

Згідно з цим винаходом надається сполука формули I,



або являє собою циклічну групу формули Ia.



(Ib)

Гетероциклічні групи, які включають  $R^4$ , можуть бути насиченими або ненасиченими. Однак більш прийнятно, щоб цикл, приєднаний до L, або, якщо L відсутній, до хінолінового або хіназолінового циклу, був

насиченим.

Сполуки даного винаходу можуть бути оптично активними. Зокрема, вони можуть виявляти атропізомеризм навколо зв'язку, що з'єднує R з рештою молекули, якщо замісник R<sup>3</sup> знаходиться в орто-положенні циклу. Даний винахід включає в себе оптичні ізомери сполук формули I і всі їх діастереоізомери.

Більш прийнятні групи сполук, що можуть зазначатись, включають ті, де:

- (a) R<sup>1</sup> являє собою метоксильну групу;
- (b) R<sup>2</sup> являє собою метоксильну групу;
- (c) R<sup>3</sup> являє собою 2-піридинільну або 2-піримідинільну групу;

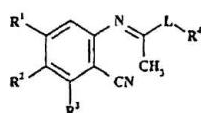
(d) R<sup>4</sup> включає насичений 6-членний N-вмісний цикл, що конденсований з бензольним або піридиновим циклом; наприклад, R<sup>4</sup> може являти собою насичений 6-членний N-вмісний цикл, що конденсований з бензольним циклом, заміщеним NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> алкіл);

(e) X являє собою N;

(f) L відсутній.

Згідно з даним винаходом також надається спосіб одержання сполуки даного винаходу, який включає:

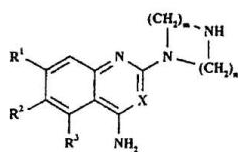
(a) якщо X являє собою CH, циклізацію сполуки формули X,



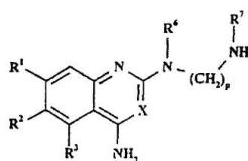
(X)

у якій R<sup>1-4</sup> та L такі, як визначено вище;

(b) якщо наявні A або A', а Z чи Z' являють собою N, взаємодію сполуки формули XIIIa або XIIIb, відповідно,

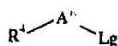


(XIIIa)



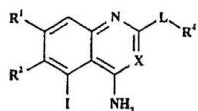
(XIIIb)

в якій R<sup>1-3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, X, m, n і p такі, як визначено вище, з сполукою формули XIV,



(XIV)

в якій R<sup>4</sup> такий, як визначено вище, A'' являє собою CO або SO<sub>2</sub> і Lg являє собою групу, що відходить; (c) взаємодію сполуки формули XVIII,



(XVIII)

в якій R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, X і L такі, як визначено вище, з сполукою формули XIX,

R<sup>3</sup>-M (XIX)

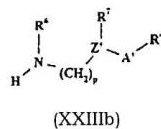
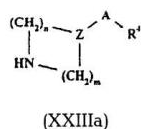
в якій R<sup>3</sup> такий, як визначено вище, а N являє собою заміщений бор, цинк чи олово, в присутності паладієвого каталізатора;

(d) якщо X являє собою N, взаємодію сполуки формули XXII,

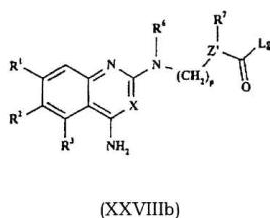
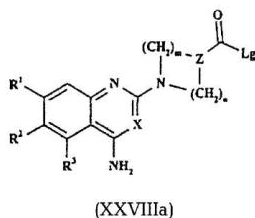


(XXII)

в якій R<sup>1-3</sup> такі, як визначено вище, з сполукою формули XXIIIa або XXIIIb, відповідно,



в якій  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $A$ ,  $A'$ ,  $Z$ ,  $Z'$ ,  $m$ ,  $n$  та  $p$  такі, як визначено вище;  
(е) якщо  $A$  або  $A'$  являє собою  $CO$ , а  $R^4$  включає нуклеофільний атом азоту в гетероциклічному кільці, приєднаному до  $L$  взаємодію сполуки формули XXVIIa або XXVIIIb, відповідно,



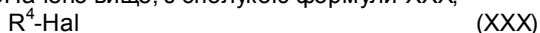
в якій  $R^{1-3}$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $X$ ,  $Z$ ,  $Z'$ ,  $m$ ,  $n$  та  $p$  такі, як визначено вище, і  $Lg$  являє собою групу, що відходить, з сполукою формули XXIX,



в якій  $R^{4a}$  являє собою групи, визначені вище за допомогою  $R^4$ , які містять нуклеофільний атом азоту в циклі, причому цей атом азоту з'єднаний з  $H$ ;

(f) перетворення сполуки формули I, де  $L$  являє собою циклічну групу формули Ia, на відповідну сполуку формули I, де  $L$  являє собою ланцюгфіг. формули Ib, в якій кожен з  $R^6$  і  $R^7$  являють собою  $H$ , шляхом дії сильної основи;

(g) якщо  $A$  або  $A'$  відсутній, а  $Z$  або  $Z'$  являє собою  $N$ , взаємодію сполукифіг. формули XIIIa або XIIIb, як визначено вище, з сполукою формули XXX,



в якій  $R^4$  такий, як визначено вище, і  $Hal$  являє собою атом галогену, приєднаний до циклу; або

(h) якщо  $X$  являє собою  $N$ ,  $L$  відсутній, а  $R^4$  включає в себе нуклеофільний атом азоту в гетероциклічному кільці, приєднаному до хінолінового або хіназолінового циклу, взаємодію сполуки формули XXII, як визначено вище, з сполукою формули XXIX, як визначено вище;

і, якщо бажано або необхідно, перетворення одержаної сполуки формули I на фармацевтично прийнятну сіль, або навпаки.

У способі (а) циклізація може проводитись в присутності сильної основи (наприклад, діізопропіламіду літію) в розчиннику, що не справляє несприятливої дії на реакцію (наприклад, у тетрагідрофурані), при температурі, близької до кімнатної, і гаситься водою. Як варіант, циклізація може проводитись з використанням гідроксиду калію в такому розчиннику як DMSO, за підвищеної температури. Альтернативно, вона може проводитись з використанням хлориду цинку в розчиннику, що не справляє несприятливої дії на реакцію (наприклад, в тетрагідрофурані), при температурі кипіння розчинника із зворотним холодильником.

У способі (b) підходящими групами, що відходять, є  $OH$  і  $Cl$ . Якщо сполука формули XIV є карбоною кислотою, реакція може проводитись в присутності підходящих конденсуючих агентів [наприклад, моногідрату 1-гідроксibenзотриазолу, гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду та 4-метилморфоліну] в розчиннику, що не справляє несприятливої дії на реакцію (наприклад, в  $CH_2Cl_2$ ), при температурі, близької до кімнатної. Якщо групою, що відходить, є  $Cl$ , реакція може проводитись в розчиннику, який не справляє несприятливої дії на реакцію (наприклад, в  $CH_2Cl_2$ ), приблизно при  $0^\circ C$ .

У способі (c) паладіємим каталізатором може бути тетракіс(трифенілфосфін)паладій.  $M$  може являти собою  $B(OH)_2$ ,  $B(CH_2CH_2)_2$ ,  $Sn(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$  або  $ZnCl$ . Реакція може проводитись в розчиннику, що не справляє несприятливої дії на реакцію (наприклад, якщо  $M$  являє собою  $B(OH)_2$ , в суміші толуолу, етанолу і 1M водного карбонату натрію) за підвищеної температури (наприклад, при температурі кипіння розчинника із зворотним холодильником). Якщо  $M$  являє собою  $ZnCl$  або заміщений  $Sn$ , йодид міді (I) може необов'язково використовуватись як співкаталізатор.

У способі (d) реакція може проводитись в розчиннику, що не справляє несприятливої дії на реакцію (наприклад, в  $n$ -бутанолі) в присутності основи (наприклад, триетиламіну) за підвищеної температури (наприклад, при  $100^\circ C$ ).

У способі (e) підходяща група, що відходить, включає в себе  $Cl$ . Реакція може проводитись в розчиннику, що не справляє несприятливої дії на реакцію (наприклад, у ТГФ) в присутності основи (наприклад, триетиламіну) при кімнатній температурі.

Реакція може також проводитись без виділення сполуки формули XXVIIa або XXVIIIb шляхом взаємодії сполуки формули XIIIa або XIIIb з трифосгеном і сполукою формули XXIX. В цьому випадку групою, що відходить, є  $-Cl$ . Реакція може проводитись в розчиннику, що не справляє несприятливої дії на реакцію (наприклад, у  $CH_2Cl_2$ ), в присутності основи (наприклад, триетиламіну), при температурі, близької до кімнатної.

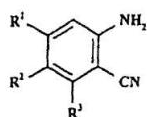
У способі (f) підходжі сильні основи включають в себе діізопропіламід літію. Реакція може проводитись в

розчиннику, що не справляє несприятливої дії на реакцію(наприклад, у ТГФ).

У способі (g) реакція може проводитись в розчиннику, що не справляє несприятливої дії на реакцію(наприклад, в суміші н-BuOH і диметилацетаміду), в присутності основи(наприклад, триетиламіну), за підвищеної температури(наприклад, при 80°C).

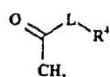
У способі (h) реакція може проводитись в розчиннику, що не справляє несприятливої дії на реакцію(наприклад, в суміші н-бутанолу і диметилацетаміду), в присутності основи(наприклад, триетиламіну), за підвищеної температури(наприклад, при 100°C).

Сполуки формули X [див. спосіб(a)] можуть бути одержані шляхом взаємодії сполуки формули XI,



(XI)

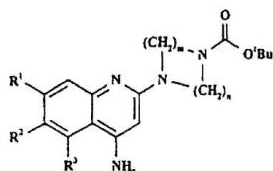
в якій  $R^{1-3}$  такі, як визначено вище, з комбінацією сполуки формули XII,



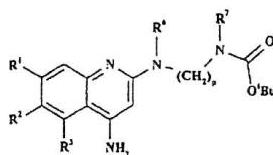
(XII)

в якій  $R^4$  і L такі, як визначено вище, і оксихлориду фосфору в дихлорметані при температурі кипіння розчинника із зворотним холодильником.

Сполуки формул XIIIa або XIIIb [див. спосіб(b)], в яких X являє собою CH, можуть бути одержані з сполук формул XVa або XVb, відповідно,



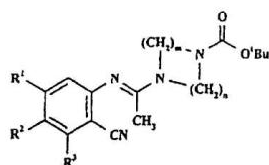
(XVa)



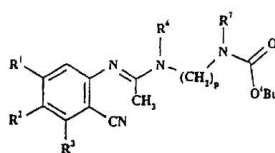
(XVb)

в яких  $R^{1-3}$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , m, n та p такі, як визначено вище, шляхом барботування газоподібного HCl через розчин сполуки в дихлорметані.

Сполуки формул XVa або XVb можуть бути одержані з сполук формул XVIa або XVIb, відповідно,

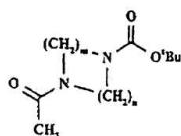


(XVIa)

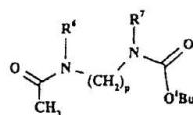


(XVIb)

в яких  $R^{1-3}$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , m, n та p такі, як визначено вище, шляхом циклізації з використанням гідроксиду калію, за підвищеної температури(такої як 90°C), в ДМСО, або діізопропіламіді літію в розчиннику, що не справляє несприятливої дії на реакцію(наприклад, в тетрагідрофурані), при температурі, близької до кімнатної, і з гасінням водою. Сполуки формул XVIa або XVIb можуть бути одержані шляхом взаємодії сполуки формули XI, як визначено вище, з сполукою формул XVIIa або XVIIb, відповідно,



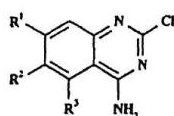
(XVIIa)



(XVIIb)

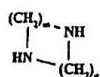
в яких  $R^6$ ,  $R^7$ , m, n і p такі, як визначено вище, за допомогою способу, описаного вище для одержання сполук формули X.

Сполуки формул XIIIa або XIIIb, в яких X являє собою N, можуть бути одержані шляхом взаємодії сполуки формули XXII,

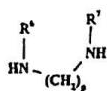


(XXII)

в яких  $R^{1-3}$  такі, як визначено вище, з сполукою формул XXIIa або XXIIb, відповідно,



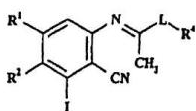
(XXIIa)



(XXIIb)

в яких  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $m$ ,  $n$  та  $p$  такі, як визначено вище, з використанням умов, зазначених вище для способу (d), що його наведено вище.

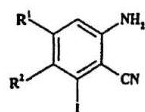
Сполуки формули XVIII [див. Спосіб (c)], де X являє собою CH, можуть бути одержані шляхом циклізації сполуки формули XX,



(XX)

в якій  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ , і L такі, як визначено вище, з використанням умов реакції, зазначених для способу (a), що його наведено вище.

