3-карбонитрила, 250 мл этанола и 17,66 г (78/0 ммоль) дигидрата SnCl₂ нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере N₂. Нагрев удаляли через 2 ч, добавляли большой объем ледяной воды и подщелачивали бикарбонатом натрия. Перемешивали в течение 2 ч и все еще щелочную смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой перемешивали с Dargco, сушили сульфатом натрия, фильтровали, удаляли растворитель и сушили в вакууме, получая 5,996 г желто-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N=403,1, 405,1.

Пример 39. 4-[(3-Хлор-4-тиофеноксифенил)амино]-6-нитрохиолин-3-карбонитрил.

Смесь 5,00 г (21,5 ммоль) 4-хлор-6-нитрохиолин-3-карбонитрила, 250 мл этанола и 6,07 г (25,6 ммоль) 3-хлор-4-тиофеноксанилина нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере N₂. Нагрев удаляли примерно через 8 ч, подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия, удаляли растворители и проводили азеотропную отгонку с этанолом. Остаток суспендировали с гексаном и собирали твердые вещества. Промывали водой и сушили в вакууме. Растворяли практически полностью в 400 мл этилацетата, перемешивали с Dargco и фильтровали. Удаляли растворитель и кипятили в гексане для окончательного избытка анилина. Сушили в вакууме, получая 6,90 г красного твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N=433,1, 435,1.

Пример 40. 6-Амино-4-[(3-цианофенил)амино]хиолин-3-карбонитрил. В круглодонную колбу загружали 100 мг 10% палладия-наугле в атмосфере N₂ и заливали 50 мл этанола. Добавляли туда 1,00 г (3,17 ммоль) 4-[(3-цианофенил)амино]-6-нитрохиолин-3-карбонитрила и 250 мкл (7,39 ммоль) безводного гидразина и нагревали при кипении с обратным холодильником. Удаляли нагрев через 2 ч и фильтровали горячую реакцию смесь через целит. Растворитель удаляли и сушили в вакууме, получая 887 мг желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N=286,2.

Пример 41. 4-[(3-Цианофенил)амино]-6-нитрохиолин-3-карбонитрил. Смесь 5,00 г (21,5 ммоль) 4-хлор-6-нитрохиолин-3-карбонитрила, 200 мл этанола и 3,04 г (25,8 ммоль) 3-аминобензонитрила нагревали при кипении с обратным холодильником. Нагрев убирали через 3 1,2 ч и подщелачивали смесь насыщенным раствором бикарбоната натрия. Растворители удаляли и сушили на воздухе. Остаток суспендировали в гексане и собирали твердое вещество. Промывали водой и сушили в вакууме. Кипятили в большом объеме этилацетата, собирали твердое вещество и сушили в вакууме, получая 5,15 г желто-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): 316,0.

Пример 42. 6-Амино-4-[(3-этинилфенил)амино]хиолин-3-карбонитрил.

Смесь 2,00 г (6,36 ммоль) 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-нитрохиолин-3-карбонитрила, 100 мл этанола и 7,19 г (31,8 ммоль) дигидрата SnCl₂ нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере N₂. Нагрев убирали через 3 1/2 ч и добавляли ледяную воду. Подщелачивали бикарбонатом натрия и перемешивали в течение 2 ч. Экстрагировали хлороформом, перемешивали органический слой с Dargco, сушили сульфатом натрия, фильтровали, удаляли растворитель и сушили в вакууме, получая 1,737 г желто-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N=285,2.

Пример 43. 4-[(3-Этинилфенил)амино]-6-нитрохиолин-3-карбонитрил. Смесь 5,00 г (21,5 ммоль) 4-хлор-6-нитрохиолин-3-карбонитрила, 200 мл этанола и 3,82 г (32,6 ммоль) 3-этиниланилина нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере N₂. Нагрев убирали через 3 1/2 ч и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия до достижения щелочной реакции среды. Растворители удаляли и осуществляли азеотропную отгонку с этанолом.

Остаток суспендировали гексаном и собирали твердые продукты. Промывали водой и сушили в вакууме. Растворяли в этилацетате, перемешивали с Dargco, фильтровали, удаляли растворитель и сушили в вакууме, получая

4,544 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N=315,1.

Пример 44. 4-[(3-Бром-4-фторфенил)амино]-6-нитрохиолин-3-карбонитрил.

Смесь 3,8 г (16,33 ммоль) 4-хлор-6-нитрохиолин-3-карбонитрила и 3,7 г (20 ммоль) 3-бром-4-фторанилина в 200 мл этанола нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 3 ч. После удаления растворителя, остаток растворяли в этилацетате и промывали бикарбонатом натрия. Продукт собирали в виде бледно-желтого твердого вещества, 6,5 г (71%); ESMS m/z 387,3, 389,2, т.пл. 269-270°C (разл.).

Пример 45. 6-Амино-4-[(3-бром-4-фторфенил)амино]хиолин-3-карбонитрил.

Смесь 8 г (20,67 ммоль) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-нитрохиолин-3-карбонитрила, 4 г (72,35 ммоль) тонкоизмельченного порошка железа и 8,9 г (165,36 ммоль) хлорида аммония в 240 мл смеси метанола и воды (соотношение 2:1) нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь фильтровали горячей и промывали метанолом и водой. Продукт выпадал в осадок из фильтрата при охлаждении. Твердое вещество собирали и сушили в вакууме, получая 5,8 г (79%) желтовато-коричневого твердого вещества; ESMS m/z 356,8, 358,8, т.пл. 210-212°C.

Пример 46. 4-(3-Хлор-4-фторфениламино)-7-метокси-6-нитрохиолин-3-карбонитрил.

Смесь 4,4 г (16,7 ммоль) 4-хлор-7-метокси-6-нитрохиолин-3-карбонитрила и 2,67 г (18,3 ммоль) 3-хлор-4-фторанилина в 110 мл метоксизетанола нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали раствором бикарбоната натрия и раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над сульфатом натрия и затем растворитель удаляли в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и метанола, получая 3 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): 372,9.

Пример 47. 6-Амино-4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7-метоксихиолин-3-карбонитрил.

Смесь 4,88 г (13 ммоль) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-метокси-6-нитрохиолин-3-карбонитрила, 5,2 г (97,5 ммоль) хлорида аммония и 3,3 г (58,5 ммоль) железа перемешивали при кипении с обратным холодильником в 60 мл воды и 60 мл метанола в течение 4,5 ч. Смесь разбавляли 500 мл горячей этилацетата и горячую смесь фильтровали. Фильтрат промывали насыщенным раствором хлорида натрия и затем органический слой сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли и остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и метанола, получая 3,38 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 343,4.

Пример 48. 4-(3-Бром-4-фторфениламино)-7-метокси-6-нитрохиолин-3-карбонитрил.

Смесь 3,52 г (9,7 ммоль) 4-хлор-7-метокси-6-нитрохиолин-3-карбонитрила и 2,0 г (10,7 ммоль) 3-бром-4-фторанилина в 150 мл метоксизетанола нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 5,5 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали раствором бикарбоната натрия и раствором хлорида натрия. Органический слой сушили сульфатом натрия и затем растворитель удаляли в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и гексана, получая указанное в заголовке соединение.

Пример 49. 6-Амино-4-(3-бром-4-фторфениламино)-7-метоксихиолин-3-карбонитрил.

Смесь 2,9 г (6,95 ммоль) 4-[(3-бром-4-фторфенил)амино]7-метокси-6-нитрохиолин-3-карбонитрила, 6,5 г (121,6 ммоль) хлорида аммония и 4,05 г (73 ммоль) железа в 50 мл воды и 50 мл метанола в течение 6 ч. Смесь разбавляли горячим этилацетатом и горячую смесь фильтровали. Фильтрат промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем органический слой сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли и остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и метанола, получая 2,11 г светло-желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 386,7 и 388,8.

Пример 50. 7-Этокси-4-гидроксихиолин-3-карбонитрил.

Смесь 10 г (73 ммоль) 3-этоксанилина и 12,3 г (73 ммоль) этил(этоксиметил)цианоацетата нагревали в 90 мл Dowther при 140°C в течение 7 ч. К этой смеси добавляли 250 мл Dowther. Раствор перемешивали и нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 12 ч с периодической отгонкой выделяющегося этанола. Смесь охлаждали до комнатной температуры, твердое вещество собирали и промывали гексаном. Сырой твердый продукт обрабатывали кипящим этанолом и затем фильтровали, получая 9,86 г коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 214,7.

Пример 51. 7-Этокси-4-гидрокси-6-нитрохиолин-3-карбонитрил.

К суспензии 5 г (23 ммоль) 7-этокси-4-гидроксихиолин-3-карбонитрила в 75 мл трифторуксусного ангидрида добавляли в течение 6 ч при комнатной температуре 5,5 г (69 ммоль) нитрата аммония. Избыток ангидрида удаляли при пониженном давлении при 45°C. Остаток перемешивали с 300 мл воды. Твердое вещество собирали и обрабатывали кипящим этанолом, получая 3,68 г желтовато-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e) M+N 259,8.

Пример 52. 4-Хлор-7-этокси-6-нитрохиолин-3-карбонитрил.

Смесь 3,45 г (13 ммоль) 7-этокси-4-гидрокси-6-нитрохиолин-3-карбонитрила, 5,55 г (26 ммоль) пентахлорида фосфора и 10 мл оксихлорида фосфора нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь разбавляли гексаном и собирали твердое вещество. Твердое вещество растворяли в 500 мл этилацетата и промывали холодным разбавленным раствором гидроксида натрия. Раствор сушили над сульфатом магния и фильтровали через слой силикагеля. Растворитель удаляли, получая 2,1 г бежевого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e) M+N 277,7.

Пример 53. 4-(3-Бромфениламино)-7-этокси-6-нитрохиолин-3-карбонитрил.

Смесь 2,1 г (7,6 ммоль) 4-хлор-7-этокси-6-нитрохиолин-3-карбонитрила и 0,91 мл (8,3 ммоль) 3-броманилина в 100 мл этанола нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 4,5 ч. Реакционную смесь выливали в разбавленный раствор бикарбоната натрия. Этанол удаляли в вакууме. Смесь разбавляли этилацетатом и органический слой отделяли и сушили над сульфатом натрия. Раствор концентрировали, твердое вещество собирали и затем промывали гексаном. После сушки получали 2,6 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e) M+N 412,8 и 414,9.

Пример 54. 6-Амино-4-(3-бромфениламино)-7-этоксихиолин-3-карбонитрил.

Смесь 2,5 г (6 ммоль) 4-[(3-бромфенил)амино]-7-этокси-6-нитрохиолин-3-карбонитрила, 2,4 г (45 ммоль) хлорида аммония и 1,5 г (27 ммоль) железа перемешивали при кипении с обратным холодильником в 40 мл воды и 40 мл метанола в течение 4 ч. Смесь разбавляли 500 мл горячего этилацетата и горячую смесь фильтровали. Фильтрат промывали насыщенным раствором хлорида натрия и затем органический слой сушили над сульфатом натрия. Раствор концентрировали и собирали 1,5 г бежевого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 382,8 и 384,8.

Пример 55. 8-Метокси-4-гидрокси-6-нитрохиолин-3-карбонитрил.

Смесь 12,6 г (75 ммоль) 2-метокси-4-нитроанилина и 12,7 г (75 ммоль) этил(этокси-метил)цианоацетата нагревали в 100 мл Dowther при 120°C в течение ночи и при 180°C в течение 20 ч. К этой смеси добавляли 300 мл Dowther. Раствор перемешивали и нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 12 ч с периодической отгонкой выделяющегося этанола. Смесь охлаждали до комнатной температуры и твердое вещество собирали и промывали гексаном. Сырой твердый продукт обрабатывали кипящим этанолом и затем фильтровали, получая 12 г

коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 245,8.

Пример 56. 4-Хлор-8-метокси-6-нитрохиолин-3-карбонитрил.

Смесь 4 г (16 ммоль) 8-метокси-4-гидрокси-6-нитрохиолин-3-карбонитрила, 6,66 г (32 ммоль) пентахлорида фосфора и 15 мл оксихлорида фосфора нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Смесь разбавляли гексаном и собирали твердое вещество. Твердое вещество растворяли в 500 мл этилацетата и промывали холодным разбавленным раствором гидроксида натрия. Раствор сушили над сульфатом магния и фильтровали через слой силикагеля. Растворитель удаляли, получая 2,05 г твердого вещества рыжеватокоричневого цвета: масс-спектр (электрораспыление, m/e) M+N 263,7.

Пример 57. 6-Нитро-4-(3-бромфениламино)-8-метоксихиолин-3-карбонитрил.

Смесь 1,9 г (7,6 ммоль) 4-хлор-8-метокси-6-нитрохиолин-3-карбонитрила и 0,86 мл (8,3 ммоль) 3-броманилина в 95 мл этанола нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали в разбавленный раствор бикарбоната натрия. Этанол удаляли в вакууме. Смесь разбавляли этилацетатом и органический слой отделяли и сушили над хлоридом натрия. Раствор концентрировали, твердое вещество собирали и затем промывали гексаном. После сушки получали 2,3 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e) M+N 398,8 и 400,8.

Пример 58. 6-Амино-4-(3-бромфениламино)-8-метоксихиолин-3-карбонитрил.

Смесь 2,15 г (5 ммоль) 4-[(3-бромфенил)амино]-8-метокси-6-нитрохиолин-3-карбонитрила, 1,95 г (37,5 ммоль) хлорида аммония и 1,26 г (22,5 ммоль) железа перемешивали при кипении с обратным холодильником в 40 мл воды и 40 мл метанола в течение 3 ч. Смесь разбавляли 500 мл горячего этилацетата и горячую смесь фильтровали. Фильтрат промывали насыщенным раствором хлорида натрия и затем органический слой сушили над сульфатом натрия. Раствор концентрировали и собирали 0,43 темно-желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 368,9 и 370,9.