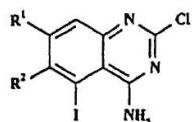
Сполуки формули XX можна одержати шляхом взаємодії сполуки формули XXI,



(XXI)

в якій  $R^1$  і  $R^2$  такі, як визначено вище, з сполукою формули XII, як визначено вище, з використанням способу, описаного вище, для одержання сполук формули X.

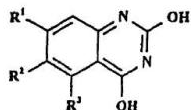
Сполуки формули XVIII, де X являє собою N, можуть одержуватись шляхом взаємодії сполуки формули XXVII,



(XXVII)

в якій  $R^1$  і  $R^2$  такі, як визначено вище, з сполукою формул XXIIIa або XXIIIb, відповідно, як визначено вище, з використанням умов реакції, зазначених вище для способу (d).

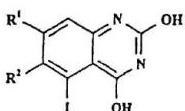
Сполуки формули XXII [див. Способи (d) і (h)] можуть одержуватись з сполуки формули XXIV,



(XXIV)

в якій  $R^{1-3}$  такі, як визначено вище, шляхом взаємодії з  $POCl_3$  і N,N-диметиланіліном, з подальшою обробкою аміаком.

Сполуки формули XXIV можна одержати з сполуки формули XXV,



(XXV)

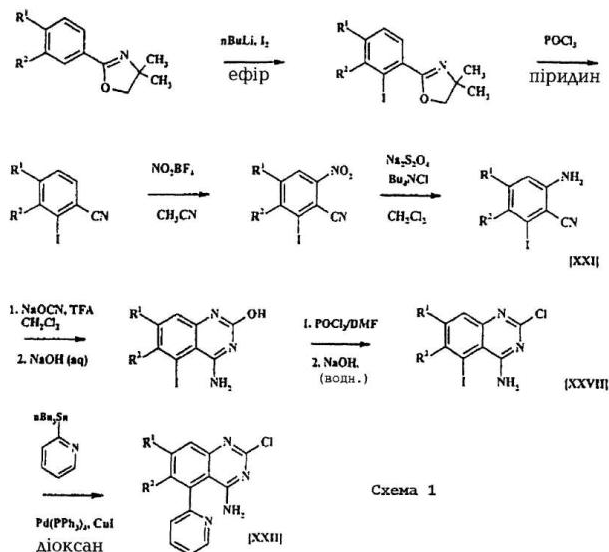
в якій  $R^1$  і  $R^2$  такі, як визначено вище, шляхом взаємодії з сполукою формули XIX як визначено вище, з використанням умов реакції, описаних вище для способу (с).

Сполуки формули XXV можуть бути одержані з сполук формули XXVI,



де  $R^1$  і  $R^2$  такі, як визначено вище, з використанням підхожих методів.

Сполуки формули XXII можуть бути також одержані згідно зі схемою 1:



Сполуки формули XXVIIIa або XXVIIIb [див. Спосіб (е)], в яких  $Lg$  являє собою  $Cl$ , можуть бути одержані з сполук формули XIIIa або XIIIb, відповідно, шляхом взаємодії з трифосгеном. Ця реакція може проводитись в розчиннику, що не справляє несприятливої дії на реакцію (наприклад, в  $CH_2Cl_2$ ), в присутності основи (наприклад, триетиламіну), приблизно при  $-10^\circ C$ .

Сполуки формули X можуть бути також одержані шляхом взаємодії сполуки формули XX з сполукою формули XIX, з використанням умов, описаних для способу (с).

Сполуки формул XI, XII, XIV, XVIIa, XVIIb, XIX, XXI, XXIIa, XXIIb, XXIIIa, XXIIIb, XXVI, XXIX і XXX є або відомими, або доступними за допомогою відомих методів, як ілюстровано за допомогою прикладів.

Проміжні сполуки формул X, XIIIa, XIIIb, XXII, XXVIIIa і XXVIIIb складають наступний аспект даного винаходу.

Для фахівців у цій галузі очевидно, що чутливі функціональні групи можуть бути захищені та захисні групи усунені в процесі синтезу сполуки даного винаходу. Це може бути здійснено за допомогою підхожих методів, наприклад, як описано в 'Protective Groups in Organic Synthesis' by T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons Inc, 1991.

Сполуки даного винаходу є корисними, тому що вони мають фармакологічну активність у тварин. Особливо ці сполуки є корисними при лікуванні ряду захворювань, включаючи гіпертонію, інфаркт міокарда, порушення ерекції у самців, гіперліпідемію, серцеву аритмію і доброякісну гіперплазію простати. Останнє захворювання представляє найбільший інтерес. Таким чином, згідно з іншим аспектом даного винаходу, надається спосіб лікування доброякісної гіперплазії простати, який включає в себе введення пацієнту, який страждає на таке захворювання, терапевтично ефективної кількості сполуки цього винаходу. Також пропонується використання сполук даного винаходу як лікарських препаратів, і використання сполук даного винаходу у виробництві ліків для лікування доброякісної гіперплазії простати.

Сполуки даного винаходу можуть вводитись за допомогою будь-якого підхожого способу, наприклад, перорально, парентерально (наприклад, внутрішньовенно, трансдермально) або ректально. Необхідна щоденна доза як правило варіює залежно від конкретної сполуки, що використовується, конкретного стану при лікуванні та тяжкості цього стану. Однак, в основному загальна добова доза становить приблизно від 0,01 до 10 мг/кг ваги тіла, і більш прийнятно приблизно від 0,05 до 1 мг/кг, її вводять від 1 до 4 разів на день. Пероральне введення представляє особливий інтерес.

Сполуки даного винаходу в основному вводять у вигляді підхожої фармацевтичної композиції. Таким чином, згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується фармацевтична композиція, що включає, більш прийнятно, менше 50% за вагою сполуки даного винаходу в суміші з фармацевтично прийнятним

ад'ювантом, розріджувачем або носієм. Фармацевтична композиція, більш прийнятно, перебуває у вигляді одиничної дози. Такі дози включають в себе тверді дозовані форми, наприклад, таблетки, пілюлі, капсули, порошки, гранули і супозиторії для перорального, парентерального або ректального введення; а також рідкі дозовані форми, наприклад, стерильні розчини або суспензії для парентерального введення, підходящим чином ароматизовані сиропи, ароматизовані емульсії з харчовими маслами, такими як бавовняна олія, кунжутна олія, кокосова олія та арахісова олія, а також еліксири і подібні фармацевтичні носії.

Тверді композиції можуть бути одержані шляхом змішування активного інгредієнта з фармацевтичними носіями, наприклад, традиційними інгредієнтами для таблетування, такими як кукурудзяний крохмаль, лактоза, сахароза, сорбіт, тальк, стеаринова кислота, стеарат магнію, дикальцій фосфат, камеді та інші розріджувачі, наприклад, вода, для утворення гомогенної попередньо одержаної композиції, в якій активний інгредієнт однорідно диспергований таким чином, щоб його можна було легко поділити на рівнозначно ефективні одиничні дозовані форми, що містять як правило приблизно від 0,1 до 500 мг активного інгредієнта. Тверді дозовані форми можуть бути покриті оболонкою, або у інший спосіб приготувані для пролонгування дії композиції.

Композиції винаходу можуть також містити сполуку з інгібіторною активністю щодо 5- $\alpha$ -редуктази людини [див. міжнародну патентну заявку WO 95/28397], або сполука цього винаходу може бути представлена у вигляді фармацевтичної упаковки, що також містить сполуку з інгібіторною активністю щодо 5- $\alpha$ -редуктази людини в якості комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування.

Сполуки даного винаходу можуть тестуватись у наведених нижче експериментах.

Скорочувальні відповіді простати людини

Тканину простати розрізають на поздовжні смуги (приблизно 3 x 2 x 10 мм) і суспендують у бані для органів при залишковій напрузі в 1 г в бікарбонатному розчині Кребса-Рінгера такого складу (мМ): NaCl (119), KCl (4,7), CaCl<sub>2</sub> (2,5), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1,2), MgSO<sub>4</sub> (1,2), NaHCO<sub>3</sub> (25), глюкоза (11), та газифікують сумішшю 95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub>. Цей розчин також містить 10 мМ кокаїн і 10 мМ кортикостерон. Тканини піддають впливу збуджувачої дози (-)-норадреналіну (100 мМ) та промивають протягом 45 хвилин. Ізометричні скорочення одержують у відповідь на кумулятивні додавання (-)-норадреналіну для одержання контрольних кривих в усіх тканинах. Наступну криву потім одержують в присутності або за відсутності антагоніста (інкубують протягом 2 годин). Значення спорідненості антагоніста (pA<sub>2</sub>) визначають, використовуючи єдину концентрацію конкуруючого антагоніста, pA<sub>2</sub> = -log[A]/(DR-1), де дозове співвідношення (DR), відносно до відповідного контролю, одержують за допомогою єдиної концентрації антагоніста [A], припускаючи, що конкурентний антагонізм і регресія за Шильдом близькі до єдності.

Модель простатичного тиску і кров'яного тиску на анестезованому собаці

Статевозрілих самців коротконогих гончих (з вагою тіла 12 - 15 кг) анестезують пентобарбітоном натрію (30 - 50 мг/кг в/в) і вставляють трахею канюлю. Подальшу анестезію підтримують за допомогою інфузії пентобарбітоном. Тварин респірують повітрям за допомогою респіратору Bird Mk8 (Bird Corp., Palm Springs, CA, USA) для підтримання рівня газів у крові в інтервалі pO<sub>2</sub> 90 - 110 мм Hg, pCO<sub>2</sub> 35 - 45 мм Hg, pH 7,35 - 7,45. Температуру тіла підтримують при 36 - 37,5°C, використовуючи нагрітий операційний стіл. Катетери приміщують в ліву стегенну артерію для реєстрації кров'яного тиску і в ліву стегенну вену для введення сполуки. Серцевий пульс реєструють через вивід II E.C.G. Лапаротомію проводять для введення канюль в обидві уретри для запобігання зміні об'єму рідини в сечовому міхурі. Серцевий катетер типу 7F (з шаровою насадкою об'ємом 1,5 мл) вводять в сечовий міхур через уретру. Шарову насадку заповнюють повітрям і катетер виводять доки шарик не стає зануреним в простату, що підтверджується цифровим датчиком тиску. Тиск в шаріку реєструють за допомогою перетворювача Друка. Тиск у простаті та гемодинамічні параметри реєструють за допомогою приладу Grass Polygraph (Grass Instruments, Quincy, Mass, U.S.A.) і дані реєструють в безперервному режимі з використанням мікрокомп'ютерної системи на основі Motorola 68000 (Motorola Inc., Temple, AZ, U.S.A.). Сполуки змішують з PEG 300 і вводять внутрішньовенно через катетер в стегенну вену. Для одержання кривої залежності контрольна доза-відповідь реєструють відповіді на введення фенілефрину (в діапазоні 1-16 мг/кг внутрішньовенно в фіз. розчині) (дві контрольні криві для кожного експерименту). Сполуки вводять (з урахуванням сполуки основи) в діапазоні 10 - 300 мг/кг внутрішньовенно за 5 хвилин до одержання кривої від фенілефрину (одержують до максимальної дози, що дорівнює 128 мг/кг, в присутності тестової сполуки).

Внаслідок  $\alpha_1$ -подібних дизритмічних властивостей фенілефрину абсолютні максимальні відповідні сигнали не були одержані, а взяті на рівні, що на 10% перевищує контрольний сигнал, одержаний від 16 мг/кг фенілефрину. Концентрації лікарських препаратів розраховують на основі співвідношення молярна вага сполуки/кг ваги тіла, таким чином дозволяючи проводити розрахунки по схемі "псевдо pA<sub>2</sub>" з використанням аналізу за Шильдом із застосуванням дозових співвідношень, одержаних по зсувам на кривих доза фенілефрину-відповідь.

Перевага сполук даного винаходу полягає в тому, що вони є більш ефективними, мають більшу тривалість дії, більш широкий діапазон активності, є більш стабільними, мають менше побічних ефектів або є більш селективними (особливо, вони можуть справляти сприятливий ефект при лікуванні доброякісної гіперплазії простати, не викликаючи небажаних серцево-судинних ефектів, наприклад, тому що вони здатні бути селективними антагоністами підтипів  $\alpha_1$ -адренорецепторів рецепторів простати) або мають інші більш корисні властивості, ніж сполуки попереднього рівня техніки.

Винахід ілюструється наступними прикладами, в яких можуть використовуватись такі скорочення:

ViOH = бутанол

DMA = диметилацетамід

DMF = диметилформамід  
DMPU = 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідон  
DMSO = диметилсульфоксид  
EDTA = етилендіамінтетраоцтова кислота  
EtOAc = етилацетат  
EtOH = етанол  
год = година  
MeOH = метанол  
хвил = хвилина  
n-BuOH = н-бутанол  
p.s.i. = фунтів на кв. дюйм  
THF = тетрагідрофуран  
ТШХ = тонкошарова хроматографія  
Проміжна сполука 1  
1-(т-бутилоксикарбоніл)-1,4-діазепан

До розчину гомопіперазину(100г, 1,0моль) і триетиламіну(210мл, 152г, 1,5моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (500мл) при 0°C додають розчин ди-(т-бутил)дикарбонату(195г, 0,89моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (300мл). Суміш залишають нагріватися до кімнатної температури і перемішують протягом 18год, після чого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  упарюють за пониженого тиску. Одержаний залишок поділяють між ефіром і 2N лимонною кислотою та водний шар екстрагують ефіром(4x200мл). Водний шар підлугують 2N водним NaOH і потім екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4x400мл). Об'єднані  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  екстракти промивають  $\text{H}_2\text{O}$ (2x), насиченим сольовим розчином(1x) і висушують над  $\text{MgSO}_4$ . Упарювання за пониженого тиску супроводжується азеотропною перегонкою з  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4x), з одержанням названої у заголовку сполуки у вигляді жовтої воскоподібної твердої речовини(94,3г, 53%).  $R_f$  0,25( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88 \text{ NH}_3$  90/10/1, об/об). МС  $m/z$  201( $\text{MH}^+$ ).

Виявлено: С 58,86; Н, 10,03; N, 13,58;  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$  0,05 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  відповідає С, 59,02; Н, 9,91; N, 13,70%.

Проміжна сполука 2

1-(т-бутилоксикарбоніл)-4-(4-морфолінкарбоніл)-1,4-діазепан

Розчин проміжної сполуки 1(92,0г, 0,46моль) і триетиламіну(96,0мл, 69,7г, 0,69моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (500мл) при 0°C обробляють краплями розчином 4-морфолінкарбоніл хлориду(64,0мл, 82,0г, 0,55моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100мл) і реакцію перемішують при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом 18год. Реакційну суміш потім розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (400мл) і промивають 2N лимонною кислотою(3x400мл), насиченим сольовим розчином(1x500мл), висушують над  $\text{MgSO}_4$  і упарюють, одержуючи названу в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини(141,7г, 98%).  $R_f$  0,80( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88 \text{ NH}_3$  90/10/1, об/об). МС  $m/z$  314( $\text{MH}^+$ ). Виявлено: С, 57,50; Н, 8,69; N, 13,41;  $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$  відповідає С, 57,50; Н, 8,69; N, 13,41%.

Проміжна сполука 3

Гідрохлорид 1-(4-морфолінкарбоніл)-1,4-діазепану

Розчин проміжної сполуки 2(140,0г, 0,44моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1/1, об/об, 600мл) при 0°C насичують газоподібним HCl і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом 18год, після чого реакційну суміш упарюють за пониженого тиску і суспендують в EtOAc, одержуючи після фільтрування білу гідроскопічну тверду речовину. Потім її очищають шляхом суспендування в ацетоні, фільтрування, промивання ефіром і висушування у вакуумі при 60°C, одержуючи названу в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини(99,0г, 90%).  $R_f$  0,41( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88 \text{ NH}_3$  84/14/2, об/об). МС  $m/z$  214( $\text{MH}^+$ ) Виявлено: С, 47,50; Н, 8,10; N, 16,55;  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 \text{ HCl}$  0,2  $\text{H}_2\text{O}$  відповідає С, 47,41; Н, 8,12; N, 16,59%.

Проміжна сполука 4

1-Ацетил-4-(4-морфолінкарбоніл)-1,4-діазепан

До розчину проміжної сполуки 3(50 г, 0,2моль) і триетиламіну(42мл, 30,5 г, 0,3моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (400мл) при 5°C додають оцтовий ангідрид(23мл, 24,9г, 0,24моль) краплями протягом 15 хвил, і реакцію потім перемішують протягом ще 2год при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{N}_2$ . Розведення за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (600мл) супроводжується промиванням насиченим водним розчином бікарбонату натрію(2x200мл), і об'єднані водні шари екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1x100мл).  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  шари об'єднують і промивають насиченим сольовим розчином, висушують над  $\text{MgSO}_4$  та упарюють, одержуючи світло-коричневе масло. Його розчиняють в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (300мл) і обробляють триетиламіном(8мл, 5,8г, 0,06моль) і EtOH(5мл), перемішують протягом 1год при кімнатній температурі, потім промивають насиченим водним бікарбонатом натрію, і водний шар екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5x). Об'єднані  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  шари висушують над  $\text{MgSO}_4$  і упарюють за пониженого тиску, одержуючи жовте масло, яке потім піддають азеотропній перегонці з  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4x), одержуючи названу в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла(47,1г, 92%).  $R_f$  0,45( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88 \text{ NH}_3$  90/10/1, об/об). МС  $m/z$  256( $\text{MH}^+$ ). Виявлено: С, 52,62; Н, 8,18; N, 15,02;  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$  0,3 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  відповідає С, 52,61; Н, 7,75; N, 14,96%.

Приклад 1

4-Аміно-6,7-диметокси-2-[4-(4-морфолінкарбоніл)-1,4-діазепан-1-іл]-5-(тіофен-3-іл)хінолін

(а) 2-(3,4-диметоксифеніл)-4,4-диметил- $\Delta^2$  оксазолін

Названу у підзаголовку сполуку одержують з 3,4-диметоксибензойної кислоти згідно з способом Meyers et al, J. Org. Chem., 39,2787(1974).

(б) 2-(3,4-диметокси-2-йодфеніл)-4,4-диметил- $\Delta^2$  -оксазолін

н-Бутиллітій(2,5М в гексані, 8,9мл, 22,3ммоль) додають краплями до розчину продукту стадії(а)(4,2г, 17,8ммоль) в сухому ефірі(200мл) при 0°C і реакцію перемішують в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом 2год. Потім



краплями додають розчин йоду(5,46г, 21,5ммоль) в ефірі(100мл) і реакцію залишають нагріватися до кімнатної температури протягом 1год. Реакційну суміш виливають в H<sub>2</sub>O, ефірний шар відділяють, промивають насиченим водним розчином тіосульфату натрію(іх), потім насиченим сольовим розчином(іх), потім висушують над MgSO<sub>4</sub> та упарюють за пониженого тиску, одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді жовтого масла(5,2г, 80%). R<sub>f</sub> 0,60(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub> 90/10/1, об/об). MC m/z 362

(с) 3,4-Диметокси-2-йодбензонітрил

До розчину продукту стадії(b)(5,2г, 14,4ммоль) у піридині(30мл) додають оксихлорид фосфору(2,7мл, 4,4г, 28,8ммоль) і реакцію нагрівають до 85°C протягом 18год. Реакційну суміш охолоджують, поділяють між насиченим водним розчином карбонату натрію(300мл) і потім екстрагують ефіром(2x100мл). Ефірний шар промивають 2N HCl(2x75мл), потім H<sub>2</sub>O(1х), висушують над MgSO<sub>4</sub> та упарюють за пониженого тиску, одержуючи жовте масло. Його очищають шляхом суспендування в гексані і фільтрування, одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини(2,82г, 68%). R<sub>f</sub> 0,80(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5, об/об). MC m/z 307(MH<sup>+</sup>). Виявлено: C, 38,03; H, 2,88; N, 4,64; C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub> 0,05 гексан відповідає C, 38,05; H, 2,97; N, 4,77%.

(d) 3,4-диметокси-2-йод-6-нітробензонітрил

Нітронію тетрафторборат(1,73г, 13,0ммоль) додають порціями до розчину продукту стадії(c)(2,67г, 9,2ммоль) в ацетонітрилі(40мл) при 0°C. Реакцію перемішують протягом 30 хвил. в атмосфері N<sub>2</sub> і потім виливають в насичений водний розчин бікарбонату натрію і екстрагують EtOAc(іх). Органічний шар промивають насиченим сольовим розчином(іх), висушують над MgSO<sub>4</sub> та упарюють за пониженого тиску, одержуючи залишок, який суспендують в гексані і фільтрують, одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини(2,51г, 82%). R<sub>f</sub> 0,46(EtOAc/гексан 1/1, об/об), MC m/z 352(MNH<sub>4</sub>).

(е) 6-Аміно-3,4-диметокси-2-йодбензонітрил

До розчину продукту стадії(d)(3,50г, 0,01ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(90мл) додають розчин дітронію натрію(20,11, 0,11ммоль) в H<sub>2</sub>O(60мл). До одержаної суміші додають хлорид тетра-н-бутиламонію(1,45г, 5,24ммоль) і реакцію інтенсивно перемішують протягом 1,5год. Суміш поділяють між CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і H<sub>2</sub>O, органічний шар відділяють, висушують над MgSO<sub>4</sub> і упарюють за пониженого тиску. Залишок поділяють між EtOAc та 2N HCl, потім водний шар підлюговують 2N водним NaOH і екстрагують EtOAc(3х). Об'єднані органічні шари висушують над MgSO<sub>4</sub> і упарюють за пониженого тиску, одержуючи залишок, який очищають на силікагелі, елюючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини(1,69г, 53%), R<sub>f</sub> 0,55(EtOAc/гексан 1/1, об/об), MC m/z 322(MNH<sub>4</sub>).

(f) 3,4-диметокси-2-йод-6-{{[4-(4-мірфолінакарбоніл)-1,4-діазепан-1-іл]етиліденаміно}бензонітрил

Оксихлорид фосфору(0,6мл, 6,08ммоль) додають до розчину проміжної сполуки 4(2,82г, 11,0ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20мл) і реакцію перемішують протягом 20 хвил при кімнатній температурі. Потім додають продукт стадії(e)(1,68г, 5,52ммоль) і реакцію нагрівають із зворотним холодильником протягом 18год, після чого її охолоджують, виливають в лід, суміш підлюговують водним бікарбонатом натрію та продукт екстрагують EtOAc(3х). Об'єднані органічні екстракти висушують над MgSO<sub>4</sub> і упарюють за пониженого тиску. Неочищений продукт очищають на силікагелі, елюючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(97/3, об/об), одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини(2,60г, 87%). R<sub>f</sub> 0,15(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). MC m/z 542(MH<sup>+</sup>). Виявлено: C, 46,00; H, 5,17; N, 12,44; C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> 0,1-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> відповідає C, 46,08; H, 5,17; N, 12,74%.

(g) 4-Аміно-6,7-диметокси-5-йод-2-[4-(4-морфолінакарбоніл)-1,4-діазепан-1-іл]хінолін

Розчин продукту стадії(f)(2,0г, 3,7ммоль) в суміші ТГФ(50мл) і DMPU(10мл) охолоджують до -78°C і обробляють розчином дізопропіламіду літію в циклогексані(1,5М, 2,7мл) в атмосфері N<sub>2</sub>. Реакцію нагрівають до 0°C і перемішують впродовж 30хвил, після чого реакцію ЗНову охолоджують до -78°C і додають ще порцію дізопропіламіду літію в ТГФ(1,5М, 2,7мл). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 30 хвил, після чого її ЗНову охолоджують до -78°C і обробляють третьою порцією дізопропіламіду літію в ТГФ(1,5М, 2,0мл).

Реакцію ЗНову нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом 20хвил, після чого її гасять H<sub>2</sub>O і екстрагують EtOAc(3х). Органічний шар промивають послідовно H<sub>2</sub>O і насиченим сольовим розчином, висушують над MgSO<sub>4</sub> та упарюють за пониженого тиску. Неочищений продукт очищають на силікагелі, елюючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(98/2, об/об). Названу в підзаголовку сполуку(1,30г, 65%) одержують у вигляді світло-коричневої твердої речовини. R<sub>f</sub> -0,50(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub> 90/10/1, об/об). MC m/z 542(MH<sup>+</sup>). Виявлено: C, 45,71; H, 5,26; N, 12,44; C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> 0,25-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> відповідає C, 45,37; H, 5,07; N, 12,46%.

(b) 4-Аміно-6,7-диметокси-2-[4-(4-морфолінакарбоніл)-1,4-діазепан-1-іл]-5-(тіофен-3-іл)хінолін

До розчину продукту стадії(g)(500мг, 0,92ммоль) в суміші толуолу(6мл) і EtOH(3мл) додають тіофен-3-боронову кислоту(236мг, 1,85ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(32мг, 0,03ммоль) і 1М водний розчин карбонату натрію(1мл) та реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником в атмосфері N<sub>2</sub> протягом 18год. При охолодженні реакційну суміш розбавляють H<sub>2</sub>O екстрагують EtOAc(3х). Об'єднані органічні шари висушують над MgSO<sub>4</sub> і упарюють за пониженого тиску. Продукт очищають на силікагелі, елюючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub>(90/10/1, об/об), одержуючи названу в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни(230мг, 47%). R<sub>f</sub> 0,50(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub> 90/10/1, об/об). MC m/z 498(MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H ЯМР(CDCI) δ 2,05(2H, м), 3,13(4H, м), 3,35(2H, м), 3,50(3H, с), 3,63(6H, м), 3,71(2H, м), 3,97(5H, м), 4,30(2H, шир. с), 5,76(1H, с), 7,10(2H, м), 7,45(2H, м). Виявлено: C, 57,90; H, 6,19; N, 13,04; C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S 0,3CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> відповідає C, 57,85; H, 6,07; N, 13,32%.