Пример 59. 4-Хлор-бут-2-иновая кислота.

Пропаргилхлорид (2 мл, 26,84 ммоль) растворяли в 40 мл тетрагидрофурана в атмосфере азота и охлаждали до -78°C. После добавления н-бутиллития (5,4 мл, 13,42 ммоль, 2,5 M в н-гексане) и перемешивания в течение 15 мин через реакционную смесь в течение 2 ч при -78°C пропускали ток сухого диоксида углерода. Реакционный раствор фильтровали и нейтрализовали 3,5 мл 10%-ной серной кислоты. После упаривания раствора остаток экстрагировали простым эфиром. Эфирный раствор промывали насыщенным раствором соли и сушили

над сульфатом натрия. После упаривания сухого эфирного раствора получали 0,957 г (60%) продукта в виде масла: ESMS m/z 116,6 (M-H⁺).

Пример 60. 4-Диметиламино-бут-2-иновая кислота.

К 1-диметиламино-2-пропину (20 г, 240 ммоль) в 100 мл тетрагидрофурана в атмосфере азота медленно добавляли н-бутиллитий в гексане (96 мл, 2,5 М в н-гексане). Смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C, затем в течение ночи пропускали через смесь сухой диоксид углерода. Полученный раствор выливали в воду и промывали этилацетатом. Водный слой упаривали при пониженном давлении, получая неочищенную кислоту. Высушенную кислоту растворяли в метаноле и удаляли фильтрованием нерастворимую соль. Фильтрат собирали и сушили в вакууме, получая 15,6 г 4-диметиламино-бут-2-иновой кислоты: масс-спектр (m/e): M-H 126.

Пример 61. Бис-(2-метоксиэтил)проп-2-иниламин.

К смеси бис(2-метоксиэтил)амин (20 г, 150 ммоль) и карбоната цезия (49 г, 150 ммоль) в 350 мл ацетона добавляли по каплям пропаргилбромид (17,8 г, 150 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. Затем неорганические соли отфильтровывали и удаляли растворитель. Остаток растворяли в насыщенном растворе бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты затем упаривали, получая 20 г бис(2-метоксиэтил)-проп-2-иниламина: масс-спектр (m/e): M+H 172.

Пример 62. 4-[Бис-(2-метоксиэтил)амино]бут-2-иновая кислота.

К бис-(2-метоксиэтил)проп-2-иниламину (18 г, 105 ммоль) в 80 мл тетрагидрофурана в атмосфере азота медленно добавляли н-бутиллитий в гексане (42 мл, 2,5 М в н-гексане). Смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C, затем пропускали через нее сухой диоксид углерода в течение ночи. Полученный раствор выливали в воду и промывали этилацетатом. Водный слой упаривали при пониженном давлении, получая неочищенную кислоту. Высушенную кислоту растворяли в метаноле и нерастворимую соль удаляли фильтрованием. Фильтрат собирали и сушили в вакууме, получая 18 г 4-[бис-(2-метоксиэтил)амино]бут-2-иновой кислоты: масс-спектр (m/e): M-H 214.

Пример 63. 1-Метил-4-проп-2-инилпиперазин.

К смеси 1-метилпиперазина (20 г, 200 ммоль) и карбоната цезия (65 г, 200 ммоль) в 350 мл ацетона добавляли по каплям пропаргилбромид (23,8 г, 200 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере азота при комнатной температуре. Затем неорганические соли отфильтровывали и удаляли растворитель. Остаток растворяли в насыщенном растворе бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты затем упаривали,

татом. Органические экстракты затем упаривали, получая 7,5 г 1-метил-4-проп-2-инилпиперазина: масс-спектр (m/e): M+H 139.

Пример 64. 4-(4-Метилпиперазин-1-ил)бут-2-иновая кислота.

н-Бутиллитий в гексане (17,2 мл, 2,5 М в н-гексане) медленно добавляли к 1-метил-4-проп-2-инилпиперазину (6,0 г, 43,5 ммоль) в 40 мл тетрагидрофурана в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C, затем в течение ночи пропускали через смесь сухой диоксид углерода. Полученный раствор выливали в воду и промывали этилацетатом. Водный слой упаривали при пониженном давлении, получая неочищенную (сырую) кислоту. Высушенную кислоту растворяли в метаноле и нерастворимую соль удаляли фильтрованием. Фильтрат собирали и сушили в вакууме, получая 7 г 4-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-2-иновой кислоты: масс-спектр (m/e): M-H 181.

Пример 65. (2-Метоксиэтил)метилпроп-2-иниламин.

Пропаргилбромид (26,8 г, 225 ммоль) добавляли по каплям к смеси N-(2-метоксиэтил)метиламина (20 г, 225 ммоль) и карбоната цезия (73 г, 225 ммоль) в 350 мл ацетона. Смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере азота при комнатной температуре. Затем неорганические соли отфильтровывали и удаляли растворитель. Остаток растворяли в насыщенном растворе бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты затем упаривали, получая 14 г (2-метоксиэтил)метилпроп-2-иниламина: масс-спектр (m/e): M+H 127.

Пример 66. 4-[(2-Метоксиэтил)метиламино]бут-2-иновая кислота.

н-Бутиллитий в гексане (37,8 мл, 2,5 М в н-гексане) медленно добавляли к (2-метоксиэтил)метилпроп-2-иниламину (12,0 г, 94,5 ммоль) в 90 мл тетрагидрофурана в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C, затем в течение ночи пропускали через смесь сухой диоксид углерода. Полученный раствор выливали в воду и промывали этилацетатом. Водный слой упаривали при пониженном давлении, получая неочищенную кислоту. Высушенную кислоту растворяли в метаноле и нерастворимую соль удаляли фильтрованием. Фильтрат собирали и сушили в вакууме, получая 15 г 4-[(2-метоксиэтил)метил-амино]бут-2-иновой кислоты: масс-спектр (m/e): M-H 170.

Пример 67. Аллилметилпроп-2-иниламин.

Пропаргилбромид (33,4 г, 281 ммоль) добавляли по каплям к смеси изопропилметиламина (20 г, 281 ммоль) и карбоната цезия (90 г, 281 ммоль) в 350 мл ацетона. Смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере азота при комнатной температуре. Затем неорганические соли отфильтровывали и удаляли растворитель. Остаток растворяли в насыщенном растворе бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты затем упаривали,

получая 4,6 г аллилметил-проп-2-иниламина: масс-спектр (m/e): M+H 110.

Пример 68. 4-(Аллилметиламино)бут-2-иновая кислота.

n-Бутиллитий в гексане (16,4 мл, 2,5М в n-гексане) медленно добавляли к аллилметил-проп-2-иниламину (4,5 г, 46 ммоль) в 50 мл тетрагидрофурана в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C , затем пропускали через смесь сухой диоксид углерода в течение ночи. Полученный раствор выливали в воду и промывали этилацетатом. Водный слой упаривали при пониженном давлении, получая неочищенную кислоту. Высушенную кислоту растворяли в метаноле и нерастворимую соль удаляли фильтрованием. Фильтрат собирали и сушили в вакууме, получая 4,1 г 4-(аллилметиламино)бут-2-иновой кислоты: масс-спектр (m/e): M-H 152.

Пример 69. 4-Метоксиметоксибут-2-иновая кислота.

К суспензии 8,2 г 60%-ного гидрида натрия в минеральном масле в 271 мл тетрагидрофурана при 0°C при перемешивании в атмосфере азота добавляли по каплям 10 г пропаргилового спирта в течение 15 мин. Смесь перемешивали дополнительно в течение 30 мин. К перемешиваемой смеси при 0°C добавляли 15,8 г хлорметилметилового эфира. Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и из фильтрата удаляли растворитель. Остаток перегоняли ($35-38^{\circ}\text{C}$, 4 мм), получая 8,5 г жидкости. Дистиллят растворяли в 200 мл простого эфира. Раствор перемешивали в атмосфере азота и охлаждали до -78°C по мере того как в течение 15 мин добавляли 34,1 мл 2,5 молярного n-бутиллития в гексанах. Перемешивание продолжали дополнительно в течение 1,5 ч. Сухой диоксид углерода пропускали над поверхностью перемешиваемой реакционной смеси по мере ее нагревания от -78°C до комнатной температуры. Смесь перемешивали в атмосфере диоксида углерода в течение ночи. Смесь выливали в смесь 14 мл соляной кислоты и 24 мл воды. Органический слой отделяли и сушили над сульфатом магния. Растворитель удаляли и остаток выдерживали при 100°C при 4 мм в течение 1 ч, получая 10,4 г 4-метоксиметокси-бут-2-иновой кислоты.

Пример 70. 4-Бромкротоновая кислота.

В соответствии со способом Braun [Giza Braun, J.Am.Chem.Soc, 52, 3167 (1930)], 11,76 мл (17,9 г, 0,1 моль) метил-4-бромкротоната в 32 мл этанола и 93 мл воды охлаждали до -11°C . Реакционную смесь интенсивно перемешивали и добавляли порциями в течение одного часа 15,77 г (0,05 моль) тонко измельченного порошкообразного гидроксида бария. Охлаждение и интенсивное перемешивание продолжали в течение примерно 16 ч. Затем реакционную смесь экстрагировали 100 мл простого эфира. Водный слой обрабатывали 2,67 мл (4,91 г; 0,05 моль)

концентрированной серной кислоты. Полученную смесь экстрагировали 3-100 мл порциями простого эфира. Объединенные эфирные экстракты промывали 50 мл насыщенного солевого раствора, затем сушили над сульфатом натрия. Раствор доводили до масла в вакууме. Данное масло переносили в примерно 400 мл кипящего гептана, оставляя смолу. Гептановый раствор отделяли и упаривали при кипячении до объема 50 мл. Охлаждение давало 3,46 г продукта.

Пример 71. 4-(2-Метоксиэтокси)бут-2-иновая кислота.

К суспензии 6,04 г (151 ммоль) 60% гидрида натрия в 200 мл тетрагидрофурана при 0°C добавляли по каплям в течение 15 мин 10 г (131,4 ммоль) 2-метоксиэтанола. Через 1 ч добавляли по каплям 19,54 г (131,4 ммоль) 80% пропаргилбромид. После перемешивания в течение 17 ч при комнатной температуре смесь фильтровали и растворитель удаляли. Остаток перегоняли ($48-51^{\circ}\text{C}$, 4 мм), получая 11,4 г бесцветной жидкости. Ее растворяли в 250 мл простого эфира и охлаждали до -78°C при перемешивании в атмосфере азота. К данному раствору добавляли по каплям в течение 15 мин 39,95 мл (99,9 ммоль) 2,5М раствора n-бутиллития в гексанах. Через 1,5 ч барботировали сухой диоксид углерода по мере медленного нагревания смеси до комнатной температуры. Смесь выдерживали в атмосфере диоксида углерода в течение ночи. К этой смеси добавляли 100 мл 3н. соляной кислоты и твердый хлорид натрия. Органический слой отделяли и сушили над сульфатом магния. Растворитель удаляли и остаток выдерживали в вакууме, получая 11,4 г указанного в заголовке соединения: масс-спектр (электрораспыление, m/e, отрицательный режим): M-H 156,8.

Пример 72. [4-(3-Бромфениламино)-3-цианохинолин-6-ил]амид 4-(2-метоксиэтокси)бут-2-иновой кислоты.

К раствору 0,56 г (3,54 ммоль) 4-(2-метоксиэтокси)бут-2-иновой кислоты и 0,46 г (3,4 ммоль) изобутилхлорформиата в 12 мл тетрагидрофурана добавляли при перемешивании при 0°C 0,36 г (3,54 ммоль) N-метилморфолина. Через 15 мин добавляли 1,0 г (2,95 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]хинолин-3-карбонитрила. После перемешивания в течение 3 ч при 0°C и 17 ч при комнатной температуре смесь выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой сушили над сульфатом магния. Растворитель удаляли и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью хлороформ-этилацетат, получая 0,53 г [4-(3-бромфениламино)-3-цианохинолин-6-ил]амида 4-(2-метоксиэтокси)бут-2-иновой кислоты в виде желтого порошка: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H 480,9.

Пример 73. 4-(Метоксиметокси)бут-2-иновая кислота.

К суспензии 8,2 г (205 ммоль) 60% гидрида натрия в 271 мл тетрагидрофурана добавляли по каплям при 0°C при перемешивании 10,0 г (178,4 ммоль) пропаргилового спирта. Через 30 мин добавляли 15,8 г (196,2 ммоль) хлорметилметилового простого эфира. После перемешивания в течение 2 выходных дней при комнатной температуре смесь фильтровали и удаляли растворитель. Остаток перегоняли (35-38°C, 4 мм), получая 8,54 г бесцветной жидкости. Ее растворяли в 200 мл простого эфира и охлаждали до -78°C при перемешивании в атмосфере азота. К данному раствору добавляли по каплям в течение 15 мин 34,1 мл (85,3 ммоль) 2,5М раствора н-бутиллития в гексанах. Через 1,5 ч барботировали сухой диоксид углерода по мере медленного нагревания смеси до комнатной температуры. Смесь выдерживали в атмосфере диоксида углерода в течение ночи. К данной смеси добавляли 14 мл соляной кислоты в 24 мл воды. Органический слой отделяли и сушили над сульфатом магния. Растворитель удаляли и остаток выдерживали под вакуумом, получая 10,4 г указанного в заголовке соединения в виде жидкости.

Пример 74. [4-(3-Бромфениламино)-3-цианохинолин-6-ил]амид 4-метоксиметоксибут-2-иновой кислоты.

К раствору 0,51 г (3,54 ммоль) 4-(метоксиметокси)бут-2-иновой кислоты и 0,46 г (3,4 ммоль) изобутилхлорформиата в 12 мл тетрагидрофурана добавляли при перемешивании при 0°C 0,36 г (3,54 ммоль) N-метилморфолина. Через 15 мин добавляли 1,0 г (2,95 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]хинолин-3-карбонитрила. После перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре смесь выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой сушили над сульфатом магния. Растворитель удаляли и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью хлороформ-этилацетат, получая 0,66 г [4-(3-бромфениламино)-3-цианохинолин-6-ил]амид 4-метоксиметокси-бут-2-иновой кислоты в виде желтого порошка: та 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]хинолин-3-карбонитрила: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H 465,1, 467,0.

Пример 75. N-[4-[(3-Бромфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил]-4-(бис-(2-метоксиэтил)амино)-2-бутинамид.

К охлаждаемому льдом раствору 4-(бис-метоксиэтиламино)-2-бутиновой кислоты (1,9 г, 8,85 ммоль) и N-метилморфолина (0,9386 г, 9,28 ммоль) в 50 мл тетрагидрофурана в атмосфере N₂ добавляли по каплям изобутилхлорформиат (0,785 г, 5,75 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин добавляли по каплям раствор 1,5 г (4,42 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)ами-

но]хинолин-3-карбонитрила в 10 мл пиридина и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакцию гасили ледяной водой, выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия и насыщенный солевой раствор и экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный слой концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией. Фракции, содержащие продукт, собирали и сушили в вакууме, получая 0,82 г (35%) светло-коричневого твердого вещества; ESMS m/z 536,1, 538,1 (M+H⁺); т.пл. 98-101°C.

Пример 76. N-[4-[(3-Бромфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил]-4-(N-метоксиэтил-N-метиламино)-2-бутинамид.

К охлаждаемому льдом раствору 4-(N-метоксиэтил-N-метиламино)-2-бутиновой кислоты (1,5 г, 8,84 ммоль) и N-метилморфолина (1,36 г, 13,3 ммоль) в 60 мл тетрагидрофурана в атмосфере N₂ добавляли по каплям изобутилхлорформиат (0,785 г, 5,75 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин добавляли по каплям раствор 1,5 г (4,42 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]хинолин-3-карбонитрила в 15 мл пиридина и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакцию гасили ледяной водой, выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия и насыщенный солевой раствор и экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный слой концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией. Фракции, содержащие продукт, собирали и сушили в вакууме, получая 0,32 г (15%) красновато-коричневого твердого вещества; ESMS m/z 492,0, 494,0 (M+H⁺); т.пл. 95°C (разл.).

Пример 77. N-[4-[(3-Бромфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил]-4-(N-аллил-N-метиламино)-2-бутинамид.

К охлаждаемому льдом раствору 4-(N-аллил-N-метиламино)-2-бутиновой кислоты (1,4 г, 8,84 ммоль) и N-метилморфолина (0,94 г, 9,3 ммоль) в 80 мл тетрагидрофурана в атмосфере N₂ добавляли по каплям изобутилхлорформиат (0,785 г, 5,75 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин добавляли по каплям раствор 1,5 г (4,42 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]хинолин-3-карбонитрила в 15 мл пиридина и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакцию гасили ледяной водой, выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия и насыщенный солевой раствор и экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный слой концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией. Фракции, содержащие продукт, собирали и сушили в вакууме, получая 0,60 г (29%) коричневого твердого вещества; ESMS m/z 474,4, 476,4 (M+H⁺); т.пл. 133-135°C.

Пример 78. [4-(3-Бромфениламино)-3-цианохинолин-6-ил]амид 1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты.

Перемешивали раствор 1 г (2,95 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-хинолин-3-кар-

бонитрила и 1,9 г (14,7 ммоль) диизопропилэтиламина в 19 мл тетрагидрофурана и добавляли порциями при 0°C твердый гидрохлорид N-метил-1,2,5,6-тетрагидроникотинилхлорида. После перемешивания в течение 1 ч при 0°C и 2 ч при комнатной температуре смесь выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Раствор сушили над сульфатом магния. Растворитель удаляли и остаток перекристаллизовывали из смеси метанол-этилацетат, получая 0,92 г желтого порошка: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H 462,4, 464,4.

Пример 79. [4-(3-Бромфениламино)-3-цианохинолин-6-ил]амид 4-((2S)-2-метоксиметилпирролидин-1-ил)бут-2-иновой кислоты.

К охлаждаемому льдом раствору 1,46 г (7,40 ммоль) 4-((2S)-2-метоксиметилпирролидин-1-ил)бут-2-иновой кислоты в 85 мл ТГФ в атмосфере N₂ добавляли 0,897 г (8,88 ммоль) N-метилморфолина и 0,811 г (5,92 ммоль) изобутилхлорформиата. После перемешивания на холоду в течение 30 мин добавляли по каплям раствор 1,00 г (2,96 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]хинолин-3-карбонитрила в 8 мл пиридина. Реакционную смесь медленно нагревали до 25°C на протяжении 3 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, добавляли нас. NaHCO₃ и продукт экстрагировали этилацетатом. После сушки и упаривания растворителя остаток хроматографировали на силикагеле (10% метанол в этилацетате). Выход составлял 0,560 г [4-(3-бромфениламино)-3-цианохинолин-6-ил]амида 4-((2S)-2-метоксиметилпирролидин-1-ил)бут-2-иновой кислоты в виде коричневого вспененного вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H 518,0, 520,0.

Пример 80. 4-((2S)-2-метоксиметилпирролидин-1-ил)бутиновая кислота.

К раствору 5,49 г (35,9 ммоль) (2S)-2-метоксиметил-1-проп-2-инилпирролидина в 100 мл ТГФ при -78°C в атмосфере азота добавляли в течение 10 мин раствор н-бутиллития в гексане (35,9 ммоль). После перемешивания на холоду в течение 1 ч в раствор по мере его медленного нагревания до 25°C барботировали CO₂. После перемешивания в течение ночи добавляли 100 мл воды, реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и экстракты отбрасывали. Реакционную смесь доводили до pH 7 20%-ной H₂SO₄ и растворитель удаляли. Остаток суспендировали с метанолом и фильтровали. Фильтрат упаривали и сушили в вакууме, получая 7,06 г 4-((2S)-2-метоксиметилпирролидин-1-ил)бутиновой кислоты в виде коричневой вспененной массы: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H 198,0.

Пример 81. (2S)-2-Метоксиметил-1-проп-2-инилпирролидин.

Смесь 4,82 г (41,9 ммоль) S-2-(метоксиметил)пирролидина, 13,7 г (41,9 ммоль) карбоната

цезия и 5,00 г (41,9 ммоль) пропаргилбромида в 80 мл ацетона перемешивали при 25°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и из фильтрата удаляли растворитель. Остаток разбавляли небольшим количеством воды и нас. NaHCO₃ и экстрагировали эфиром. Экстракт обрабатывали Дагсо, сушили и упаривали, получая 5,93 г (2S)-2-метоксиметил-1-проп-2-инилпирролидина в виде желто-оранжевого масла: масс-спектр (электрораспыление, m/e): 153,8.

Пример 82. [4-(3-Бромфениламино)-3-цианохинолин-6-ил]амид 4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дек-8-ил)бут-2-иновой кислоты.

К охлаждаемому льдом раствору 1,75 г (7,78 ммоль) 4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дек-8-ил)бут-2-иновой кислоты в 100 мл ТГФ в атмосфере N₂ добавляли 0,942 г (9,33 ммоль) N-метилморфолина, после чего 0,852 г (6,22 ммоль) изобутилхлорформиата. После перемешивания на холоду в течение 30 мин добавляли по каплям раствор 1,05 г (3,11 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]хинолин-3-карбонитрила в 8 мл пиридина. После перемешивания на холоду в течение 5 ч реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли нас. NaHCO₃. Смесь экстрагировали этилацетатом, экстракты сушили и упаривали. Хроматография остатка на силикагеле (20% метанол в этилацетате) давала 0,590 г [4-(3-бромфениламино)-3-цианохинолин-6-ил]амида 4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дек-8-ил)бут-2-иновой кислоты в виде коричневого вспененного вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H 546,0, 548,1.

Пример 83. 4-(1,4-Диокса-8-азаспиро[4,5]дек-8-ил)бут-2-иновая кислота.

К раствору 10,1 г (55,8 ммоль) 3-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дек-8-ил)бут-2-ина в 185 мл ТГФ при -78°C в атмосфере N₂ добавляли по каплям н-бутиллитий в гексане (55,8 ммоль). После перемешивания при -78°C в течение 1 ч, в раствор по мере его медленного нагревания до 25°C барботировали CO₂. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разбавляли 150 мл воды, экстрагировали этилацетатом и экстракты отбрасывали. Раствор доводили до pH 6 2M серной кислотой и упаривали. Остаток суспендировали с метанолом и фильтровали. Фильтрат упаривали и сушили в вакууме, получая 4,5 г 4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дек-8-ил)бут-2-иновой кислоты в виде коричневого аморфного твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H 225,8.

Пример 84. 3-(1,4-Диокса-8-азаспиро[4,5]дек-8-ил)бут-2-ин.

Смесь 10,0 г (69,9 ммоль) 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декана, 22,8 г (69,9 ммоль) карбоната цезия и 8,32 г (69,9 ммоль) пропаргилбромида в 165 мл ацетона перемешивали в течение ночи при 25°C. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали досуха. К остатку добавляли небольшое количество воды и насы-

шенного раствора NaHCO_3 и экстрагировали его эфиром. Эфирные экстракты обрабатывали Дагсо, сушили и упаривали, получая 10,8 г 3-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дек-8-ил)бут-2-ина в виде желто-оранжевого масла: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+H$ 181,8.

Пример 85. 4-(3-Бромфениламино)-6-(2-этокси-3,4-диоксоциклобут-1-ениламино)хинолин-3-карбонитрил.

Смесь 1,00 г (2,95 ммоль) 6-амино-4-(3-хлорфениламино)-хинолин-3-карбонитрила, 20 мл этанола и 0,873 мл (5,90 ммоль) 3,4-диэтокси-3-циклобутен-1,2-диола нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере N_2 . Через 4 ч нагрев убрали, охлаждали до 25°C и перемешивали в течение ночи. Декантировали раствор и удаляли растворитель. Для кристаллизации добавляли эфир, собирали твердые продукты и сушили. Для удаления циклобутанового исходного вещества кипятили в этилацетате. Сушили в вакууме, получая 249 мг желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+H=463,2$.

Пример 86. 4-(4-Хлор-2-фторфениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрил.

Смесь 2,0 г 4-хлор-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрила, 1,46 г 4-хлор-2-фторанилина, 0,925 г гидрохлорида пиридина и 125 мл этансианола перемешивали в атмосфере азота при температуре кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь охлаждали и добавляли воду до 1000 мл. К этой смеси добавляли карбонат натрия до pH 9. Продукт собирали, промывали водой и сушили, получая 2,61 г 4-(4-хлор-2-фторфениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. $139-141^\circ\text{C}$; масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+H$ 357,9.

Пример 87. 4-(4-Хлор-2-фторфениламино)-6,7-дигидроксихинолин-3-карбонитрил.

Смесь 0,358 г 4-(4-хлор-2-фторфениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрила и 3 г гидрохлорида пиридина перемешивали в атмосфере азота при $210-220^\circ\text{C}$ в течение 20 мин. Смесь охлаждали и прибавляли к 50 мл 3%-ного раствора гидроксида аммония. Продукт собирали, промывали водой и сушили, получая 0,302 г 4-(4-хлор-2-фторфениламино)-6,7-дигидроксихинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. $270-272^\circ\text{C}$; масс-спектр (ЭУ, m/e): M 329,0363.

Пример 88. 4-(4-Хлор-2-фторфениламино)-6-метокси-7-(2-пиридин-4-ил-этокси)хинолин-3-карбонитрил.

К раствору 0,655 г трифенилфосфина в 20 мл тетрагидрофурана добавляли по каплям 0,348 мг диэтил азодикарбоксилата. Раствор перемешивали в течение 1 мин и добавляли к смеси 0,330 г 4-(4-хлор-2-фторфениламино)-6,7-дигидроксихинолин-3-карбонитрила и 0,500 г 2-(4-пиридил)этанола в 100 мл тетрагидрофурана.

Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и добавляли 10 мл метанола.

К раствору 0,655 г трифенилфосфина в 20 мл тетрагидрофурана добавляли по каплям 0,348 мг диэтил азодикарбоксилата. Раствор перемешивали в течение 1 мин и добавляли к вышеуказанной смеси. Смесь перемешивали в течение ночи и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя 5%-ным метанолом в дихлорметане. Из фракций, содержащих продукт, удаляли растворитель, получая 0,034 г 4-(4-хлор-2-фторфениламино)-6-метокси-7-(2-пиридин-4-илэтокси)хинолин-3-карбонитрил в виде белого воскообразного вещества: масс-спектр (ЭУ, m/e): M 448,1104. Региохимическое строение однозначно устанавливали с использованием ЯМР анализа (Proton, DQF-COSY, NOESY, $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$ -HMBC, $\{^1\text{H}-^{15}\text{N}\}$ -HMBC).

Пример 89. Дигидрохлорид [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амида 4-[(2-метоксиэтил)метиламино]бут-2-еновой кислоты.