Приклад 2

4-Аміно-6,7-диметокси-2-[4-(4-морфолінакарбоніл)-1,4-діазепан-1-іл]-5-(тіофен-2-іл)хінолін

Названу в заголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 1(h) з сполуки прикладу 1(g) і тіофен-2-

боронової кислоти. Неочищений продукт очищують на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88 \text{ NH}_3(90/10/1, \text{ об/об})$ , одержуючи названу в заголовку сполуку(26%) у вигляді безбарвної піни. МС  $m/z$  498( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,05(2H, м), 3,13(4H, м), 3,32(2H, м), 3,61(9H, м), 3,74(2H, м), 3,97(2H, м), 4,00(3H, с), 4,60(2H, шир. с), 5,77(1H, с), 7,0-7,3(1H, шир. с), 7,06(1H, д), 7,15(1H, дв. д), 7,52(1H, д). Виявлено: С, 55,25; Н, 5,92; N, 12,63;  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$  0,7- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  відповідає С, 55,40; Н, 5,86; N, 12,57%.

#### Приклад 3

##### 4-Аміно-6,7-диметокси-5-(2-фурил)-2-[4-(4-морфолінкарбоніл)-1,4-діазепан-1-іл]хінолін

Названу в заголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 1(г) з сполуки прикладу 1(г) і фуран-2-боронової кислоти [Florentin et al., J. Heterocyclic Chem., 13, 1265(1976)]. Неочищений продукт очищують на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88 \text{ NH}_3(90/10/1, \text{ об/об})$ , з одержанням названої у заголовку сполуки(62%) у вигляді безбарвної піни.  $R_f$  0,52( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88 \text{ NH}_3$  90/10/1, об/об). МС  $m/z$  482( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,06(2H, м), 3,16(4H, м), 3,37(2H, м), 3,50(2H, м), 3,60(7H, м), 3,71(2H, м), 3,97(2H, м), 4,00(5H, м), 5,80(1H, с), 6,50(1H, шир. с), 6,60(1H, шир. с), 7,0-7,3(1H, шир. с), 7,62(1H, шир. с). Виявлено: С, 60,36; Н, 6,52; N, 13,46.  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5$  0,25- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  відповідає С, 60,29; Н, 6,31; N, 13,92%.

#### Приклад 4

##### 4-Аміно-6,7-диметокси-5-(3-фурил)-2-[4-(4-морфолінкарбоніл)-1,4-діазепан-1-іл]хінолін

Названу в заголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 1(г) з сполуки прикладу 1(г) і фуран-3-боронової кислоти [Florentin et al., J. Heterocyclic Chem., 13, 1265(1976)]. Неочищений продукт очищують на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88 \text{ NH}_3(90/10/1, \text{ об/об})$ , з одержанням названої у заголовку сполуки(60%) у вигляді безбарвної піни. МС  $m/z$  482( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,05(2H, м), 3,13(4H, м), 3,32(2H, м), 3,55(3H, с), 3,65(6H, м), 3,74(2H, м), 3,99(5H, м), 4,55(2H, шир. с), 5,77(1H, с), 6,50(1H, с), 7,1-7,4(1H, шир. с), 7,50(1H, с), 7,60(1H, с). Виявлено: С, 60,22; Н, 6,38; N, 13,76;  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5$  0,25- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  відповідає С, 60,29; Н, 6,31; N, 13,92%.

#### Приклад 5

##### 4-Аміно-6,7-диметокси-2-[4-(4-морфолінкарбоніл)-1,4-діазепан-1-іл]-5-(2-піридил)хінолін

До розчину сполуки прикладу 1(г)(700мг, 1,29ммоль) в діоксані(15мл) додають 2-(трин-бутилстаніл)піридин(1,42г, 3,88ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)-паладій(150мг, 0,13ммоль), йодид міді(І)(37мг, 0,19ммоль) і хлорид літію(271мг, 6,5ммоль), суміш нагрівають із зворотним холодильником в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом 18год. При охолодженні реакційну суміш концентрують за пониженого тиску і залишок поділяють між 2N HCl і EtOAc. Водний шар промивають трьома додатковими порціями EtOAc і потім підлогувають 2N водним NaOH. Продукт потім екстрагують EtOAc(3х) висушують над  $\text{MgSO}_4$  і упарюють за пониженого тиску. Неочищений продукт очищують на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88 \text{ NH}_3(90/10/1, \text{ об/об})$ , з одержанням названої у заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини(210мг, 33%).  $R_f$  0,23( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88 \text{ NH}_3$  90/10/1, об/об). МС  $m/z$  493( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,05(2H, м), 3,15(4H, м), 3,32(2H, м), 3,50(2H, м), 3,55(3H, с), 3,60(2H, м), 3,68(4H, м), 3,72(2H, м), 3,94(2H, м), 4,00(3H, с), 5,80(1H, с), 7,16(1H, шир. с), 7,38(1H, м), 7,48(1H, м), 7,60(1H, с), 8,74(1H, шир. с). Виявлено: С, 60,89; Н, 6,41; N, 16,03;  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4$  0,3- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  відповідає С, 60,71; Н, 6,32; N, 16,14%.

#### Приклад 6

##### 4-Аміно-6,7-диметокси-2-[4-(4-морфолінкарбоніл)-1,4-діазепан-1-іл]-5-(тіофен-3-іл)хіназолін

###### (а) 3,4-Диметокси-2-йодбензойна кислота

Розчин сполуки прикладу 1(б)(115г, 0,32ммоль) в суміші 3N HCl(530мл) і EtOH(200мл) нагрівають із зворотним холодильником протягом 36год. При охолодженні продукт фільтрують, висушують на повітрі і потім промивають гексаном. Тверду речовину потім розчиняють в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , висушують над  $\text{MgSO}_4$  та упарюють за пониженого тиску, одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.  $R_f$  0,38(EtOAc). МС  $m/z$  309( $\text{MH}^+$ ).

###### (б) Етиловий ефір 3,4-диметокси-2-йодбензойної кислоти

До суспензії продукту стадії(а)(69,3г, 0,23ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при 0°C додають оксаліл хлорид(25мл, 0,27ммоль) і DMF(0,9мл, 11,3ммоль) і реакцію перемішують протягом 18год при кімнатній температурі. Потім в реакцію додають EtOH(20мл, 0,34ммоль), перемішують протягом ще 30 хвил, після чого її обробляють триетиламіном(78мл, 0,56ммоль). Реакційну суміш поділяють між  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ . Органічний шар відділяють, промивають послідовно 2N HCl(3х) і насиченим сольовим розчином, висушують над  $\text{MgSO}_4$  та упарюють за пониженого тиску, одержуючи коричневе масло. Продукт очищують на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , з одержанням названої в підзаголовку сполуки у вигляді коричневого масла(30г, 39%).  $R_f$  0,73(EtOAc). МС  $m/z$  337( $\text{MH}^+$ ).

###### (с) Етиловий ефір 3,4-Диметокси-2-йод-6-нітробензойної кислоти

Нітроній тетрафторборат(11г, 84ммоль) додають до розчину продукту стадії(б)(30г, 64ммоль) в ацетонітрилі(300мл) при 0°C і реакцію перемішують протягом 1,5год в атмосфері  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш потім розбавляють ефіром, підлогувають 2N водним NaOH і водний шар екстрагують ефіром(3х). Об'єднані органічні шари промивають насиченим сольовим розчином, висушують над  $\text{MgSO}_4$  та упарюють за пониженого тиску. Продукт очищують на силікагелі, елюючи гексан/EtOAc(85/15, об/об), з одержанням названої в підзаголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини(21,3г, 87%),  $R_f$  0,77(EtOAc). МС  $m/z$  382( $\text{MH}^+$ ).

###### (д) Етиловий ефір 6-аміно-3,4-диметокси-2-йодбензойної кислоти

Названу в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 1(е) з продукту стадії(с). Зазначену в підзаголовку сполуку(84%) одержують у вигляді безбарвної твердої речовини.  $R_f$  0,67(EtOAc). МС  $m/z$  352( $\text{MH}^+$ ).

###### (е) 2,4-дигідрокси-6,7-диметокси-5-йодхіназолін

Ціанат натрію(9г, 0,14моль) і трифтороцтову кислоту(11мл, 0,14моль) додають при перемішуванні до розчину продукту стадії (d) (12г, 34,2ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і перемішування продовжують протягом 18год. Реакційну суміш потім упарюють за пониженого тиску, додають  $\text{H}_2\text{O}$  і одержану тверду речовину фільтрують, промивають водою. Суспензію твердої речовини в  $\text{H}_2\text{O}$ (50мл) обробляють гранульованим  $\text{NaOH}$ (10г) і суміш нагрівають до  $60^\circ\text{C}$  протягом 30хвил, після чого реакцію охолоджують, нейтралізують концентрованою  $\text{HCl}$  і одержану тверду речовину виділяють шляхом фільтрування, промивання  $\text{H}_2\text{O}$  та ефіром. Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини(8,4г, 71%).  $R_f$  0,30( $\text{EtOAc}$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  3,70(3H, c), 3,94(3H, c), 9,13(2H, шир. c), 12,10(1H, шир. c).

(f) 2,4-Дигідрокси-6,7-диметокси-5-(тіофен-3-іл)хіназолін

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 1 (h) з продукту стадії (e). Зазначену в підзаголовку сполуку(84%) одержують у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.  $R_f$  0,28( $\text{EtOAc}$ ). MS  $m/z$  305( $\text{MH}^+$ ).

(g) 4-Аміно-2-хлор-6,7-диметокси-5-(тіофен-3-іл)хіназолін

Продукт стадії (f) додають до суміші оксихлориду фосфору(9мл, 96ммоль) і N,N-диметаланіліну(1мл, 8ммоль) та реакційну суміш нагрівають до  $110^\circ\text{C}$  протягом 5год. При охолодженні реакційну суміш виливають в лід та поділяють між 2N  $\text{HCl}$  і ефіром. Органічний шар відділяють, промивають насиченим сольовим розчином і упарюють, одержуючи коричневе масло. Його примішують в суміш  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100мл) і  $\text{MeOH}$ (100мл), охолоджують до  $0^\circ\text{C}$  і насичують  $\text{NH}_3$ . Реакцію перемішують протягом 20год, насичують ще раз  $\text{NH}_3$  і перемішують протягом ще 5год. Реакційну суміш упарюють досуха за пониженого тиску і залишок розподіляють між  $\text{EtOAc}$  і 2N  $\text{HCl}$ . Органічний шар промивають насиченим сольовим розчином, висушують над  $\text{MgSO}_4$  та упарюють за пониженого тиску. Перетирають з метанолом і фільтрують, одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини(255мг, 25%).  $R_f$  0,78( $\text{EtOAc}$ ). MS  $m/z$  322( $\text{MH}^+$ ).

(b) 4-Аміно-6,7-диметокси-2-[4-(4-морфолінкарбоніл)-1,4-діазепан-1-іл]-5-(тіофен-3-іл)хіназолін

Суміш продукту стадії (g) (220мг, 0,68ммоль), триетиламіну(0,24мл, 1,7ммоль) і проміжної сполуки 3(250мг, 1,0ммоль) в н-бутанолі(50мл) нагрівають до  $100^\circ\text{C}$  в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом 5 днів. Після охолодження реакційну суміш розподіляють між 2N водним  $\text{NaOH}$  і  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар відділяють і промивають додатковими порціями 2N водного  $\text{NaOH}$ (2x), потім насиченим сольовим розчином(2x). Після висушування над  $\text{MgSO}_4$  та упарювання за пониженого тиску, продукт перетирають з  $\text{EtOAc}$ , фільтрують і перекристалізують з толуолу, одержуючи названу в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини(33мг, 10%).  $R_f$  0,08( $\text{EtOAc}$ ). MS  $m/z$  499( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,03(2H, м), 3,18(4H м), 3,35(2H, м), 3,50(3H, c), 3,55(2H, м), 3,65(4H, м), 3,84(2H, м), 3,99(5H, м), 4,71(2H, шир. c), 6,90(1H, c), 7,12(1H, д), 7,30(1H, д), 7,50(1H, дв. д). Виявлено: C, 57,86; H,6,03; N,16,45;  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$  відповідає C, 57,82; H, 6,07; N, 16,85%.

Приклад 7

4-Аміно-6,7-диметокси-2-[4-(4-морфолінкарбоніл) -1,4-діазепан-1-іл]-5-(3-піридил)хіназолін

(a) На трієва сіль 4-аміно-6,7-диметокси-2-гідрокси-3-йодхіназоліну

Суспензію сполуки прикладу 1(e)(9,16г, 30ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (200мл) обробляють ціанатом натрію(7,9г, 120ммоль) і трифтороцтовою кислотою(8,4мл, 105ммоль) краплями при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{N}_2$  та реакцію перемішують протягом 60год. Суміш потім упарюють за пониженого тиску і одержану тверду речовину суспендують в суміші водного  $\text{NaOH}$ (20г в 150мл) і  $\text{MeOH}$ (200мл) і реакцію перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Одержаний оранжевий розчин потім упарюють за пониженого тиску для вилучення  $\text{MeOH}$  та одержану водну суспензію обробляють  $\text{EtOAc}$ , фільтрують і тверду речовину промивають послідовно  $\text{H}_2\text{O}$ (3x), ацетоном(3x) і ефіром, одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини(7,75г, 69%).  $R_f$  0,53( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ /0,88  $\text{NH}_3$  84/14/2, об/об). MS  $m/z$  322( $\text{MH}^+$ ).

(b) 4-Аміно-2-хлор-6,7-диметокси-5-йодхіназолін

$\text{DMF}$ (1,8мл, 23,0ммоль) додають краплями до оксихлориду фосфору(5,4мл, 57,6ммоль) і потім додають продукт стадії (a)(4,0г, 11,5ммоль). Одержану суміш нагрівають до  $90^\circ\text{C}$  протягом 30хвил, після чого додають додаткову кількість(5мл) оксихлориду фосфору та нагрівання продовжують протягом 18год. Реакційну суміш охолоджують і обережно виливають в суміш  $\text{EtOAc}$ (400мл) і  $\text{H}_2\text{O}$ (200мл), суміш нейтралізують водним бікарбонатом натрію і водний шар екстрагують  $\text{EtOAc}$ (2x). Об'єднані органічні шари об'єднують, промивають насиченим сольовим розчином, висушують над  $\text{MgSO}_4$  та упарюють за пониженого тиску, одержуючи коричневу тверду речовину. Її суспендують в 2N водному  $\text{NaOH}$ (300мл), додають діоксан(100мл) і суміш нагрівають до  $90^\circ\text{C}$  при інтенсивному перемішуванні! протягом 2 хвил. При охолодженні тверду речовину відділяють і збирають шляхом фільтрування, промивають послідовно  $\text{H}_2\text{O}$  і ацетоном, та висушують у вакуумі при  $60^\circ\text{C}$ , одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини(2,79г, 66%).  $R_f$  0,76( $\text{EtOAc}$ ). MS  $m/z$  366,368( $\text{MH}^+$ ).

(c) 4-Аміно-6,7-диметокси-5-йод-2-[4-(4-морфолінкарбоніл)-1,4-діазепан-1-іл]хіназолін

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 6(h) з продукту стадії(b). Зазначену в підзаголовку сполуку одержують з кількісним виходом у вигляді світло-коричневої піни.  $R_f$  0,41( $\text{EtOAc}$ ). MS  $m/z$  543( $\text{MH}^+$ ).

(d) 4-Аміно-6,7-диметокси-2-[4-(4-морфолінкарбоніл)-1,4-діазепан-1-іл]-5-(3-піридил)хіназолін

До розчину продукту стадії(c)(300мг, 0,55ммоль) в суміші  $\text{THF}$ (25мл) і  $\text{H}_2\text{O}$ (5мл) додають 3-піридилдіетил боран(485мг, 3,3ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(64мг, 0,055ммоль) і гідроксид калію(600мг, 10,7ммоль) та суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 18год в атмосфері  $\text{N}_2$ . Після охолодження реакційну суміш розподіляють між  $\text{EtOAc}$  і 2N водним  $\text{NaOH}$ , водний шар відділяють і

екстрагують двома додатковими порціями EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають насиченим сольовим розчином, висушують над  $MgSO_4$  та упарюють за пониженого тиску, одержуючи піну. Продукт очищають на силікагелі, елюючи  $CH_2Cl_2/MeOH(95/5, об/об)$ , з одержанням названої у заголовку сполуки у вигляді безбарвної піни (42мг, 15%).  $R_f$  0,10( $CH_2Cl_2/MeOH$  95/5, об/об). MS  $m/z$  494( $MH^+$ ).  $^1H$  ЯМР( $CDCl_3$ )  $\delta$  2,00(2H, м), 3,18(4H, м), 3,35(2H, м), 3,50(3H, с), 3,55(2H, м), 3,67(4H, м), 3,84(2H, м), 3,97(2H, м), 4,00(3H, с), 4,48(2H, шир. с), 6,97(1H, с), 7,45(1H, м), 7,74(1H, м), 8,68(1H, м), 8,74(1H, м). Виявлено: С, 59,85; Н, 6,42; N, 18,54;  $C_{24}H_{31}N_7O_4 \cdot 0,2 \cdot EtOAc \cdot 0,5 \cdot H_2O$  відповідає С, 59,57; Н, 6,51; N, 18,85%.

#### Приклад 8

##### 4-Аміно-6,7-диметокси-2-[4-(4-морфолінкарбоніл)-1,4-діазепан-1-іл]-5-(2-піридил)-хіназолін

Названу в заголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 5 з сполуки прикладу 7(с). Продукт очищають на силікагелі, елюючи  $CH_2Cl_2/MeOH(95/5, об/об)$ , потім перетирають з гексан/ $EtOAc$  і перекристалізують з толуолу, одержуючи названу в заголовку сполуку (19%) у вигляді безбарвної твердої речовини.  $R_f$  0,25( $CH_2Cl_2/MeOH$  95/5, об/об). MS  $m/z$  494( $MH^+$ ).  $^1H$  ЯМР( $CDCl_3$ )  $\delta$  2,00(2H, р), 3,15(4H, т), 3,30(2H, дв. д), 3,45-3,58(2H, м), 3,50(3H, с), 3,65(4H, т), 3,82(2H, т), 3,94(2H, т), 3,97(3H, с), 4,55(2H, с), 6,94(1H, с), 7,39(1H, м), 7,42(1H, д), 7,82(1H, т), 8,77(1H, д). Виявлено: С, 59,91; Н, 6,27; N, 19,23;  $C_{25}H_{31}N_7O_4 \cdot 0,5 \cdot H_2O$  відповідає С, 59,75; Н, 6,42; N, 19,50%.

#### Приклад 9

##### 4-Аміно-6,7-диметокси-5-(2-піридил)-2-(5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтирид-6-ил)хіназолін

###### (а) 4-аміно-6,7-диметокси-5-йод-2-(5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтирид-6-ил)хіназолін

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 6(г) з сполуки прикладу 7(б) та 5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридину [Shiozawa et al., Chem. Pharm. Bull, 32, 2522(1984)]. Зазначену в підзаголовку сполуку одержують з кількісним виходом у вигляді коричневої піни.  $R_f$  0,35( $CH_2Cl_2/MeOH$  0,88  $NH_3$  90/10/1, об/об). MS  $m/z$  464( $MH^+$ ).

###### (б) 4-аміно-6,7-диметокси-5-(2-піридил)-2-(5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтирид-6-ил)хіназолін

Названу в заголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 5 з продукту стадії(а). Продукт очищають на силікагелі, елюючи  $CH_2Cl_2/MeOH(98/2, об/об)$ , одержуючи названу в заголовку сполуку (30%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.  $R_f$  0,13( $CH_2Cl_2/MeOH$  95/5, об/об). MS  $m/z$  415( $MH^+$ ).  $^1H$  ЯМР( $CDCl_3$ )  $\delta$  3,08(2H, т), 3,52(3H, с), 3,97(3H, с), 4,20(2H, т), 4,67(2H, шир. с), 5,00(2H, с), 7,03(1H, с), 7,12(1H, м), 7,40(1H, м), 7,48(2H, м), 7,84(1H, подв. т), 8,40(1H, д), 8,78(1H, д). Виявлено: С, 65,17; Н, 5,27; N, 19,64;  $C_{23}H_{22}N_6O_2 \cdot 0,5H_2O$  відповідає С, 65,24; Н, 5,48; N, 19,84%.

#### Приклад 10

##### 4-Аміно-6,7-диметокси-5-(2-піримідил)-2-(5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтирид-6-ил)хіназолін

Названу в заголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 5 з сполуки прикладу 9(а) і 2-(три-н-бутилстаніл)піримідину [Sandosham et al., Tetrahedron, 50, 275(1994)]. Продукт очищають на силікагелі, елюючи  $CH_2Cl_2/MeOH(95/5, об/об)$ , потім розподіляють між 2N  $HCl$  і  $EtOAc$ , промивають водний шар  $EtOAc(3x)$ , підлугуюють 2N водним  $NaOH$  і екстрагують  $EtOAc(3x)$ . Об'єднані органічні шари висушують над  $MgSO_4$  та упарюють за пониженого тиску, одержуючи названу в заголовку сполуку (21%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.  $R_f$  0,39( $CH_2Cl_2/MeOH$  9/1, об/об). MS  $m/z$  416( $MH^+$ ).  $^1H$  ЯМР( $CDCl_3$ )  $\delta$  3,06(2H, т), 3,68(3H, с), 3,98(3H, с), 4,20(2H, т), 4,61(2H, шир. с), 5,00(2H, с), 7,06(1H, с), 7,13(1H, м), 7,38(1H, м), 7,50(1H, д), 8,43(1H, д), 8,92(2H, д). Виявлено: С, 61,99; Н, 5,08; N, 22,11;  $C_{22}H_{28}N_7O_2 \cdot 0,15 \cdot CH_2Cl_2 \cdot 0,1 \cdot EtOAc$  відповідає С, 61,98; Н, 5,10; N, 22,44%.

#### Приклад 11

##### 4-Аміно-6,7-диметокси-5-(2-піримідил)-2-(5,6,7,8-тетрагідро-1,3,6-триазанафт-6-ил)хіназолін

###### (а) 1-(т-бутилоксикарбоніл)-3-N,N-диметиламінометиліден-4-піперидон

DMF диметилацеталь (5,82мл, 0,044моль) додають до перемішаного розчину 1l-бос-4-піперидону [Ashwood et al, J. Chem. Soc, Perkin 1, 641(1995)] (8,73г, 0,044моль) в DMF (80мл) і реакційну суміш нагрівають до 80°C в атмосфері  $N_2$  протягом 18год. Після охолодження DMF вилучають за пониженого тиску і залишок розподіляють між  $EtOAc$  і  $H_2O$ . Органічний шар промивають  $H_2O$  і насиченим сольовим розчином, потім висушують над  $MgSO_4$  та упарюють, одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді твердої речовини (8,44г, 76%).  $R_f$  0,33( $CH_2Cl_2/MeOH$  0,88  $NH_3$  90/10/1, об/об). MS  $m/z$  255( $MH^+$ ).

###### (б) 6-(1-Бутилоксикарбоніл)-(5,6,7,8-тетрагідро-1,3,6-триазанафт-6-ил)хіназолін

Натрій (762мг, 0,033моль) додають до  $EtOH$  (150мл), потім формаїдин ацетат (3,45г, 0,033моль) і реакцію перемішують при кімнатній температурі в атмосфері  $N_2$  протягом 30хв. Потім додають розчин продукту стадії(а) (8,43г, 0,033моль) в  $EtOH$  (50мл) і реакцію нагрівають із зворотним холодильником протягом 18год, після чого суміш охолоджують та концентрують за пониженого тиску. Залишок розподіляють між  $EtOAc$  і  $H_2O$ . Органічний шар промивають насиченим сольовим розчином і висушують над  $MgSO_4$ . Очищають на силікагелі, елюючи  $CH_2Cl_2/MeOH(96/4, об/об)$ , з одержанням названої в підзаголовку сполуки у вигляді масла (5,09г 65%).  $R_f$  0,57( $CH_2Cl_2/MeOH$  0,88  $NH_3$  90/10/1, об/об). MS  $m/z$  236

###### (с) 5,6,7,8-Тетрагідро-1,3,6-триазанафт-6-ил гідрохлорид

$HCl$  барботують через розчин продукту стадії(б) (4,80г, 0,020моль) в суміші  $MeOH$  і ефіру (50мл, 1/1, об/об) при 0°C до насичення. Потім суміш залишають нагріватися до кімнатної температури протягом 2год, після чого утворюється осад. Його відділяють шляхом декантації супернатанту розчину, промивання ефіром (2x) і висушування у вакуумі, одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини (2,85г 81%).  $R_f$  0,13( $CH_2Cl_2/MeOH$  0,88  $NH_3$  90/10/1, об/об). MS  $m/z$  136( $MH^+$ ).

###### (д) 4-Аміно-6,7-диметокси-5-йод-2-(5,6,7,8-тетрагідро-1,3,6-триазанафт-6-ил)хіназолін

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 6(г) з продукту стадії(б) і сполуки прикладу 7(б). Зазначену в підзаголовку сполуку (65%) одержують у вигляді безбарвної твердої речовини.

R<sub>f</sub> 0,52(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub> 90/10/1, об/об). МС m/z 465(MH<sup>+</sup>).

(е) 4-Аміно-6,7-диметокси-5-(2-піримідил)-2-(5,6,7,8-тетрагідро-1,3,6-триазанафт-6-ил)хіназолін

Названу в заголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 5 з продукту стадії(d) і 2-(три-н-бутилстаніл)піримідину. Продукт очищають на силікагелі, елюючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(95/5, об/об), з одержанням названої у заголовку сполуки(15%) у вигляді безбарвної піни. R<sub>f</sub> 0,30(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1, об/об). МС m/z 417(MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>) δ 3,03(2H, т), 3,68(3H, с), 4,00(2H, м), 4,22(2H, т), 4,47(2H, шир. с), 5,00(2H, с), 6,94(1H, с), 7,07(1H, с), 7,38(1H, т), 8,55(1H, с), 8,95(2H, д), 9,00(1H, с). Виявлено: С, 56,61; Н, 4,73; N, 24,84; C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> 0,5-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> відповідає С, 56,26; Н, 4,61; N, 24,42%.