К перемешиваемому раствору 1,2 г (3,5 ммоль) 6-амино-4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7-метоксихинолин-3-карбонитрила и 0,52 г (4,0 ммоль) диизопропилэтиламина в 40 мл тетрагидрофурана при 0°C добавляли раствор 4-бромкротонилхлорида в 10 мл тетрагидрофурана. Через 45 мин добавляли 1,87 г (21 ммоль) 2-метоксиэтилметиламина. Через 1 ч при комнатной температуре, смесь выливали в раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический раствор сушили над сульфатом магния. Растворитель удаляли и остаток очищали хроматографией на силикагеле. Продукт элюировали смесью этилацетат-метанол-триэтиламин 40:8:1, получая 0,87 г свободного основания. Его растворяли в 20 мл этилацетата и добавляли 10 мл раствора хлористого водорода в простом эфире. Твердое вещество собирали, получая 1,02 г указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+H$ 498,0, $(M+2H)^{+2}$ 248,5.

Пример 90. Дигидрохлорид [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амида (S)-4-(2-метоксиметилпирролидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты.

С использованием способа примера 89, 1,2 г (3,5 ммоль) 6-амино-4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7-метоксихинолин-3-карбонитрила и 2,4 г (21 ммоль) (S)-(+)-2-(метоксиметил)пирролидина превращали в 1,5 г указанного в заголовке соединения, полученного в виде желтого порошка: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+H$ 524,0, $(M+2H)^{+2}$ 262,4. Данное взаимодействие также можно осуществлять с использованием (R)-(-)-2-(метоксиметил)пирролидина или рацемического 2-(метоксиметил)пирролидина, получая R-энантиомер или рацемат, соответственно.

Пример 91. Гидрохлорид [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амида 4-(3-гидроксиметилпиперидин-1-ил)-бут-2-еновой кислоты.

С использованием способа примера 89, 1,1 г (3,2 ммоль) 6-амино-4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7-метокси-хинолин-3-карбонитрила и 2,2 г (19,2 ммоль) 3-гидроксиметилпиперидина превращали в 0,76 г указанного в заголовке соединения, полученного в виде желтого порошка: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 524,0, (M+2H)⁺² 262,3.

Пример 92. [4-(3-Хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дек-8-ил)бут-2-еновой кислоты.

С использованием способа примера 89, 1,05 г (3,06 ммоль) 6-амино-4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7-метокси-хинолин-3-карбонитрила и 2,6 г (18,4 ммоль) 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декана превращали в 0,62 г указанного в заголовке соединения. Свободное основание получали в виде желтой пены: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 552,0, (M+2H)⁺² 270,5.

Пример 93. [4-(3-Хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-(2-гидроксиметилпиперидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты.

С использованием способа примера 89, 1,05 г (3,06 ммоль) 6-амино-4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7-метоксихинолин-3-карбонитрила и 2,1 г (18,4 ммоль) 2-гидроксиметилпиперидина превращали в 0,67 г указанного в заголовке соединения. Свободное основание получали в виде не совсем белого порошка: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 524,3, (M+2H)⁺² 267,7.

Пример 94. [4-(3-Хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-бромбут-2-еновой кислоты.

С использованием способа примера 15, 4-бромкротонилхлорид и 6-амино-4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7-метоксихинолин-3-карбонитрил превращали в указанное в заголовке соединения, которое получали в виде твердого вещества, которое могло быть очищено с использованием кипящего метанола.

Пример 95. Бромид 3-{3-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-илкарбамоил]аллил}-5-метилтиазол-3-ия.

Раствор 0,5 г (1 ммоль) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амида 4-бромбут-2-еновой кислоты и 0,6 г (6,1 ммоль) 5-метилтиазола нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и охлаждали. Твердое вещество собирали и перекристаллизовывали из смеси метанол-ацетон-этилацетат, получая 0,2 г указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка: масс-спектр (элек-

трораспыление, m/e): M⁺ 508,0, 509,9, (M+N)⁺² 254,4, 255,1.

Пример 96. Бромид 3-{3-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-илкарбамоил]аллил}-4-метилтиазол-3-ия.

Раствор 0,7 г (1,4 ммоль) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амида 4-бромбут-2-еновой кислоты и 0,85 г (8,6 ммоль) 4-метилтиазола нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 17 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и охлаждали. Твердое вещество собирали и перекристаллизовывали из смеси метанол-ацетон-этилацетат, получая 0,3 г указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка: масс-спектр (электрораспыление), M⁺ 507,9, 509,8, (M+N)⁺² 254,4, 255,1.

Пример 97. Метил-4-бензилокси-2-(диметиламинометиленамино)-5-метоксибензоат.

Перемешиваемую смесь 70,0 г (244 ммоль) метил-2-амино-4-бензилокси-5-метоксибензоата (Phytochemistry 1976,15,1095) и 52 мл диметилацетата диметилформамида нагревали при 100°C в течение 1,5 ч, охлаждали, и непосредственно упаривали в высоком вакууме, получая 81,3 г не совсем белого твердого вещества, т.пл. 134-140°C; ЯМР (CDCl₃) d 3,01 (с, Me₂N).

Пример 98. 7-Бензилокси-4-гидрокси-6-метоксихинолин-3-карбонитрил.

К перемешиваемому раствору 26,9 мл н-бутиллития (2,5 М в гексане) в 50 мл ТГФ при -78°C добавляли в течение 10 мин 3,51 мл ацетонитрила в 20 мл ТГФ. После перемешивания при -78°C в течение 30 мин смесь обрабатывали в течение 5 мин 10 г метил-4-бензилокси-2-(диметиламинометиленамино)-5-метоксибензоата в 20 мл ТГФ. Через 15 мин при -78°C перемешиваемую смесь нагревали до 0°C в течение дополнительных 30 мин. Затем смесь обрабатывали 5 мл уксусной кислоты, нагревали до 25°C и перемешивали в течение 30 мин. Смесь упаривали досуха и разбавляли водным бикарбонатом натрия. Полученное не совсем белое твердое вещество отфильтровывали, промывали водой, этилацетатом и простым эфиром. После сушки получали 4,5 г 7-бензилокси-4-гидрокси-6-метоксихинолин-3-карбонитрила в виде не совсем белого твердого вещества, разл. >255°C; масс-спектр (электрораспыление, m/e) M+N 307.

Пример 99. 7-Бензилокси-4-хлор-6-метоксихинолин-3-карбонитрил.

К перемешиваемой суспензии 1 г 7-бензилокси-4-гидрокси-6-метоксихинолин-3-карбонитрила в 10 мл хлористого метилена добавляли 5 мл оксалилхлорида (2М в хлористом метиле) и 2 капли N,N-диметилформамида. Смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 20 мин и медленно добавляли к ней водный бикарбонат натрия до прекращения выделения пузырьков. После разделения слоев органический слой упаривали до небольшого объема, затем пропускали через слой магнезола.

Элюирование 50 мл хлористого метилена с последующим упариванием давало 0,6 г 7-бензилокси-4-хлор-6-метоксихинолин-3-карбонитрила в виде бледно-желтого твердого вещества, т.пл. 282-284°C; масс-спектр (электрораспыление, m/e) M+N 325.

Пример 100. 4-Хлор-7-гидрокси-6-метоксихинолин-3-карбонитрил.

Перемешиваемую суспензию 0,54 г 7-бензилокси-4-хлор-6-метоксихинолин-3-карбонитрила в 10 мл хлористого метилена охлаждали до 0°C. К ней добавляли 10 мл трихлорида бора (1M в хлористом метиле). По мере нагревания до комнатной температуры смесь темнела, и осаждалось твердое вещество. После перемешивания в течение 1 ч дальнейшей реакции не наблюдалось. Твердое вещество (непрореагировавшее исходное вещество) отфильтровывали, оставшийся раствор охлаждали до 0°C и гасили, добавляя по каплям метанол. После упаривания растворителя остаток растворяли в смеси хлористый метилен/метанол/ацетон. Очистку данного остатка осуществляли с использованием хроматографии на силикагеле, элюируя при градиенте растворителя от 1 до 5 процентов метанол/хлористый метилен, получая 0,075 г 4-хлор-7-гидрокси-6-метоксихинолин-3-карбонитрила в виде желтого твердого вещества, разл. >245°C; масс-спектр (электрораспыление, m/e) M+N 235,2.

Пример 101. 4-Хлор-6-метокси-7-(3-пиридин-4-илпропокси)хинолин-3-карбонитрил.

Смесь 0,070 г 4-хлор-7-гидрокси-6-метоксихинолин-3-карбонитрила, 0,062 г 3-(4-пиридин-1-пропанола) и 0,235 г трифенилфосфина в 3 мл хлористого метилена в атмосфере азота охлаждали до 0°C. К ней добавляли по каплям 0,14 мл диэтилазодикарбоксилата. Через 30 мин реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали до объема 1 мл и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя при градиенте растворителя от 1 до 2% метанол/хлористый метилен, получая 0,090 г 4-хлор-6-метокси-7-(3-пиридин-4-илпропокси)хинолин-3-карбонитрила в виде не совсем белой смолы.

Пример 102. 4-(3-Гидрокси-4-метилфениламино)-6-метокси-7-(3-пиридин-4-илпропокси)хинолин-3-карбонитрил.

Смесь 0,090 г 4-хлор-6-метокси-7-(3-пиридин-4-илпропокси)хинолин-3-карбонитрила, 0,050 г 3-гидрокси-4-метиланилина, 0,039 г гидрохлорида пиридина и 3 мл этоксиэтанола перемешивали в атмосфере азота при температуре кипения с обратным холодильником в течение 20 мин. Смесь охлаждали и фильтровали. Продукт промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой затем сушили, получая 0,080 г гидрохлорида 4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-6-метокси-7-(3-пиридин-4-илпропокси)хинолин-3-карбонитрила в виде твердого

вещества, разл. >153°C; масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 440,9.

Пример 103. [4-(3-Хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-диаллиламинобут-2-еновой кислоты.

Раствор 0,24 г (0,5 ммоль) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амида 4-бромбут-2-еновой кислоты в 1 мл N,N-диметилформамида и 4 мл тетрагидрофурана перемешивали с 0,49 мл (4 ммоль) диаллиламина в течение 3 ч. Реакцию гасили 10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и 10 мл этилацетата. Нерастворившийся осадок собирали и промывали водой, получая 23,7 мг указанного в заголовке соединения (свободное основание); масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 506,0. Этилацетатный слой промывали водой. После удаления растворителя неочищенный продукт очищали с использованием препаративной ВЭЖХ (C18 колонка, градиент от 2%-ного ацетонитрила, содержащего 0,05% трифторуксусной кислоты, до 100% ацетонитрила, содержащего 0,05% трифторуксусной кислоты, за 12 мин), получая 97,9 мг продукта в виде бис-трифторацетатной соли; масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 506,0.

Пример 104. [4-(3-Хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-[бис-(2-метоксиэтил)амино]бут-2-еновой кислоты.

В соответствии со способом примера 103 [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-бромбут-2-еновой кислоты и бис(2-метоксиэтил)амин преобразовывали в 52,3 мг указанного в заголовке соединения в виде бис-трифторацетатной соли, масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 542,0.

Пример 105. [4-(3-Хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-([1,3]диоксолан-2-илметилметиламино)бут-2-еновой кислоты.

В соответствии со способом примера 103 [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-бром-бут-2-еновой кислоты и [1,3]диоксолан-2-илметилметиламин преобразовывали в 116,2 мг указанного в заголовке соединения (в виде бис-трифторацетатной соли); масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 526,0.

Пример 106. [4-(3-Хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-[бис-(2-гидроксиэтил)амино]бут-2-еновой кислоты.

В соответствии со способом примера 103 [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-бром-бут-2-еновой кислоты и бис-(2-гидроксиэтил)амин преобразовывали в 22,2 мг указанного в заголовке соединения (свободное основание), масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 514,0 и 60,7 мг указанного в заголовке соединения (в виде бис-

трифторацетатной соли); масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 514,0.

Пример 107. [4-(3-Хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-тиоморфолин-4-илбут-2-еновой кислоты.

В соответствии со способом примера 103 [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-бром-бут-2-еновой кислоты и тиоморфолин преобразовывали в 48,1 мг указанного в заголовке соединения (свободное основание), масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 512,0 и 33,2 мг указанного в заголовке соединения (в виде бис-трифторацетатной соли); масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 512,0.

Пример 108. [4-(3-Хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]бут-2-еновой кислоты.

В соответствии со способом примера 103 [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-бром-бут-2-еновой кислоты и 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин преобразовывали в 32,3 мг указанного в заголовке соединения (свободное основание) и масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 539,1, 42,2 мг указанного в заголовке соединения (в виде бис-трифторацетатной соли); масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 539,1.

Пример 109. [4-(3-Хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-(1,4,7-триокса-10-азациклододек-10-ил)бут-2-еновой кислоты.

В соответствии со способом примера 103 [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-бром-бут-2-еновой кислоты и 1,4,7-триокса-10-азациклододекан преобразовывали в 37,5 мг указанного в заголовке соединения (свободное основание) и масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 584,1, 17,1 мг указанного в заголовке соединения (в виде бис-трифторацетатной соли); масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 584,1.

Пример 110. [4-(3-Хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-(метоксиметиламино)бут-2-еновой кислоты.

Смесь 1 г [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метокси-хинолин-6-ил]амида 4-бромбут-2-еновой кислоты (2,04 ммоль, 1 эквив.), 1,2 г гидрохлорида N,O-диметилгидроксиламина (12,25 ммоль, 9 эквив.) и 1,5 г бикарбоната натрия (18,38 ммоль, 9 эквив.) в ДМФ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. К реакционной смеси добавляли этилацетат и сырой продукт отфильтровывали. После флэш-хроматографии (этилацетат:метанол:триэтиламин 40:4:1) выделяли 0,486 г указанного в заголовке соединения (50,7% выход); т.пл. 210-217°C.