Приклад 12

4-Аміно-2-(7-аміносульфоніл-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)-6,7-диметокси-5-(2-піридил)хіназолін

(а) 4-аміно-2-хлор-6,7-диметокси-5-(2-піридил)хіназолін

До розчину сполуки прикладу 7(b)(1,0г, 2,7ммоль) в діоксані(20мл) додають 2-(три-н-бутилстаніл)піридин(1,1г, 3,0ммоль), хлорид літію(1,5г, 35ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(320мг, 0,27ммоль) та йодид міді(І)(78мг, 0,41ммоль) і реакцію нагрівають до 100°C протягом 2год. Після охолодження реакційну суміш розподіляють між 2N HCl і EtOAc, водний шар додатково екстрагують EtOAc(3х), потім підлугують 2N водним NaOH і екстрагують EtOAc(3х). Об'єднані органічні шари висушують над MgSO<sub>4</sub> та упарюють за пониженого тиску, одержуючи біло-жовту тверду речовину. Її суспендують в ефірі і фільтрують, одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.(660мг, 76%). R<sub>f</sub> 0,53(EtOAc). МС m/z 317,319(MH<sup>+</sup>).

(b) 4-Аміно-2-(7-аміносульфотл-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)-6,7-диметокси-5-(2-піридил)хіназолін

До розчину продукту стадії(a)(250мг, 0,8ммоль) в н-бутанол/DMA(3:1, об/об, 8мл) додають гідрохлорид 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонаміду(300мг, 1,2ммоль) і триетиламін(0,33мл, 2,4ммоль), реакційну суміш нагрівають до 100°C в атмосфері N<sub>2</sub> протягом 18год. Реакцію потім охолоджують, розподіляють між EtOAc і 2N водним розчином гідроксиду натрію, водний шар відділяють і екстрагують EtOAc, об'єднаний органічний шар промивають H<sub>2</sub>O, висушують над MgSO<sub>4</sub> та упарюють за пониженого тиску. Очищають на силікагелі, елюючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub>(95/5/0,5, об/об), з одержанням масла, яке розчиняють в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, і продукт висаджують гексаном, одержуючи, після фільтрування і висушування у вакуумі, названу в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини(198мг, 50%). R<sub>f</sub> 0,50(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub> 84/14/2, об/об). МС m/z 493(MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H ЯМР(D<sub>6</sub>-DMSO) δ 0,90(2H, м), 3,42(3H, с), 3,94(3H, с), 4,00(2H, м), 4,94(2H, с), 5,50(2H, шир. с), 6,94(1H, с), 7,26(2H, с), 7,32(1H, д), 7,40-7,55(2H, м), 7,55-7,68(2H, м), 7,94(1H, т), 8,71(1H, д). Виявлено: С, 58,57; Н, 5,35; N, 15,75; C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 0,4гексан 0,9-H<sub>2</sub>O відповідає С, 58,97; Н, 5,73; N, 15,64%.

Приклад 13

4-Аміно-6,7-диметокси-2-(2-ізоіндолініл)-5-(2-піридил)хіназолін

Названу в заголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 12(b) з сполуки прикладу 12(a) і гідрохлориду ізоіндоліну. Продукт очищають на силікагелі, елюючи EtOAc, потім перетирають з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і ефіром, одержуючи названу в заголовку сполуку(51%) у вигляді безбарвної піни. R<sub>f</sub> 0,42(EtOAc). МС m/z 400(MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,55(3H, с), 4,03(3H, с), 4,70(2H, с), 4,97(4H, с), 7,08(1H, с), 7,21-7,50(6H, м), 7,84(1H, т), 8,88(1H, д). Виявлено: С, 65,15; Н, 5,21; N, 15,54; C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 0,4-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0,25-ефір відповідає С, 64,83; Н, 5,42; N, 15,50%.

Приклад 14

4-Аміно-6,7-диметокси-5-(2-піридил)-2-(5,6,7,8-тетрагідро-1,3,6-триазанафт-6-ил)хіназолін

Названу в заголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 12(b) з сполуки прикладу 12(a) і сполуки прикладу 11(c). Продукт очищають на силікагелі, елюючи EtOAc/MeOH(95/5, об/об), потім перетирають з ефіром, одержуючи названу в заголовку сполуку(35%) у вигляді безбарвної твердої речовини. R<sub>f</sub> 0,18(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub> 90/10/1, об/об). МС m/z 416(MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,03(2H, т), 3,52(3H, с), 4,00(3H, с), 4,20(2H, т), 4,74(2H, с), 5,00(2H, с), 7,03(1H, с), 7,40(1H, м), 7,45(1H, д), 7,84(1H, т), 8,55(1H, с), 8,78(1H, д), 9,00(1H, с). Виявлено: С, 60,94; Н, 5,13; N, 21,93; C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> 0,3-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> відповідає С, 60,74; Н, 4,94; N, 22,24%.

Приклад 15

4-Аміно-6,7-диметокси-2-(7-метансульфонамідо-2,3,4,5-тетрагідро-1H,3-бензазепін-3-іл)-5-(2-піридил)хіназолін

(а) 3-т-Бутилоксикарбоніл-7-нітро-2,3,4,5-тетрагідро-1H,3-бензазепін

До розчину 7-нітро-2,3,4,5-тетрагідро-1H,3-бензазепіну [Pecherer et al., J. Heterocyclic Chem. 8, 779(1971)](1,92г, 0,01моль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40мл) при 0°C додають краплями розчин ди-(т-бутил)дикарбонату в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і реакцію залишають перемішуватись при кімнатній температурі протягом 18год. Реакційну суміш упарюють за пониженого тиску, одержуючи масло, яке примішують в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промивають водним розчином карбонату натрію(3х), 1N HCl(3х) і насиченим сольовим розчином(2х). Органічний шар відділяють, висушують над MgSO<sub>4</sub> та упарюють, одержуючи масло. Перетирають з гексаном, одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини(2,33г, 80%). R<sub>f</sub> 0,8(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5, об/об). Т. пл. 106-108°C.

(b) 7-Аміно-3-т-бутилоксикарбоніл-2,3,4,5-тетрагідро-1H,3-бензазепін

Розчин продукту стадії(a)(2,1г, 7,2ммоль) в суміші EtOAc(20мл) і MeOH(20мл) гідрогенують над паладієм на вугіллі(5% ваг/ваг, 100мг) при 345кПа(50р.s.i.) і кімнатній температурі протягом 3год. Після фільтрування фільтрат упарюють за пониженого тиску, одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді масла(2,0г, кількісно). R<sub>f</sub> 0,7(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1, об/об). Виявлено: С, 68,96; Н, 8,63; N, 10,33;

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> відповідає С, 68,67; Н, 8,45; N, 10,68%.

(с) 3-т-Бутилоксикарбоніл-7-метансульфонамідо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н, 3-бензазепін

Метансульфонілхлорид(0,56мл, 7,3ммоль) додають краплями до розчину продукту стадії(б)(1,9г, 7,2ммоль) у піридині(40мл) при 0°С і одержаний оранжевий розчин залишають перемішуватись протягом 18год. Реакцію упарюють за пониженого тиску, одержуючи масло, яке розчиняють в СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub> і екстрагують послідовно водним розчином бікарбонату натрію(3х) і насиченим сольовим розчином(3х). Органічний шар відділяють, висушують над MgSO<sub>4</sub> та упарюють за пониженого тиску, одержуючи масло. Продукт очищають на силікагелі, елюючи СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub>/МеОН(95/5, об/об), потім перетирають з ефіром, одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини(1,2г, 49%). R<sub>f</sub> 0,5(СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub>/МеОН 95/5, об/об). Т. пл. 153 - 154°С.

(d) Гідрохлорид 7-метансульфонамідо -2,3,4,5-тетрагідро-1Н,3-бензазепіну

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують з продукту стадії(d) відповідно до способу прикладу 11(с). Назначену в підзаголовку сполуку(71%) одержують у вигляді безбарвної твердої речовини. R<sub>f</sub> 0,25(СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub>/МеОН/0,88 NH<sub>3</sub> 84/14/2, об/об).

(е) 4-Аміно-6,7-диметокси-2-(7-метансульфонамідо-2,3,4,5-тетрагідро-1Н,3-бензазепін-3-іл)-5-(2-піридил)хіназолін

Названу в заголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 12(б) з продукту стадії(d) і сполуки прикладу 12(а). Продукт очищають на силікагелі, елюючи СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub>/МеОН/0,88 NH<sub>3</sub>(97/3/0,5, об/об) одержуючи названу в заголовку сполуку(40%) у вигляді безбарвної твердої речовини. R<sub>f</sub> 0,31(ЕtОAc/МеОН 95/5, об/об). МС m/z 521(МН<sup>+</sup>). <sup>1</sup>Н ЯМР(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,90(4Н, шир. м), 3,00(3Н, с), 3,53(3Н, с), 4,00(7Н, шир. м), 4,65(2Н, шир. с), 6,68(1Н, шир. с), 6,96(2Н, с), 7,03(1Н, с), 7,10(1Н, м), 7,42(1Н, м), 7,48(1Н, м), 7,95(1Н, т), 8,80(1Н, д). Виявлено: С, 56,65; Н, 5,26; N, 14,66; C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 0,5-СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub> відповідає С, 56,53; Н, 5,19; N, 14,93%.

Приклад 16

4-Аміно-6,7-диметокси-2-[7-(4-морфолінсульфонамідо)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл]-5-(2-піридил)хіназолін

(а) 7-(4-морфолінсульфонамідо)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

До розчину 2-трифторацетил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонілхлориду [Blank et al, J. Med. Chem., 23, 837(1980)] (1,0г, 3,3ммоль) в THF(40мл) додають морфолін(0,74мл, 8,5ммоль) і відразу одержують тонкий білий осад. Через 5хвиль додають розчин карбонату натрію(1,7г, 16,5ммоль) в Н<sub>2</sub>О(20мл), потім суміш МеОН і Н<sub>2</sub>О(20мл, 1/1, об/об). Одержаний прозорий розчин перемішують протягом 18год при кімнатній температурі, після чого реакцію розподіляють між ЕtОAc і 2N водним NaOH, водний шар відділяють і екстрагують ЕtОAc(8х). Об'єднані органічні шари промивають насиченим сольовим розчином, висушують над MgSO<sub>4</sub> та упарюють, одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини(650мг, 70%). R<sub>f</sub> 0,50(СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub>/МеОН/0,88 NH<sub>3</sub> 90/10/1, об/об). МС m/z 283(МН<sup>+</sup>).

(б) 4-Аміно-6,7-диметокси-2-[7-(4-морфолінсульфонамідо)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл]-5-(2-піридил)хіназолін

Названу в заголовку сполуку(40%) одержують у спосіб прикладу 12(б) з продукту стадії(а) і сполуки прикладу 12(а). МС m/z 563(МН<sup>+</sup>). <sup>1</sup>Н ЯМР(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,00(6Н, м), 3,53(3Н, с), 3,73(4Н, м), 3,98(3Н, с), 4,12(2Н, т), 4,70(2Н, шир. с), 5,07(2Н, с), 7,05(1Н, с), 7,32(1Н, д), 7,40(1Н, м), 7,48(1Н, д), 7,53(1Н, д), 7,60(1Н, с), 7,84(1Н, т), 8,78(1Н, д).

Приклад 17

4-Аміно-6,7-диметокси-2-(2-метил-5,6,7,8-тетрагідро-1,3,6-триазанафт-6-ил)-5-(2-піридил)хіназолін

(а) 6-(т-бутилоксикарбоніл)-2-метил-(5,6,7,8-тетрагідро-1,3,6- триазанафталін

Розчин етоксиду натрію в ЕtОН одержують шляхом додання натрію(690мг, 30,0ммоль) до ЕtОН(75мл) і обробляють сполукою прикладу 11(а)(7,62г, 30,0ммоль) та гідрохлоридом ацетаміду(3,12г, 33,0ммоль). Реакцію нагрівають із зворотним холодильником протягом 18год, після чого її розподіляють між ЕtОAc і водним бікарбонатом натрію. Органічний шар відділяють, висушують над MgSO<sub>4</sub> та упарюють за пониженого тиску, одержуючи масло. Продукт очищають на силікагелі, елюючи ЕtОAc/МеОН (98/2, об/об), з одержанням названої в підзаголовку сполуки у вигляді кристалічної твердої речовини(6,47г, 87%). R<sub>f</sub> 0,31(ЕtОAc/МеОН 95/5, об/об). <sup>1</sup>Н ЯМР(COCl<sub>3</sub>) δ: 1,48(9Н, с), 2,68(3Н, с), 2,92(2Н, м), 3,73(2Н, м), 4,57(2Н, с), 8,38(1Н, с).

(б) Гідрохлорид 2-метил-5,6,7,8-тетрагідро-1,3,6-триазанафталіну

Названу в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 11(с) з продукту стадії(а). Продукт розподіляють між ЕtОAc і 2N водним NaOH та водний шар екстрагують кілька разів ЕtОAc. Об'єднані органічні шари висушують над MgSO<sub>4</sub> та упарюють за пониженого тиску, одержуючи названу в підзаголовку сполуку(7%) у вигляді жовтого масла, яке кристалізується при стоянні. <sup>1</sup>Н ЯМР(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,70(3Н, с), 2,90(2Н, т), 3,25(2Н, т), 4,00(2Н, с), 8,38(1Н, с).