Пример 111. [4-(3-Хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты.

Смесь 250 мг (0,51 ммоль) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амида 4-бромбут-2-еновой кислоты и 103,2 мг (1,02 ммоль) 4-гидроксипиперидина в 2,25 мл диметилформамида перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, отфильтровывали осадок и промывали гексаном, получая первую порцию продукта. Фильтрат экстрагировали этилацетатом и органический слой очищали препаративной ТСХ, получая вторую порцию. Две порции объединяли, получая 105,8 мг (41%) желтовато-коричневого твердого вещества: т.пл. >215°C.

Пример 112. [4-(3-Хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-[1,4']бипиперидинил-1'-илбут-2-еновой кислоты.

Смесь 250 мг (0,51 ммоль) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амида 4-бромбут-2-еновой кислоты и 172 мг (1,02 ммоль) 4-пиперидинопиперидина в 5,0 мл диметилформамида перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и при 60° С в течение 1 ч. После охлаждения смеси суспензию разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Экстракты упаривали до масла и очищали препаративной ТСХ, получая 100 мг (40%) желтого твердого вещества: т.пл. 140-144°C.

Пример 113. [4-(3-Хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-тиазолидин-3-илбут-2-еновой кислоты.

Смесь 250 мг (0,51 ммоль) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амида 4-бромбут-2-еновой кислоты и 80 мкл (1,02 ммоль) тиазолидина в 2,25 мл диметилформамида перемешивали при комнатной температуре в течение 19,5 ч. Затем смесь охлаждали, суспензию разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Экстракты упаривали до масла и очищали препаративной ТСХ, получая 95,6 мг (38%) желтого твердого вещества: т.пл. 135-138°C.

Пример 114. [4-(3-Хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-(2,6-диметилпиперидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты.

Смесь 250 мг (0,51 ммоль) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амида 4-бромбут-2-еновой кислоты и 137 мкл (1,02 ммоль) цис-2,6-диметилпиперидина в 2,25 мл диметилформамида перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Экстракты упаривали до масла, промывали гексаном и сушили при пониженном

давлении, получая 170,4 мг (64%) рыжевато-коричневого твердого вещества: т.пл. 120-122°C.

Пример 115. [4-(3-Хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-[(2-гидроксипропил)амино]бут-2-еновой кислоты.

Смесь 250 мг (0,51 ммоль) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амида 4-бромбут-2-еновой кислоты и 136 мг (1,02 ммоль) 1,1'-иминоди-2-пропанола в 2,25 мл диметилформамида перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и при 60°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционной смеси добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, после чего раствор экстрагировали этилацетатом. Экстракты упаривали до масла, промывали гексаном и сушили при пониженном давлении. Выход 240,1 мг (87%) рыжевато-коричневого твердого вещества: т.пл. 122-125°C.

Пример 116. [4-(3-Хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-(3-гидроксипирролидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты.

Смесь 250 мг (0,51 ммоль) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амида 4-бромбут-2-еновой кислоты и 85 мкл (1,02 ммоль) R-(+)-3-пирролидинола в 5,0 мл диметилформамида перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и при 60°C в течение 1 ч. После охлаждения реакционной смеси добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, после чего раствор экстрагировали этилацетатом. Экстракты упаривали до масла и очищали препаративной ТСХ. Выход 84,2 мг (33%) желтого твердого вещества: т.пл. 215-220°C.

Пример 117. [4-(3-Хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-[(2-гидроксиэтил)метиламино]бут-2-еновой кислоты.

[4-(3-Хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-бромбут-2-еновой кислоты (250 мг, 51 ммоль) и 2-(метиламино)этанол (97 мг, 1,02 ммоль) растворяли при перемешивании в атмосфере азота в 9 мл безводного диметилформамида. Через 48 ч смесь распределяли между насыщенным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали, получая смолу. Ее хроматографировали на силикагеле и элюирование смесью 40/4/1 (этилацетат/метанол/триэтиламин) давало 183 мг (74%) очищенного продукта в виде желтого твердого вещества: т.пл. 210-214°C.

Пример 118. [4-(3-Хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-(2,5-диметилпирролидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты.

Способом, аналогичным описанному в примере 117, [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-бромбут-2-еновой кислоты (51 ммоль) приводили во взаимодействие с 2,5-диметилпирролидином (1,02 ммоль, 101 мг) в диметилформамиде. Сырой продукт также очищали с помощью хроматографии как в примере 117, получая 214 мг (82%) желтого продукта: т.пл. 110-113°C.

Пример 119. [4-(3-Хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-(4,4-дигидроксиперидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты.

После процедуры примера 117 [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-бромбут-2-еновой кислоты (51 ммоль) перемешивали в диметилформамиде в течение 24 ч с моногидратом гидрохлорида 4-пиперидона (470 мг, 3,06 ммоль) и бикарбонатом натрия (386 мг, 4,59 ммоль). Сырой продукт очищали тем же способом, как в примере 117, и получали 192 мг (72%) продукта в виде желтого твердого вещества: т.пл. 225-30°C.

Пример 120. 6-(4-Хлорбутиламино)-4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7-метокси-3-хинолин-карбонитрил.

К раствору 1,12 г 4-хлорбутанола и 5,3 мл 3М серной кислоты в 11 мл тетрагидрофурана при 0°C добавляли раствор 2,0 г 6-амино-4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7-метокси-3-хинолин-карбонитрила в 40 мл диметилформамида. К этой смеси добавляли порциями 0,4 г боргидрида натрия. Через 1 ч добавляли еще 1,0 г альдегида, 10 мл диметилформамида и 5 мл 3М серной кислоты с последующим порционным добавлением 0,8 г боргидрида натрия. Через 2 ч смесь выливали в воду и доводили рН до 9. Смесь несколько раз экстрагировали этилацетатом. Органический раствор сушили над сульфатом магния и растворитель удаляли, получая указанное в заголовке соединение в виде масла, которое использовали без дополнительной очистки.

Пример 121. 4-(3-Хлор-4-фторфениламино)-7-метокси-6-(4-морфолин-4-ил-бутиламино)хинолин-3-карбонитрил.

Пример 122. [4-(3-Хлор-4-фторфениламино)-7-метокси-6-пирролидин-1-ил]хинолин-3-карбонитрил.

Смесь 2,5 г 6-(4-хлорбутиламино)-4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7-метокси-3-хинолин-карбонитрила, 7,54 г морфолина и 0,17 г иодида натрия в 30 мл диметилформамида перемешивали при 750°C в течение 7 ч. Смесь выливали в разбавленный раствор бикарбоната натрия и собирали твердое вещество. Это вещество растворяли в этилацетате. Раствор сушили над сульфатом магния. Растворитель удаляли и остаток хроматографировали на силикагеле с использованием смеси этилацетат-метанол-триэтиламин. Более полярный компонент (0,54 г) представлял собой 4-(3-хлор-4-фторфенил-

амино)-7-метокси-6-(4-морфолин-4-илбутиламино)хиолин-3-карбонитрил; менее полярный компонент (0,28 г) представляет соединение данного изобретения, 4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7-метокси-6-пирролидин-1-ил-хиолин-3-карбонитрил, полученный в виде желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H 397,4.

Пример 123. 4-(3-Хлор-4-фторанилино)-7-метокси-6-(1Н-пиррол-1-ил)-3-хиолинкарбонитрил.

Диметилформамидную (4,5 мл) суспензию 6-амино-4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-метокси-3-хиолинкарбонитрила (0,2 г, 0,5839 ммоль), 2,5-диметокситетрагидрофурана (0,1 мл, 0,77 ммоль) и хлорида 4-хлорпиридиния (0,05 г, 0,333 ммоль) нагревали при 108 °С в течение ночи. Реакционный раствор смешивали с насыщенным раствором бикарбоната натрия, насыщенным раствором соли и этилацетатом. Этилацетатный слой отделяли, фильтровали через силикагель и сушили, получая 119 мг 4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-метокси-6-(1Н-пиррол-1-ил)-3-хиолинкарбонитрила в виде твердого вещества кремового цвета, т.пл. 192,5-193,5°С: масс-спектр высокого разрешения (электрораспыление, m/e): M+H 393,0913.

Пример 124. 6-[(2-Хлорэтил)амино]-4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-метокси-3-хиолинкарбонитрил.

К раствору 1 г 6-амино-4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-метокси-3-хиолинкарбонитрила (2,92 ммоль) в 20 мл диметилформамида при 0°С добавляли раствор 50%-ного водного хлорформальдегида (0,75 мл, 5,84 ммоль) и 3М серную кислоту (2,92 мл, 8,76 ммоль) в 5,3 мл тетрагидрофурана, с последующим порционным добавлением 1,1 г порошка боргидрида натрия (29,68 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение ночи при комнатной температур выпавший в осадок продукт собирали и распределяли между этилацетатом и 10 N раствором гидроксида натрия. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли, получая 0,7648 г желтого твердого вещества. После перекристаллизации из ацетонитрила получали 0,5831 г ярких игольчатых кристаллов; т.пл. 207,2-207,8°С; масс-спектр высокого разрешения (EI, m/e): 404,060. Фильтрат обрабатывали 10н гидроксидом натрия и этилацетатом, и обрабатывали смесь, как указано выше, получая дополнительно 0,38 г сырого продукта.

Пример 125. 6-(1-Азиридирил)-4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-метокси-3-хиолинкарбонитрил.

К раствору 0,202 г (0,5 ммоль) 6-[(2-хлорэтил)амино]-4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-метокси-3-хиолинкарбонитрила в 4 мл диметилформамида, добавляли 0,075 г иодида натрия (0,5 ммоль) и 0,069 г карбоната калия (0,5

ммоль). После нагревания реакционного раствора при 75°С в течение ночи, его декантировали в холодный насыщенный раствор бикарбоната натрия. Органический слой отделяли и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли, получая 0,19 г светло-коричневого твердого вещества. Сырой продукт промывали гексаном, получая 0,1 г желтого твердого вещества, т.пл. 197-199°С; масс-спектр высокого разрешения (EI (электронный удар), m/e): M 368,0888.

Пример 126. 1-(Диметиламинометиленамино)-3-хлорбензол.

Смесь 3-хлоранилина (63,8 г, 0,50 моль) и диметилацетата диметилформамида (106 мл, 0,75 моль) нагревали при 100°С в течение 2 ч и упаривали при 60° при 0,5 мм Hg, получая 91,8 г янтарного масла; масс-спектр 183,0 (M+H)⁺.

Пример 127. 1-(Диметиламинометиленамино)-3-хлор-4-нитробензол.

К перемешиваемому раствору 1-(диметиламинометиленамино)-3-хлорбензола (67,5 г, 0,37 моль) в 148 мл ледяной HOAc добавляли 70%-ную азотную кислоту (70 мл, 1,11 моль) в течение 15 мин при охлаждении до 10°С. К полученному раствору добавляли в течение 30 мин при охлаждении для поддержания температуры 15-20°С Ac₂O (222 мл, 2,58 моль). Раствор нагревали до 65°С в течение 20 мин. Полученную экзотермическую реакцию удерживали с помощью холодной воды при температуре 65-68°С в течение 45 мин, а затем реакционную смесь нагревали при 65°С в течение 90 мин. Реакционную смесь охлаждали до 10°С, перемешивали с ДХМ и гасили льдом и 10 н NaOH (850 мл). Органический слой отделяли, тщательно промывали водой, сушили, фильтровали через Magnesol и концентрировали, получая 62,2 г красного смолообразного твердого вещества. Флэш-хроматография остатка на силикагеле с использованием смеси 20:4:1 ДХМ-EtOAc-MeOH давала твердое вещество янтарного цвета, т.пл. 78-90°С; масс-спектр 228,1 (M+H)⁺.

Пример 128. Этиловый эфир (E/Z)-2-циано-3-(3-хлор-4-нитрофениламино)акриловой кислоты.

К перемешиваемой смеси 1-(диметиламинометиленамино)-3-хлор-4-нитробензола (7,9 г, 35 ммоль) и 17,4 мл HOAc при 25°С добавляли этилцианоацетат (5,2 г, 46 ммоль). Полученную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 1,5 ч, охлаждали, и перемешивали с водой в течение 45 мин. Полученное твердое вещество янтарного цвета отфильтровывали, промывали водой, затем смесью 5:1 гексан-EtOAc и сушили; т.пл. 195-205°С; масс-спектр 294,1 (M-H).

Пример 129. 1,4-Дигидрохиолин-7-хлор-6-нитро-4-оксо-3-карбонитрил.

Перемешиваемую смесь этилового эфира (E/Z)-2-циано-3-(3-хлор-4-нитрофениламино)акриловой кислоты (2,36 г, 8,0 ммоль) и 240 мл Dowtherm A нагревали при 260°С в течение 2 ч,

охлаждали, разбавляли гексаном и фильтровали. Полученное таким образом рыжевато-коричневое вещество нагревали при кипении в EtOAc, фильтровали и сушили, получая 1,47 г, т.пл. 320-330°C (разл.); масс-спектр 248,1 (M-N).

Пример 130. 4,7-Дихлор-6-нитро-3-хинолинкарбонитрил.

Перемешиваемую смесь 1,4-дигидрохинолин-7-хлор-6-нитро-4-оксо-3-карбонитрила (14,7 г, 58,9 ммоль) и 59 мл оксихлорида фосфора нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 3 ч. Оксихлорид фосфора удаляли в вакууме, остаток перемешивали с хлористым метилом при 0°C и обрабатывали суспензией льда и карбоната калия. Смесь фильтровали через целит, органический слой фильтрата отделяли, промывали водой, сушили и концентрировали, получая 10,7 г твердого вещества рыжевато-коричневого цвета. Перекристаллизация из смеси гексан-ДХМ давала т.пл. 143-153°C; масс-спектр 266,7 (M-N).