(с) 4-Аміно-6,7-диметокси-2-(2-метил-5,6,7,8-тетрагідро-1,3,6-триазанафт-6-ил)-5-(2-піридил)хіназолін

Названу в заголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 12(б) з продукту стадії(б) і сполуки прикладу 12(а). Продукт очищають на силікагелі, елюючи СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub>/МеОН(94/6, об/об), з одержанням названої у заголовку сполуки(32%) у вигляді безбарвної піни. R<sub>f</sub> 0,33(СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub>/МеОН/0,88 NH<sub>3</sub> 90/10/1, об/об). МС m/z 430(МН<sup>+</sup>). <sup>1</sup>Н ЯМР(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,65(3Н, с), 2,97(2Н, м), 3,50(3Н, с), 3,98(3Н, с), 4,15(2Н, т), 4,73(2Н, шир. с), 4,93(2Н, шир. с), 7,00(1Н, с), 7,40(2Н, м), 7,82(1Н, т), 8,42(1Н, с), 8,75(1Н, а). Виявлено: С, 56,65; Н, 5,26; N, 14,66; C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> 0,3-СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub> відповідає С, 56,53; Н, 5,19; N, 14,93%.

Приклад 18

4-Аміно-6,7-диметокси-5-(2-піридил)-2-(5,6,7,8-тетрагідро-1,3,7-триазанафт-7-ил)-хіназолін

(а) 1-Тритил-3-піперидон

Тритилхлорид(13,1г, 47,10ммоль) додають до перемішуваної суспензії 3-піперидон гідрохлориду(5,79г, 42,7ммоль) і триетиламіну(14,9мл, 107ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100мл) та реакцію перемішують протягом 16год в атмосфері  $\text{N}_2$  при кімнатній температурі. Одержану суміш фільтрують і фільтрат промивають послідовно  $\text{H}_2\text{O}$  і 5% водною лимонною кислотою, висушують над  $\text{MgSO}_4$  та упарюють за пониженого тиску. Перетирають з пентаном, одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини(4,8г, 33%).  $R_f$  0,23( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /пентан 2/3, об/об).  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,05(2H, м), 2,35(2H, м), 2,45(2H, м), 2,85(2H, с), 7,06-7,55(15H, м).

(b) 4-(N,N-диметиламінометиліден)-1-тритил-3-піперидон

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 11(a) з продукту стадії(a). Кристалізують з ефіру, одержуючи названу в підзаголовку сполуку(52%) у вигляді безбарвної твердої речовини.  $R_f$  0,23( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /пентан 2/3, об/об).  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,35(2H, т), 2,87(2H, т), 2,97(2H, с), 3,13(6H, с), 7,13(3H, м), 7,24(7H, м), 7,50(6H, м).

(c) 7- тритил-5,6,7,8-тетрагідро-1,3,7-триазанафталін

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 11(b) з продукту стадії(b). Продукт очищають за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /ефір(9/1, об/об), з одержанням зазначеної в підзаголовку сполуки(51%).  $R_f$  0,33( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /ефір 85/15, об/об).  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,60(2H, т), 2,97(2H, т), 3,58(2H, с), 7,06-7,37(8H, м), 7,52(7H, м), 8,45(1H, с), 8,90(1H, с).

(d) Гідрохлорид 5,6-7-8-тетрагідро-1,3,7-триазанафталіну

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 11(c) з продукту стадії(c). Продукт кристалізують з суміші  $\text{MeOH}$ /ефір, одержуючи названу в підзаголовку сполуку(65%) у вигляді оранжевої гігроскопічної твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$ : 3,06(2H, м), 3,40(2H, м), 4,26(2H, с), 8,68(1H, с), 9,00(1H, с), 9,96(2H, шир. с).

(e) 4-Аміно-6,7-диметокси-5-(2-піридил)-2-(5,6,7,8-тетрагідро-1,3,7-триазанафт-7-ил)-хіназолін

Названу в заголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 12(b) з продукту стадії(d) і сполуки прикладу 12(a). Продукт очищають на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH(95/5, об/об), з одержанням названої у заголовку сполуки(66%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини.  $R_f$  0,20( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH 95/5, об/об).  $\text{MS } m/z$  416( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,92(2H, т), 3,52(3H, с), 4,00(3H, с), 4,18(2H, т), 4,70(2H, шир. с), 5,18(2H, шир. с), 7,05(1H, с), 7,41(1H, м), 7,43(1H, м), 7,83(1H, т), 8,50(1H, с), 8,79(1H, д), 9,02(1H, с). Виявлено: C, 61,24; H, 4,91; N, 22,35;  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2$  0,25- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  відповідає C, 61,20; H, 4,96; N, 22,46%.

Приклад 19

4-Аміно-6,7-диметокси-2-(5-метансульфонамідо-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)-5-(2-піридил)хіназолін

(a) 5-Метансульфонамідоізохінолін

Метансульфоніл хлорид(3,2мл, 42ммоль) додають до розчину 5-аміноізохіноліну(5,0г, 35ммоль) у піридині(40мл) і суміш залишають стояти протягом 72год. Реакційну суміш потім виливають у водну лимонну кислоту(10%,400мл) і екстрагують  $\text{EtOAc}$ (2 x 230мл). Органічний шар упарюють, одержуючи залишок, який очищають на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH, з одержанням зазначеної в підзаголовку сполуки у вигляді твердої речовини(3,55г, 46%).  $R_f$  0,03( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /ефір 4/1, об/об).  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$ : 3,07(3H, с), 7,68(1H, т), 7,75(1H, д), 8,03(1H, д), 8,10(1H, д), 8,54(1H, д), 9,32(1H, с), 9,79(1H, шир. с).

(b) Гідрохлорид 5-метансульфонамідо-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну

Розчин продукту стадії(a)(3,50г, 15,7ммоль) в  $\text{EtOH}$ (205мл) обробляють діоксидом платини(1,5д) і 1N  $\text{HCl}$ (15,7мл). Суміш гідрогенують при 414кПа(60p.s.i.) протягом 16год, після чого реакцію фільтрують. Фільтрат упарюють за пониженого тиску і перетирають з  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. Цей твердий залишок після фільтрування приміщують в  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1/2, об/об), суспензію фільтрують, промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3x) і фільтрат упарюють, одержуючи другий збір названої в підзаголовку сполуки(загальний вихід 3,45г, 84%).  $R_f$  0,21( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH/0,88  $\text{NH}_3$  90/10/1, об/об).  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$ : 2,96-3,10(2H, м), 3,31(3H, м), 4,21(2H, с), 7,12(1H, м), 7,26(2H, м), 9,24(1H, с), 9,61(2H, шир. с).

(c) 4-Аміно-6,7-диметокси-2-(5-метансульфонамідо-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)-5-(2-піридил)хіназолін

Названу в заголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 12(b) з продукту стадії(b) і сполуки прикладу 12(a). Продукт очищають на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH(95/5, об/об), з одержанням названої у заголовку сполуки(80%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини.  $R_f$  0,21( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH 95/5, об/об).  $\text{MS } m/z$  507( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,80(2H, т), 3,02(3H, с), 3,53(3H, с), 4,00(3H, с), 4,12(2H, т), 4,67(2H, шир. с), 4,97(2H, с), 6,15(1H, с), 7,03(1H, с), 7,10(1H, д), 7,21(1H, д), 7,32(1H, д), 7,42(1H, м), 7,46(1H, д), 7,84(1H, т), 8,79(1H, д). Виявлено: C, 55,09; H, 4,90; N, 14,94  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$  0,56- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  відповідає C, 55,38; H, 4,93; N, 15,16%.

Приклад 20

4-Аміно-6,7-диметокси-2-[7-(1-піперазинсульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл]-5-(2-піридил)хіназолін

(a) 7-(4-т-Бутилоксикарбоніл-1-піперазинсульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 16(a) з 1-т-бутилоксикарбонілпіперазину і 2-трифтороацетил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонілхлориду. Продукт очищають на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH(93/7, об/об), з одержанням названої в підзаголовку сполуки(35%) у вигляді безбарвної твердої речовини.  $R_f$  0,56( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH 9/1, об/об).  $\text{MS } m/z$  382( $\text{MH}^+$ ).

(b) 4-Аміно-6,7-диметокси-2-[7-(4-т-бутилоксикарбоніл-1-піперазинсульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл]-5-(2-піридил)хіназолін

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 12(b) з продукту стадії(a) і сполуки прикладу 12(a). Продукт очищають на силікагелі, елююючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (96/4, об/об), з одержанням названої в підзаголовку сполуки(69%) у вигляді безбарвної твердої речовини.  $R_f$  0,25( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  96/4, об/об).

Тригідрохлорид 4-аміно-6,7-диметокси-2-[7-(1-піперазинсульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл]-5-(2-піридил)хіназоліну

Названу в заголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 11(c). Продукт перетирають з  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , одержуючи названу в заголовку сполуку(58%) у вигляді безбарвної твердої речовини. МС  $m/z$  562( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  3,03-3,25(1H, m), 3,50(3H, c), 4,00(3H, c), 4,12(2H, t), 5,17(2H, шир. c), 5,58(1H, шир. c), 7,52-7,68(5H, m), 7,94(1H, c), 8,07(1H, t), 8,62(1H, шир. c), 8,80(1H, d) 9,20(2H, шир. c), 12,72(1H, шир. c). Виявлено: C, 46,88; H, 5,61; N, 13,68;  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_4\text{S} \cdot 3\text{-HCl} \cdot 2,5\text{-H}_2\text{O}$  відповідає C, 46,96; H, 5,48; N, 13,69%.

Приклад 21

4-Аміно-2-[5-(N,N-діетиламінометил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл]-6,7-диметокси-5-(2-піридил)хіназолін

(a) 5-(Трифлорметансульфонато)ізохінолін

Піридин(8,35мл, 0,10моль) додають до розчину 5-гідроксіізохіноліну(5,0г, 0,034моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , цей розчин охолоджують до  $-40^\circ\text{C}$  і додають краплями трифлорметансульфоновий ангідрид(8,47мл, 0,052моль). Реакцію залишають нагріватися до кімнатної температури і перемішують протягом 18год, після чого додають  $\text{H}_2\text{O}$ . Органічний шар відділяють, промивають насиченим сольовим розчином, висушують над  $\text{MgSO}_4$  та упарюють за пониженого тиску. Продукт очищають на силікагелі, елююючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98/2, об/об), одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді твердої речовини(6,93г, 73%).  $R_f$  0,70( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/1, об/об).

(b) 5-(N,N-діетилкарбоксамідо)ізохінолін

До розчину продукту стадії(a)(500мг, 1,8ммоль) в DMF(4мл) додають ацетат паладію(12мг, 0,054ммоль), трифенілфосфін(28мг, 0,11ммоль) і діетиламін(3,7мл, 36ммоль), та реакцію нагрівають при  $60^\circ\text{C}$  в атмосфері CO протягом 20год. Після охолодження реакційну суміш розбавляють насиченим сольовим розчином і екстрагують  $\text{EtOAc}$ (3x). Об'єднані органічні екстракти висушують над  $\text{MgSO}_4$  та упарюють за пониженого тиску. Продукт очищають на силікагелі, елююючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (97/3, об/об), одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді твердої речовини(220мг, 53%).  $R_f$  0,45( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/1, об/об). МС  $m/z$  229( $\text{MH}^+$ ).

(c) 5-(N,N-Діетилкарбоксамідо)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 19(b) з продукту стадії(b). Неочищений продукт розподіляють між  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і водним розчином бікарбонату натрію та водний шар екстрагують додатковими порціями  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Об'єднані органічні екстракти висушують над  $\text{MgSO}_4$  і упарюють за пониженого тиску. Продукт очищають на силікагелі, елююючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 0,88  $\text{NH}_3$ (90/10/1, об/об), одержуючи названу в підзаголовку сполуку(66%) у вигляді масла.  $R_f$  0,09  $\text{NH}_3$  90/10/1, об/об). МС  $m/z$  233( $\text{MH}^+$ ).

(d) 5-(N,N-діетиламінометил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

Розчин борану в THF(1M, 18мл, 18,0ммоль) додають краплями до розчину продукту стадії(c)(1,39г, 6,0ммоль) в THF(20мл). Реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 18год в атмосфері  $\text{N}_2$ , після чого реакційну суміш охолоджують, додають до суміші 2N  $\text{HCl}/\text{MeOH}$ (1/1, об/об, 100мл) і перемішують протягом 2год.  $\text{MeOH}$  вилучають за пониженого тиску, реакційну суміш підлугують до pH 10 і екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3x). Об'єднані органічні шари висушують над  $\text{MgSO}_4$  та упарюють за пониженого тиску, одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді масла(840мг, 64%). МС  $m/z$  219( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,05(6H, t), 2,40(1H, шир. c), 2,52(4H, q), 2,89(2H, t), 3,20(2H, t), 3,47(2H, c), 4,06(2H, c), 6,90(1H, d), 7,09(1H, t), 7,20(1H, d).