Пример 131. 4-(3-Хлор-4-фторанилино)-7-хлор-6-нитро-3-хинолинкарбонитрил.

Перемешиваемую смесь 4,7-дихлор-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила (10,7 г, 40 ммоль), 3-хлор-4-фторанилина (7,0 г, 48 ммоль), гидрохлорида пиридина (4,6 г, 40 ммоль) и 200 мл 2-пропанола нагревали при температуре кипения с обратным холодильником и выдерживали при данной температуре в течение 1 ч. 2-Пропанол упаривали и остаток перемешивали с водой, содержащей бикарбонат калия (pH≈8). Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и смесью 5:1 гексан-ДХМ и сушили. Перекристаллизация из EtOH давала 11,3 г желтого твердого вещества, т.пл. 259-263°C; масс-спектр 377,1 (M+N)⁺.

Пример 132. 4-(3-Хлор-4-фторанилино)-7-(4-метил-1-пиперазинил)-6-нитро-3-хинолинкарбонитрил.

Перемешиваемую смесь 4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-хлор-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила (1,88 г, 5,0 ммоль), N-метилпиперазина (5 мл, 45 ммоль) и 10 мл толуола нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 45 мин, упаривали для удаления летучих веществ и перемешивали с водой, содержащей карбонат калия (2,75 г). Полученное твердое вещество отфильтровали, промывали водой и сушили, получая 2,26 г. Ацетоновый раствор пропускали через слой силикагеля; элюирование давало красное твердое вещество, т.пл. 240-246°C; масс-спектр 441,2 (M+N)⁺; 221,2 (M+2H)⁺².

Пример 133. 6-Амино-4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-(4-метил-1-пиперазинил)-3-хинолинкарбонитрил.

Используя способ, описанный в примере 23, 4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-(4-метил-1-пиперазинил)-6-нитро-3-хинолинкарбонитрил восстанавливали порошком железа и уксусной кислотой в MeOH, получая указанное в заголовке

соединение в виде аморфного твердого вещества; масс-спектр 411,2 (M+N)⁺, 206,2 (M+2H)⁺².

Пример 134. N-[4-(3-хлор-4-фторанилино)-3-циано-7-(4-метил-1-пиперазинил)-6-хинолин]-2-бутинамид.

К перемешиваемому раствору 2-бутиновой кислоты (0,25 г, 3,0 ммоль) в 1,5 мл ДХМ при 0°C добавляли DCC (0,21 г, 1,0 ммоль). Через 15 мин смесь нагревали до 25°C, повторно охлаждали до 0°C и обрабатывали 6-амино-4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-(4-метил-1-пиперазинил)-3-хинолинкарбонитрилом (0,21 г, 0,50 ммоль), с последующей промывкой 0,5 мл ДХМ. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч и фильтровали для удаления дициклогексилмочевины. Фильтрат распределяли с водой, содержащей карбонат калия (0,4 г, 3 ммоль). Органический слой промывали водой, сушили и концентрировали. Остаток пропускали в виде раствора в ДХМ через слой силикагеля. Продукт элюировали смесью 50:2:1 ацетон-MeOH-TЭА и концентрировали, получая 0,165 г аморфного твердого вещества; масс-спектр 477,2 (M+N)⁺, 239,1 (M+2H)⁺².

Пример 135. 3-Хлор-N-[4-(3-хлор-4-фторанилино)-3-циано-7-(4-морфолинил)-6-хинолинил]пропанамид.

К перемешиваемому раствору 3-хлорпропионовой кислоты (0,65 г, 6,0 ммоль) в 3 мл ДХМ при 0° добавляли DCC (0,41 г, 2,0 ммоль). Через 15 мин смесь нагревали до 25°, повторно охлаждали до 0°C и обрабатывали 6-амино-4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-(4-морфолинил)-3-хинолинкарбонитрилом (0,40 г, 1,0 ммоль) с последующей промывкой 1 мл ДХМ. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 ч, разбавляли ДХМ и перемешивали с водным бикарбонатом натрия. Смесь фильтровали для удаления дициклогексилмочевины. Органический слой фильтрата промывали водой, сушили и концентрировали. Остаток пропускали в виде раствора в ДХМ через слой силикагеля. Продукт элюировали смесью 25:25:2:1 ДХМ-EtOAc-MeOH-TЭА и концентрировали, получая 0,38 г аморфного твердого вещества; масс-спектр 488,1 (M+N)⁺.

Пример 136. N-[4-(3-Хлор-4-фторанилино)-3-циано-7-(4-морфолинил)-6-хинолинил]акриламид.

К перемешиваемому раствору 3-хлор-N-[4-(3-хлор-4-фторанилино)-3-циано-7-(4-морфолинил)-6-хинолинил]пропанамид (0,30 г, 0,61 ммоль) в 1,2 мл ТГФ при 0°C добавляли по каплям в течение 1 мин 1,2 мл 1,0M KOtBu/tBuOH. Через 2 ч при 0°C реакционную смесь гасили твердым CO₂ и распределяли между ДХМ и водой. Органический слой промывали водой, сушили и упаривали, получая 0,28 г указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества; масс-спектр 452,2 (M+N)⁺.

Используя способы, описанные выше в примерах 1-136, и способы, описанные в заяв-

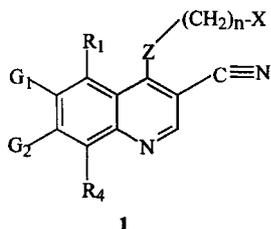
как на патенты WO-9843960 и WO-9909016, были получены соединения данного изобретения, перечисленные в табл. 6.

Таблица 6

Пример	Соединение	Т. пл. (°С)	масс-спектр
137	[4-(3-бромфениламино)-3-циано-7-этокси-хинолин-6-ил] амид 4-[(2-метоксиэтил)-метил-амино]бут-2-еновой кислоты	аморфный	538,0 (M+H)
138	4-(2,4-Дихлор-5-метоксифениламино)-7-[3-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пропокси]-6-метоксихинолин-3-карбонитрил	122-125	531,0 (M+H)
139	4-(2,4-Дихлор-5-метоксифениламино)-7-[3-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пропокси]-6-метоксихинолин-3-карбонитрил	133-137	560,1 (M+H)
140	4-(2-Бром-4-хлорфениламино)-7-[2-[(2-гидроксиэтил)дигидроксиэтил]этокси]-6-метоксихинолин-3-карбонитрил	186-188	597,0 (M+H), 254,2 (M+2H) ⁺
141	4-(2,4-Дихлор-5-метоксифениламино)-7-[3-(2-гидроксиэтил)метиламино]пропокси]-6-метоксихинолин-3-карбонитрил	129-131	533,0 (M+H)
142	4-(2,4-Дихлор-5-метоксифениламино)-6-метокси-7-[3-(3-тиоморфолин-4-ил)пропокси]-хинолин-3-карбонитрил	116-118	505,2 (M+H)
143	4-(2,4-Дихлор-5-метоксифениламино)-6-метокси-7-[3-(2-метоксиэтиламино)-пропокси]хинолин-3-карбонитрил	98-102	529,2 (M+H)
144	4-(2,4-Дихлор-5-метоксифениламино)-6-метокси-7-[3-(4-метилпиперидин-1-ил)пропокси]хинолин-3-карбонитрил	114-117	587,2 (M+H)
145	4-(2,4-Дихлор-5-метоксифениламино)-7-[3-(2,6-диметилморфолин-4-ил)-пропокси]-6-метоксихинолин-3-карбонитрил	155-157	545,3 (M+H)
146	4-(2-Бром-4-хлорфениламино)-7-[2-(4-(2-гидрокси-этил)-пиперазин-1-ил)-этокси]-6-метокси-хинолин-3-карбонитрил	156-158	562,1 (M+H), 281,7 (M+2H) ⁺
147	4-(2-Бром-4-хлорфениламино)-7-[2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этокси]-6-метоксихинолин-3-карбонитрил	165-167	533,1 (M+H), 267,1 (M+2H) ⁺
148	4-(2-Бром-4-хлорфениламино)-6-метокси-7-[2-тиоморфолин-4-илэтокси]хинолин-3-карбонитрил	164-166	533,0 (M+H), 268,1 (M+2H) ⁺
149	4-(2,4-Дихлор-5-метокси-фениламино)-7-[3-(2,5-диметил-пирролин-1-ил)-пропокси]-6-метоксихинолин-3-карбонитрил	115-120	529,2 (M+H)
150	4-(2,4-Дихлор-5-метоксифениламино)-7-[3-(3-гидроксипропиламино)пропокси]-6-метоксихинолин-3-карбонитрил	142-147	505,2 (M+H)
151	этиловый эфир 1-(3-[3-циано-4-(2,4-дихлор-5-метоксифениламино)-6-метокси-хинолин-7-илокси]пропил)пиперазин-4-карбонической кислоты	95-101	587,2 (M+H)
152	7-[3-(4-ацетил-1-пиперазинил)пропокси]-4-(2,4-дихлор-5-метоксифенил)амино]-6-метокси-3-хинолинкарбонитрил	115-118	558,2 (M+H)
153	4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-метилокси-6-(4-морфолинил)-3-хинолинкарбонитрил		413,2 (M+H)
154	7-[3-(4-бензилпиперазин-1-ил)пропокси]-4-(2,4-дихлор-5-метоксифениламино)-6-метоксихинолин-3-карбонитрил	140-142	606,2 (M+H)
155	4-(2,4-Дихлор-5-метоксифениламино)-7-[3-(2-гидроксиэтиламино)пропокси]-6-метоксихинолин-3-карбонитрил	161-164	491,1 (M+H)
156	4-(2,4-Дихлор-5-метоксифениламино)-7-[3-этил-(2-гидроксиэтил)амино]пропокси]-6-метокси-хинолин-3-карбонитрил	162-165	519,2 (M+H)
157	7-[3-(Бис-(2-метоксиэтил)амино)-пропокси]-4-(2,4-дихлор-5-метокси-фениламино)-6-метоксихинолин-3-карбонитрил	112-113	563,1 (M+H)
158	7-[3-(Бис-(2-гидроксиэтил)амино)-пропокси]-4-(2,4-дихлор-5-метокси-фениламино)-6-метокси-хинолин-3-карбонитрил	156-159	535,1 (M+H)
159	4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-[4-морфолинил]-6-нитро-3-хинолинкарбонитрил	235-239	428,1 (M+H)
160	N-[4-(3-хлор-4-фторанилино)-3-циано-7-(4-морфолинил)-6-хинолинил]-2-бутинамид	260-266d	464,1 (M+H)
161	6-амино-4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-(4-морфолинил)-3-хинолинкарбонитрил	аморфный	398,2 (M+H)
162	4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-[3-(2-(4-морфолинил)этил)амино]пропокси]-3-хинолинкарбонитрил	75-80	560,2 (M+H)
163	7-[3-[(2-ацетилоэтил)амино]пропокси]-4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-3-хинолинкарбонитрил	90-94	566,2 (M+H)
164	N-[4-(3-хлор-4-фторанилино)-3-циано-7-(4-морфолинил)-6-хинолинил]акриламид	аморфный	
165	4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-[4-(2-диметиламино)этил]-1-пиперазинил]-6-нитро-3-хинолинкарбонитрил		467,2 (M+H)
166	6-амино-4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-[4-(2-диметиламино)этил]-1-пиперазинил]-3-хинолинкарбонитрил		468,2 (M+H), 234,7 (M+2H) ⁺
167	N-[4-(3-хлор-4-фторанилино)-3-циано-7-(4-(2-диметиламино)этил)-1-пиперазинил]-6-хинолинил]акриламид		522,2 (M+H), 261,7 (M+2H) ⁺
168	4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-[1-(2-[4-(2-метоксиэтил)-1-пиперазинил]этил)амино]-3-хинолинкарбонитрил	53-55	559,3 (M+H), 280,2 (M+2H) ⁺
169	4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-[3-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пропокси]-3-хинолинкарбонитрил	190-191	499,4 (M+H)
170	4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-[3-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пропокси]-3-хинолинкарбонитрил	188-190	499,4 (M+H)
171	4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-(3-тиенил)-3-хинолинкарбонитрил	215-218	456,3 (M+H)
172	4-[(Е)-2-(2-хинолинил)этил]анилин	53-54	572,5 (M+H), 286,9 (M+2H) ⁺
173	4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-[2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)этил]амино]-3-хинолинкарбонитрил	210-211	484,1 (M+H)
174	4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-[2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этил]амино]-3-хинолинкарбонитрил	225-228	484,1 (M+H)
175	4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-7-(3-тиенил)-3-хинолинкарбонитрил	211-212	426,0 (M+H)
176	4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-[3-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пропокси]-3-хинолинкарбонитрил	206-208	499,1 (M+H)
177	4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-7-[3-(1Н-имидазол-1-ил)пропокси]-6-метокси-3-хинолинкарбонитрил	155-170	498,1 (M+H), 249,6 (M+2H) ⁺
178	4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-[3-(1Н-пирвазол-1-ил)пропокси]-3-хинолинкарбонитрил	187-188	498,1 (M+H)
179	N-[3-циано-4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-хинолинил]-N-[4-(4-этил-1-пиперазинил)бутил]ацетамид	57	599,2 (M+H), 300,3 (M+2H) ⁺
180	N-[3-циано-4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-хинолинил]-N-[3-(4-этил-1-пиперазинил)пропил]ацетамид	58,5-59	585,1 (M+H), 293,2 (M+2H) ⁺
181	4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-[3-(4-(2-метоксиэтил)-1-пиперазинил)пропокси]-3-хинолинкарбонитрил	118-120	574,1 (M+H)
182	4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-(1Н-пиррол-1-ил)-3-хинолинкарбонитрил	229-230	439,1 (M+H)
183	4-(4-бром-2-фторанилино)-6-метокси-7-[2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этокси]-3-хинолинкарбонитрил	180-182	483,0 (M+H)
184	4-(4-бром-2-фторанилино)-6-метокси-7-[2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)этокси]-3-хинолинкарбонитрил	93-103	483,0 (M+H)
185	4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-[3-(1Н-тетраазол-1-ил)пропокси]-3-хинолинкарбонитрил	210-214	500,1 (M+H)
186	4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-[3-(2Н-тетраазол-2-ил)пропокси]-3-хинолинкарбонитрил	228-230	500,0 (M+H)
187	4-(4-бром-2-фторанилино)-6-метокси-7-[2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этокси]-3-хинолинкарбонитрил	180-184	483,0 (M+H)
188	4-(4-бром-2-фторанилино)-6-метокси-7-[2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)этокси]-3-хинолинкарбонитрил	95-103	483,0 (M+H)
189	4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-7-[3-этил-(2-диметиламино)этил]метил)амино]-пропокси]-6-метокси-3-хинолинкарбонитрил	85-90	532,1 (M+H), 266,7 (M+2H) ⁺

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы 1, имеющее структуру



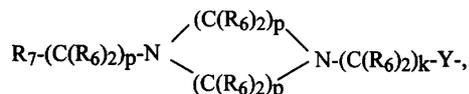
где X представляет циклоалкил из 3-7 атомов углерода, который необязательно может быть замещен одной или несколькими алкильными группами из 1-6 атомов углерода; или представляет пиридинильное, пиримидинильное или фенильное кольцо, где указанное пиридинильное, пиримидинильное или фенильное кольцо необязательно могут быть моно-, ди- или тризамещенными заместителем, выбранным из группы, включающей галоген, алкил из 1-6 атомов углерода, алкенил из 2-6 атомов углерода, алкинил из 2-6 атомов углерода, азидо, гидроксиалкил из 1-6 атомов углерода, галогенметил, алкоксиметил из 2-7 атомов углерода, алканойлоксиметил из 2-7 атомов углерода, алкокси из 1-6 атомов углерода, алкилтио из 1-6 атомов углерода, гидрокси, трифторметил, циано, нитро, карбокси, карбалкокси из 2-7 атомов углерода, карбалкил из 2-7 атомов углерода, фенокси, фенил, тиофенокси, бензоил, бензил, амино, алкиламино из 1-6 атомов углерода, диалкиламино из 2-12 атомов углерода, фениламино, бензиламино, алканоиламино из 1-6 атомов углерода, алканоиламино из 3-8 атомов углерода, алкиноиламино из 3-8 атомов углерода, карбоксиалкил из 2-7 атомов углерода, карбалкоксиалкил из 3-8 атомов углерода, аминалкил из 1-5 атомов углерода, N-алкиламиноалкил из 2-9 атомов углерода, N,N-диалкиламиноалкил из 3-10 атомов углерода, N-алкиламиноалкокси из 2-9 атомов углерода, N,N-диалкиламиноалкокси из 3-10 атомов углерода, меркапто и бензоиламино;

Z представляет -NH-, -O-, -S- или -NR-;

R представляет алкил из 1-6 атомов углерода или карбалкил из 2-7 атомов углерода;

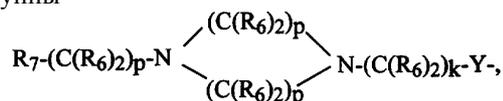
G₁, G₂, R₁ и R₄, каждый независимо, представляет водород, галоген, алкил из 1-6 атомов углерода, алкенил из 2-6 атомов углерода, алкинил из 2-6 атомов углерода, алкенилокси из 2-6 атомов углерода, алкинилокси из 2-6 атомов углерода, гидроксиметил, галогенметил, алканоилокси из 1-6 атомов углерода, алканоилокси из 3-8 атомов углерода, алкиноилокси из 3-8 атомов углерода, алканоилоксиметил из 2-7 атомов углерода, алканоилоксиметил из 4-9 атомов углерода, алкиноилоксиметил из 4-9 атомов углерода, алкоксиметил из 2-7 атомов углерода, алкокси из 1-6 атомов углерода, алкилтио из 1-6 атомов углерода, алкилсульфинил из 1-6 атомов углерода, алкилсульфонил из 1-6

атомов углерода, алкилсульфонамидо из 1-6 атомов углерода, алкенилсульфонамидо из 2-6 атомов углерода, алкинилсульфонамидо из 2-6 атомов углерода, гидрокси, трифторметил, трифторметокси, циано, нитро, карбокси, карбалкокси из 2-7 атомов углерода, карбалкил из 2-7 атомов углерода, фенокси, фенил, тиофенокси, бензил, амино, гидроксиамино, алкоксиамино из 1-4 атомов углерода, алкиламино из 1-6 атомов углерода, диалкиламино из 2-12 атомов углерода, N-алкилкарбамоил, N,N-диалкилкарбамоил, N-алкил-N-алкениламино из 4-12 атомов углерода, N,N-диалкениламино из 6-12 атомов углерода, фениламино, бензиламино,



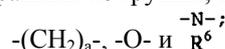
R₈R₉-CH-M-(C(R₆)₂)_k-Y-, R₇-(C(R₆)₂)_g-Y-, R₇-(C(R₆)₂)_p-M-(C(R₆)₂)_k-Y- или Het-(C(R₆)₂)_q-W-(C(R₆)₂)_k-Y-;

при условии, что либо G₁, либо G₂, или оба G₁ и G₂ должны быть радикалом, выбранным из группы



R₈R₉-CH-M-(C(R₆)₂)_k-Y-, R₇-(C(R₆)₂)_g-Y-, R₇-(C(R₆)₂)_p-M-(C(R₆)₂)_k-Y-, Het-(C(R₆)₂)_q-W-(C(R₆)₂)_k-Y- или R₂-NH-;

Y представляет двухвалентный радикал, выбранный из группы, включающей



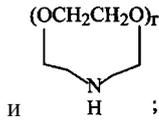
R₇ представляет -NR₆R₆, -J, -OR₆, -N(R₆)₃⁺ или -NR₆(OR₆);

R₇ представляет -NR₆(OR₆), -N(R₆)₃⁺, алкенокси из 1-6 атомов углерода, алкинокси из 1-6 атомов углерода, N-алкил-N-алкениламино из 4-12 атомов углерода, N,N-диалкениламино из 6-12 атомов углерода, N-алкил-N-алкиниламино из 4-12 атомов углерода, N-алкенил-N-алкиниламино из 4-12 атомов углерода или N,N-диалкиниламино из 6-12 атомов углерода, при условии, что алкенильный или алкинильный фрагмент связаны с атомами азота или кислорода через насыщенный атом углерода;

M представляет >NR₆, -O-, >N-(C(R₆)₂)_pNR₆R₆ или >N-(C(R₆)₂)_p-OR₆;

W представляет >NR₆, -O- или связь;

Het представляет гетероцикл, выбранный из группы, включающей морфолин, тиоморфолин, S-оксид тиоморфолина, S,S-диоксид тиоморфолина, пиперидин, пирролидин, азиридин, пиридин, имидазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, тиазол, тиазолидин, тетразол, пиперазин, фуран, тиофен, тетрагидротиофен, тетрагидрофуран, диоксан, 1,3-диоксолан, тетрагидропиран

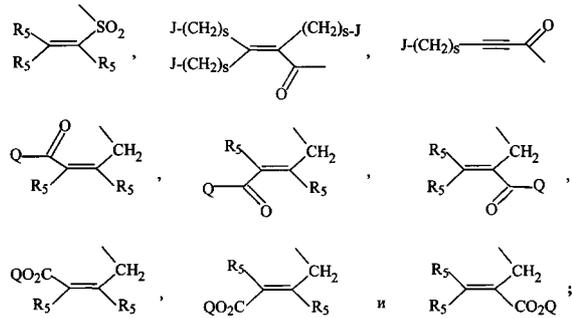
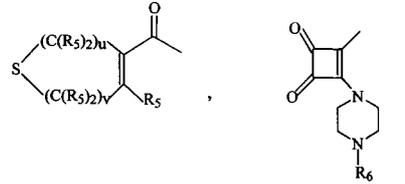
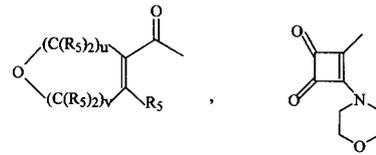
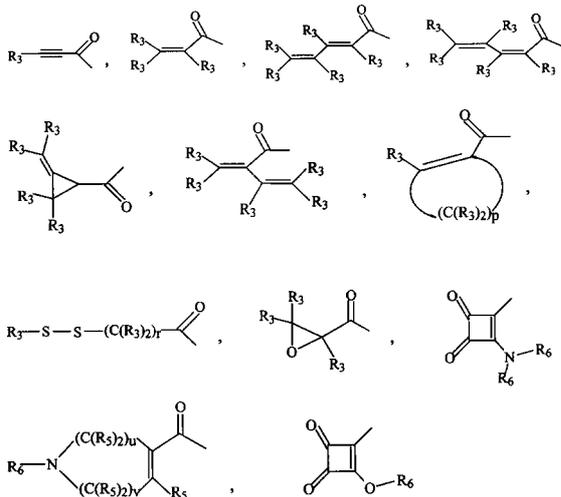


и ;

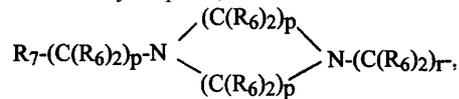
где гетероцикл является необязательно моно- или дизамещенным по атому углерода или азота R_6 , является необязательно моно- или дизамещенным по атому углерода гидроксигруппой, $-\text{N}(\text{R}_6)_2$ или $-\text{OR}_6$, необязательно является моно- или дизамещенным по атому углерода моновалентными радикалами $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{OR}_6$ или $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{N}(\text{R}_6)_2$, или является необязательно моно- или дизамещенным по насыщенному атому углерода двухвалентными радикалами $-\text{O}-$ или $-\text{O}(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{O}-$;

R_6 представляет водород, алкил из 1-6 атомов углерода, алкинил из 2-6 атомов углерода, циклоалкил из 1-6 атомов углерода, карбалкил из 2-7 атомов углерода, карбоксиалкил (2-7 атомов углерода), фенил или фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогеном, алкокси из 1-6 атомов углерода, трифторметил, амина, алкиламино из 1-3 атомов углерода, диалкиламино из 2-6 атомов углерода, нитро, циано, азида, галогенметил, алкоксиметил из 2-7 атомов углерода, алканоилоксиметил из 2-7 атомов углерода, алкилтио из 1-6 атомов углерода, гидроксигруппа, карбоксигруппа, карбалкокси из 2-7 атомов углерода, фенокси, фенилом, тиофенокси, бензоилом, бензилом, фениламино, бензиламино, алканоиламино из 1-6 атомов углерода или алкилом из 1-6 атомов углерода;

R_2 выбирают из группы, состоящей из

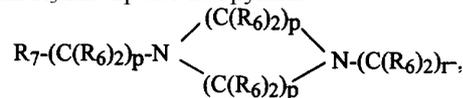


R_3 независимо представляет водород, алкил из 1-6 атомов углерода, карбокси, карбалкокси из 1-6 атомов углерода, фенил, карбалкил из 2-7 атомов углерода,



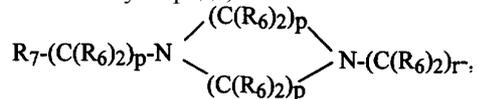
$R_7\text{-(C}(\text{R}_6)_2)_s\text{-}$, $R_7\text{-(C}(\text{R}_6)_2)_p\text{-M-(C}(\text{R}_6)_2)_r\text{-}$, $R_8R_9\text{-CH-M-(C}(\text{R}_6)_2)_r\text{-}$ или $\text{Het-(C}(\text{R}_6)_2)_q\text{-W-(C}(\text{R}_6)_2)_r\text{-}$;

при условии, что, по крайней мере, одну из групп R_3 выбирают из группы



$R_7'\text{-(C}(\text{R}_6)_2)_s\text{-}$, $R_7\text{-(C}(\text{R}_6)_2)_p\text{-M-(C}(\text{R}_6)_2)_r\text{-}$, $R_8R_9\text{-CH-M-(C}(\text{R}_6)_2)_r\text{-}$ или $\text{Het-(C}(\text{R}_6)_2)_q\text{-W-(C}(\text{R}_6)_2)_r\text{-}$;

R_5 независимо представляет водород, алкил из 1-6 атомов углерода, карбокси, карбалкокси из 1-6 атомов углерода, фенил, карбалкил из 2-7 атомов углерода,



$R_7\text{-(C}(\text{R}_6)_2)_s\text{-}$, $R_7\text{-(C}(\text{R}_6)_2)_p\text{-M-(C}(\text{R}_6)_2)_r\text{-}$, $R_8R_9\text{-CH-M-(C}(\text{R}_6)_2)_r\text{-}$ или $\text{Het-(C}(\text{R}_6)_2)_q\text{-W-(C}(\text{R}_6)_2)_r\text{-}$;

R_8 и R_9 , каждый независимо, представляет $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_r\text{-NR}_6$ или $(\text{C}(\text{R}_6)_2)_r\text{-OR}_6$;

J независимо представляет водород, хлор, фтор или бром;

Q представляет алкил из 1-6 атомов углерода или водород;

$a=0$ или 1 ;

$g=1-6$;

$k=0-4$;
 n составляет $0-1$;
 $p=2-4$;
 $q=0-4$;
 $r=1-4$;
 $s=1-6$;
 $u=0-4$ и $v=0-4$, где сумма $u+v$ составляет $2-4$;

или его фармацевтически приемлемая соль,

при условии, что

когда R_6 представляет алкенил из $2-7$ атомов углерода или алкинил из $2-7$ атомов углерода, такой алкенильный или алкинильный фрагмент связан с атомами азота или кислорода через насыщенный атом углерода;

и при дополнительном условии, что

когда Y представляет $-NR_6^-$, а R_7 представляет $-NR_6R_6$, $-N(R_6)_3^+$ или $-NR_6(OR_6)$, тогда $g=2-6$;

когда M представляет $-O-$ и R_7 представляет $-OR_6$, тогда $p=1-4$;

когда Y представляет $-NR_6^-$, тогда $k=2-4$;

когда Y представляет $-O-$, а M или W представляют $-O-$, тогда $k=1-4$;

когда W не является связью с Net , связанным через атом азота, тогда $q=2-4$;

и когда W представляет связь с Net , связанным через атом азота, и Y представляет $-O-$ или $-NR_6^-$, тогда $k=2-4$.

2. Соединение по п.1, где Z представляет $-NH-$ и $n=0$, или его фармацевтически приемлемая соль.

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

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

5. Соединение по п.1, представляющее собой

а) [4-(3-бромфениламино)-3-цианохиолин-6-ил]амид 1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

б) N -[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-4-(N -аллил- N -метиламино)-2-бутинамид или его фармацевтически приемлемую соль;

в) N -[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-4-(N -метоксиэтил- N -метиламино)-2-бутинамид или его фармацевтически приемлемую соль;

д) N -[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-4-(бис-(2-метоксиэтил)амино)-2-бутинамид или его фармацевтически приемлемую соль;

е) [4-(3-бромфениламино)-3-цианохиолин-6-ил]амид 4-метоксиметоксибут-2-иновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

ф) 4-(4-хлор-2-фторфениламино)-6-метокси-7-(2-пиридин-4-илэтокси)хиолин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

г) [4-(3-бромфениламино)-3-цианохиолин-6-ил]амид 4-(2-метоксиэтокси)бут-2-иновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

h) [4-(3-бромфениламино)-3-цианохиолин-6-ил]амид 4-((2S)-2-метоксиметилпирролидин-1-ил)бут-2-иновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

и) [4-(3-бромфениламино)-3-цианохиолин-6-ил]амид 4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дек-8-ил)бут-2-иновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

ж) 4-(3-бромфениламино)-6-(2-этокси-3,4-диоксоциклобут-1-ениламино)хиолин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

к) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихиолин-6-ил]амид 4-[(2-метоксиэтил)метиламино]бут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

л) дигидрохлорид [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихиолин-6-ил]амида (S)-4-(2-метоксиметилпирролидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

м) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихиолин-6-ил]амид 4-(3-гидроксиметилпиперидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

н) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихиолин-6-ил]амид 4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дек-8-ил)бут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

о) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихиолин-6-ил]амид 4-(2-гидроксиметилпиперидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

р) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихиолин-6-ил]амид 4-бромбут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

q) 4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-6-метокси-7-(3-пиридин-4-илпропокси)хиолин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

г) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихиолин-6-ил]амид 4-диаллиламинобут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

с) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихиолин-6-ил]амид 4-[бис-(2-метоксиэтил)амино]бут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

т) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихиолин-6-ил]амид 4-([1,3]диоксолан-2-илметилметиламино)бут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

u) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-[бис-(2-гидроксиэтил)амино]бут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

v) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-тиоморфолин-4-ил-бут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

w) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]бут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

x) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-(1,4,7-триокса-10-азациклододек-10-ил)бут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

y) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-(метоксиметил-амино)бут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

z) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

aa) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-[1,4']бипиперидинил-1'-илбут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

bb) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-тиазолидин-3-илбут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

cc) бромид 3-{3-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-илкарбамоил]аллил}-4-метилтиазол-3-ия или его фармацевтически приемлемую соль;

dd) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-(2,6-диметилпиперидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

ee) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-[бис-(2-гидроксипропил)амино]бут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

ff) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

gg) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-[(2-гидроксиэтил)метиламино]бут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

hh) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-(2,5-диметилпирролидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

ii) [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-(4,4-дигидрокси-пиперидин-1-ил)бут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

jj) 4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7-метокси-6-пирролидин-1-илхинолин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

kk) 4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-метокси-6-(1Н-пиррол-1-ил)-3-хинолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

ll) 6-(1-азиридирил)-4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-метокси-3-хинолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

mm) [4-(3-бромфениламино)-3-циано-7-этоксихинолин-6-ил]амид 4-[(2-метоксиэтил)метиламино]бут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

nn) 4-(2,4-дихлор-5-метоксифениламино)-7-[3-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)пропокси]-6-метоксихинолин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

oo) 4-(2,4-дихлор-5-метоксифениламино)-7-{3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]пропокси}-6-метоксихинолин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

pp) 4-(2-бром-4-хлорфениламино)-7-{2-[(2-гидроксиэтил)метиламино]этокси}-6-метоксихинолин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

qq) 4-(2,4-дихлор-5-метоксифениламино)-7-{3-[(2-гидроксиэтил)метиламино]пропокси}-6-метоксихинолин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

rr) 4-(2,4-дихлор-5-метоксифениламино)-6-метокси-7-(3-тиоморфолин-4-илпропокси)хинолин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

ss) 4-(2,4-дихлор-5-метоксифениламино)-6-метокси-7-[3-(2-метоксиэтиламино)пропокси]хинолин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

tt) 4-(2,4-дихлор-5-метоксифениламино)-6-метокси-7-[3-(4-метилпиперидин-1-ил)пропокси]хинолин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

uu) 4-(2,4-дихлор-5-метоксифениламино)-7-[3-(2,6-диметилморфолин-4-ил)пропокси]-6-метоксихинолин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

vv) 4-(2-бром-4-хлорфениламино)-7-{2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этокси}-6-метоксихинолин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

ww) 4-(2-бром-4-хлорфениламино)-7-[2-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)этокси]-6-метоксихинолин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

xx) 4-(2-бром-4-хлорфениламино)-6-метокси-7-(2-тиоморфолин-4-илэтокси)хинолин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

yy) 4-(2,4-дихлор-5-метоксифениламино)-7-[3-(2,5-диметилпирролидин-1-ил)пропокси]-6-метоксихинолин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

zz) 4-(2,4-дихлор-5-метоксифениламино)-7-[3-(3-гидроксипропиламино)пропоксид]-6-метоксихинолин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

aaa) этиловый эфир 1-[3-[3-циано-4-(2,4-дихлор-5-метоксифениламино)-6-метоксихинолин-7-илокси]пропил]пиперидин-4-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль;

bbb) 7-[3-(4-ацетил-1-пиперазинил)пропоксид]-4-[2-(2,4-дихлор-5-метоксифениламино)-6-метокси-3-хиолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль];

ccc) 4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-метокси-6-(4-морфолинил)-3-хиолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

ddd) 7-[3-(4-бензилпиперазин-1-ил)пропоксид]-4-(2,4-дихлор-5-метоксифениламино)-6-метоксихинолин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

eee) 4-(2,4-дихлор-5-метоксифениламино)-7-[3-(2-гидроксиэтиламино)пропоксид]-6-метоксихинолин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

fff) 4-(2,4-дихлор-5-метоксифениламино)-7-[3-[этил-(2-гидроксиэтил)амино]пропоксид]-6-метоксихинолин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

ggg) 7-[3-[бис-(2-метоксиэтил)амино]пропоксид]-4-(2,4-дихлор-5-метоксифениламино)-6-метоксихинолин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

hhh) 7-[3-[бис-(2-гидроксиэтил)амино]пропоксид]-4-(2,4-дихлор-5-метоксифениламино)-6-метоксихинолин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

iii) 4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-(4-морфолинил)-6-нитро-3-хиолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

jjj) N-[4-(3-хлор-4-фторанилино)-3-циано-7-(4-морфолинил)-6-хиолинил]-2-бутинамид или его фармацевтически приемлемую соль;

kkk) 6-амино-4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-(4-морфолинил)-3-хиолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

lll) 4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-(3-[2-(4-морфолинил)этил]амино)пропоксид]-3-хиолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

mmm) 7-[3-[(2-анилиноэтил)амино]пропоксид]-4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-3-хиолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

nnn) N-[4-(3-хлор-4-фторанилино)-3-циано-7-(4-морфолинил)-6-хиолинил]акриламид или его фармацевтически приемлемую соль;

ooo) 4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-[4-[2-(диметиламино)этил]-1-пиперазинил]-6-нитро-3-хиолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

ppp) 6-амино-4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-[4-[2-(диметиламино)этил]-1-пиперазинил]-3-

хиолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

qqq) N-(4-(3-хлор-4-фторанилино)-3-циано-7-[4-[2-(диметиламино)этил]-1-пиперазинил]-6-хиолинил)акриламид или его фармацевтически приемлемую соль;

rrr) 4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-(2-[4-(2-метоксиэтил)-1-пиперазинил]этил)амино)-3-хиолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

sss) 4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-[3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропоксид]-3-хиолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

ttt) 4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-[3-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пропоксид]-3-хиолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

uuu) 4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-(3-тиенил)-3-хиолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

vvv) 4-[(E)-2-(2-хиолинил)этинил]анилин или его фармацевтически приемлемую соль;

www) 4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)этил]амино)-3-хиолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

xxx) 4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-[2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил]амино)-3-хиолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

yyy) 4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-7-(3-тиенил)-3-хиолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

zzz) 4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-[3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропоксид]-3-хиолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

aaaa) 4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-7-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропоксид]-6-метокси-3-хиолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

bbbb) 4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-[3-(1H-пиразол-1-ил)пропоксид]-3-хиолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

cccc) N-[3-циано-4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-хиолинил]-N-[4-(4-этил-1-пиперазинил)бутил]ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль;

dddd) N-[3-циано-4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-хиолинил]-N-(3-(4-этил-1-пиперазинил)пропил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль;

eeee) 4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-[3-[4-(2-метоксиэтил)-1-пиперазинил]пропоксид]-3-хиолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

fff) 4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-(1H-пиррол-1-ил)-3-хиолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

gggg) 4-(4-бром-2-фторанилино)-6-метокси-7-[2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этокси]-3-хинолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

hhhh) 4-(4-бром-2-фторанилино)-6-метокси-7-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)этокси]-3-хинолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

iiii) 4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-[3-(1H-тетразол-1-ил)пропокси]-3-хинолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

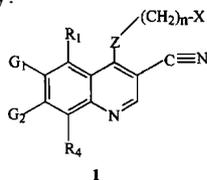
jjjj) 4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-[3-(2H-тетразол-2-ил)пропокси]-3-хинолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

kkkk) 4-(4-бром-2-фторанилино)-6-метокси-7-[2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этокси]-3-хинолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль;

llll) 4-(4-бром-2-фторанилино)-6-метокси-7-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)этокси]-3-хинолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль или

mmmm) 4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-7-{3-[[2-(диметиламино)этил](метил)амино]пропокси}-6-метокси-3-хинолинкарбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

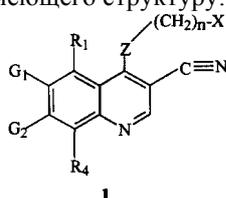
6. Способ лечения, ингибирования роста новообразований (опухолей) у нуждающегося в этом млекопитающего, который включает введение указанному млекопитающему эффективного количества соединения формулы 1, имеющего структуру:



где X, Z, R₁, R₄, G₁, G₂ и n имеют указанные в п.1 значения, или его фармацевтически приемлемой соли.

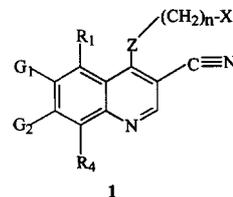
7. Способ по п.6, где новообразование выбирают из группы, включающей новообразование молочной железы, почки, мочевого пузыря, ротовой полости, гортани, пищевода, желудка, прямой кишки, яичника и легкого.

8. Способ лечения, ингибирования прогрессирования поликистозного заболевания почки у нуждающегося в этом млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества соединения формулы 1, имеющего структуру:



где X, Z, R₁, R₄, G₁, G₂ и n имеют указанные в п.1 значения, или его фармацевтически приемлемой соли.

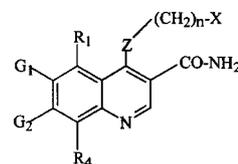
9. Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы 1, имеющее структуру



где X, Z, R₁, R₄, G₁, G₂ и n имеют указанные в п.1 значения, или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Способ получения соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, включающий

взаимодействие соединения, имеющего формулу



где R₁, G₁, G₂, R₄, Z, n и X являются такими, как определено выше, с дегидратирующим агентом, так чтобы преобразовать аминокарбонильную группу в цианогруппу, и последующее добавление кислоты к соединению формулы 1 в случае получения кислотно-аддитивной соли.

11. Способ получения соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, включающий взаимодействие соединения, имеющего формулу



или его соли с соединением формулы



где Q представляет уходящую группу, а A₁, A₂ и A₃ являются такими, что A₁-NA₂-A₃ представляет соединение, соответствующее формуле 1;

и последующее добавление кислоты к соединению формулы 1 в случае получения кислотно-аддитивной соли.

12. Способ получения соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, включающий взаимодействие соединения формулы



или его соли с соединением, имеющим формулу



где Q является таким, как определено выше, а A₄ и A₅ являются такими, что A₄-Q-A₅ представляет соединение, соответствующее формуле 1;

и последующее добавление кислоты к соединению формулы 1, в случае получения кислотно-аддитивной соли.