(e) 4-аміно-2-[5-(N,N-діетиламінометил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл]-6,7-диметокси-5-(2-піридил)хіназолін

Названу в заголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 12(b) з продукту стадії(d) і сполуки прикладу 12(a). Продукт очищають на силікагелі, елююючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 0,88  $\text{NH}_3$ (90/10/1, об/об), одержуючи названу в заголовку сполуку(30%) у вигляді безбарвної піни. МС  $m/z$  499( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,05(6H, t), 2,53(4H, q), 3,00(2H, t), 3,50(3H, c), 3,53(2H, c), 4,00(3H, c), 4,08(2H, t), 4,73(2H, шир. c), 4,98(2H, c), 7,0-7,3(4H, m), 7,40(2H, m), 7,82(1H, t), 8,77(1H, d). Виявлено: C, 68,36; H, 6,71; N, 15,96;  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0,2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  відповідає C, 68,01; H, 6,72; N, 16,30%.

Приклад 22

4-Аміно-6,7-диметокси-2-(5-метансульфонамідо)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл]-5-(2-піримідил)хінолін  
(a) 2-ацетил-(5-метансульфонамідо)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

До розчину сполуки прикладу 19(b)(2,87г, 10,9ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $0^\circ\text{C}$  додають оцтовий ангідрид(1,2мл, 13,1ммоль) і триетиламін(3,4мл, 24,0ммоль), реакцію перемішують при кімнатній температурі протягом 16год, після чого реакційну суміш розподіляють між  $\text{EtOAc}$  і водним розчином бікарбонату натрію, водну фазу екстрагують додатковими порціями  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані органічні екстракти висушують над  $\text{MgSO}_4$  та упарюють, одержуючи масло. Його розчиняють в  $\text{MeOH}$ (15мл) і обробляють водним розчином карбонату натрію(7%, ваг/ваг, 15мл), суміш перемішують протягом 16год при кімнатній температурі, після чого  $\text{MeOH}$  вилучають за пониженого тиску, pH доводять до pH 8 2N водним розчином  $\text{HCl}$  і продукт екстрагують  $\text{EtOAc}$ (2x). Об'єднані органічні екстракти висушують над  $\text{MgSO}_4$  та упарюють, одержуючи масло, яке очищають на силікагелі, елююючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5, об/об), одержуючи продукт у вигляді масла(2,0г, 68%).  $R_f$  0,20( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/5, об/об). МС  $m/z$  269( $\text{MH}^+$ ).



(b) 3,4-Диметокси-2-йод-6-[1-(5-метансульфонамідо-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)етиліденаміно]бензонітрил

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 1(f) з продукту стадії(a) і сполуки прикладу 1(e). Продукт очищають на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98/2, об/об), одержуючи названу в підзаголовку сполуку(93%) у вигляді безбарвної піни.  $R_f$  0,30( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5, об/об). МС  $m/z$  555( $\text{MH}^+$ ).

(c) 3,4-Диметокси-6-[1-(5-метансульфонамідо-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)етиліденаміно]-2-(2-піримідил)бензонітрил

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 5 з продукту стадії(b) і 2-(три-н-бутилстаніл)піримідину. Продукт очищають на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (96/4, об/об), одержуючи названу в підзаголовку сполуку(32%) у вигляді піни.  $R_f$  0,11( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5, об/об). МС  $m/z$  507( $\text{MH}^+$ ).

(d) 4-Аміно-6,7-диметокси-2-(5-метансульфонамідо-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)-5-(2-піримідил)хінолін

Розчин хлориду цинку в THF(0,5М, 10,6мл, 5,3ммоль) додають до розчину продукту стадії(c)(180мг, 0,36ммоль) в THF(5мл) і реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 70год, після чого додають додаткову порцію хлориду цинку в THF(0,5М, 3,5мл) і нагрівання продовжують із зворотним холодильником протягом додаткових 7год. Після охолодження реакційну суміш розподіляють між  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і розчином EDTA в 2N водному NaOH. Органічний шар промивають насиченим сольовим розчином і висушують над  $\text{MgSO}_4$ . Продукт очищають на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88 \text{ NH}_3$ (90/10/1, об/об), одержуючи названу в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини(38мг, 21%).  $R_f$  0,28( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88 \text{ NH}_3$  90/10/1, об/об), МС  $m/z$  507( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{COCl}_2$ )  $\delta$ : 2,83(2H, м), 3,00(3H, с), 3,64(3H, с), 3,96(5H, м), 4,46(2H, шир. с), 4,77(2H, с), 6,07(1H, с), 7,0-7,2(1H, шир. с), 7,06(1H, с), 7,15(1H, т), 7,22(1H, д), 7,43(1H, т), 7,50(1H, шир. с), 8,96(2H, д).

Приклад 23

4-Аміно-6-етокси-2-(5-метансульфонамідо-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)-7-метокси-5-(2-піридил)хінолін

(a) 3-гідрокси-2-йод-4-метокси-6-нітробензонітрил

До розчину сполуки прикладу 1(d)(10,0г, 30ммоль) в колідині(100мл) додають йодид літію(4,0г, 30ммоль) і реакцію перемішують при кімнатній температурі протягом 18год, що супроводжується нагріванням при 100°C протягом 1,5год. Після охолодження реакційну суміш розподіляють між 2N водним NaOH і EtOAc, шари поділяють і продукт екстрагують 3 додатковими промиваннями EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають 2N HCl(2х), висушують над  $\text{MgSO}_4$  та упарюють за пониженого тиску. Неочищений продукт очищають на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (97/3, об/об), одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини(6,96г, 73%).  $R_f$  0,16(95/5, об/об). МС  $m/z$  338( $\text{MNH}_4^+$ ).

(b) 3-Етокси-2-йод-4-метокси-6-нітробензонітрил

До розчину продукту стадії(a)(6,95г, 21,7ммоль) і бромоетану(1,78мл, 23,8ммоль) в DMF(70мл) додають карбонат калію(4,49г, 32,5ммоль) і реакцію нагрівають до 60°C протягом 18год. Після охолодження реакційну суміш розподіляють між 2N водною HCl і EtOAc. Органічний шар відділяють, промивають  $\text{H}_2\text{O}$ , висушують над  $\text{MgSO}_4$  та упарюють. Неочищений продукт очищають на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (97/3, об/об), одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини(2,94г, 39%).  $R_f$  0,68( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5, об/об). МС  $m/z$  366( $\text{MNH}_4^+$ ).

(c) 6-Аміно-3-етокси-2-йод-4-метоксибензонітрил

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 1(e) з продукту стадії(b). Продукт очищають на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98/2, об/об), одержуючи названу в підзаголовку сполуку(72%) у вигляді безбарвної твердої речовини.  $R_f$  0,11( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5, об/об). МС  $m/z$  336( $\text{MNH}_4^+$ ).

(d) 3-Етокси-2-йод-6-[1-(5-метансульфонамідо-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)етиліденаміно]-4-метоксибензонітрил

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 1(f) з продукту стадії(c) і сполуки прикладу 22(a). Продукт очищають на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98/2, об/об), одержуючи названу в підзаголовку сполуку(53%) у вигляді безбарвної піни.  $R_f$  0,14( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5, об/об). МС  $m/z$  569( $\text{MH}^+$ ).

(e) 3-Етокси-6-[1-(5-метансульфонамідо-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)етиліденаміно]-4-метокси-2-(2-піридил)бензонітрил

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 5 з продукту стадії(d) і 2-(три-н-бутилстаніл)піридину. Продукт очищають на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (94/6, об/об), одержуючи названу в підзаголовку сполуку(54%) у вигляді піни.  $R_f$  0,14( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5, об/об). МС  $m/z$  520( $\text{MH}^+$ ).

(f) 4-Аміно-6-етокси-2-(5-метансульфонамідо-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)-7-метокси-5-(2-тридил)хтолін

Розчин продукту стадії(e)(1,14г, 2,19ммоль) в THF(10мл) охолоджують до -78°C і обробляють розчином діізопропіламіду літію в циклогексані(1,5М, 4,4мл, 6,6ммоль). Реакцію потім залишають нагріватися до кімнатної температури протягом 1год, розподіляють між EtOAc і  $\text{H}_2\text{O}$ , та водний шар екстрагують 3 додатковими порціями EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають насиченим сольовим розчином, висушують над  $\text{MgSO}_4$  та упарюють за пониженого тиску. Очищають на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88 \text{ NH}_3$ (93/7/1, об/об), потім перетирають з ефіром, одержуючи названу в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни(510мг, 45%).  $R_f$  0,23( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88 \text{ NH}_3$  90/10/1, об/об). МС  $m/z$  520( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,92(3H, т), 2,84(2H, м), 3,00(3H, с), 3,82(4H, м), 3,98(3H, с), 4,22(2H, q), 4,77(2H, с), 5,93(1H,

с), 7,07(1Н, м), 7,17(1Н, т), 7,20-7,35(2Н, м), 7,40(1Н, т), 7,50(1Н, д), 7,81(1Н, т), 7,46(1Н, д), 8,77(1Н, д). Виявлено: С, 60,32; Н 5,66; N, 12,60 C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S O<sub>25</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> відповідає С, 60,51; Н, 5,50; N, 12,95%.

#### Приклад 24

4-Аміно-6,7-диметокси-5-(2-піридил)-2-(5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтирид-6-ил)хінолін

(а) 6-Ацетил-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин

До розчину 5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин(4,9г, 36,5ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при 0°C додають краплями триетиламін(6,1мл, 43,8ммоль) і ацетилхлорид(3,11мл, 43,8ммоль), і реакцію залишають нагріватися до кімнатної температури та перемішують протягом ще 18год. Реакційну суміш розподіляють між H<sub>2</sub>O і CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, шари відділяють і водний шар екстрагують ще двічі CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Об'єднані органічні шари висушують над MgSO<sub>4</sub> та упарюють за пониженого тиску, одержуючи залишок, який очищають на силікагелі, елюючи EtOAc/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub>(95/5/1, об/об). Одержують означену в підзаголовку сполуку(58%) у вигляді масла. R<sub>f</sub> 0,60(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub> 84/14/2, об/об). <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,15(3Н, с), 3,04(2Н, м), 3,75 і 3,90(2Н,2хм), 4,60 і 4,70(2Н,2хс), 7,10(1Н, м), 7,42(1Н, м), 8,42(1Н, м).

(b) 3,4-Диметокси-2-йод-6-[1-(5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтирид-6-ил)етиліденаміно]бензонітрил

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 1(f) з продукту стадії(а) і сполуки прикладу 1(e). Продукт очищають на силікагелі, елюючи EtOAc/MeOH(95/5, об/об), одержуючи названу в підзаголовку сполуку(80%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. R<sub>f</sub> 0,58(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub> 92/7/1, об/об). МС m/z 463(MH<sup>+</sup>).

(с) 3,4-Диметокси-2-(2-піридил)-6-[1-(5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтирид-6-ил)етиліденаміно]бензонітрил

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 5 з продукту стадії(b) і 2-(три-н-бутилстаніл)піридину. Продукт очищають на силікагелі, елюючи EtOAc/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub>(95/5/1, об/об), одержуючи названу в підзаголовку сполуку(51%) у вигляді піни. R<sub>f</sub> 0,26(EtOAc/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub> 90/10/1, об/об). МС m/z 414(MH<sup>+</sup>).

(d) 4-Аміно-6,7-диметокси-5-(2-піридил)-2-(5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтирид-6-ил)хінолін

Названу в заголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 23(f) з продукту стадії(c). Продукт очищають на силікагелі, елюючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub>(96/3,5/0,5, об/об), потім перетирають з ефіром, одержуючи названу в заголовку сполуку(22%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. R<sub>f</sub> 0,31(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub> 92/7/1, об/об). МС m/z 414(MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,13(2Н, м), 3,52(3Н, с), 3,82(2Н, шир. с), 3,98(5Н, м), 4,83(2Н, с), 5,98(1Н, с), 7,13(1Н, м), 7,22(1Н, шир. с), 7,38(1Н, м), 7,48(1Н, д), 7,53(1Н, м), 7,80(1Н, м), 8,43(1Н, д), 8,76(1Н, д). Виявлено: С, 67,74; Н, 6,26; N, 15,43 C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S 0,4-ефір 0,6·H<sub>2</sub>O відповідає С, 67,86; Н, 6,07; N, 15,33%.

#### Приклад 25

4-Аміно-6,7-диметокси-5-(2-піримідил)-2-(5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтирид-6-ил)хінолін

(а) 3-4-Диметокси-2-піримідил-6-[1-(5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтирид-6-ил)етиліденаміно]бензонітрил

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 5 з продукту прикладу 24(b) і 2-(три-н-бутилстаніл)піримідину. Продукт очищають на силікагелі, елюючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(98/2, об/об), одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді піни(75%). R<sub>f</sub> 0,21(ефір). МС m/z 415(MH<sup>+</sup>).

(b) 4-Аміно-6,7-диметокси-5-(2-піримідил)-2-(5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтирид-6-ил)хінолін

Порошок гідроксиду калію(72мг, 1,29ммоль) додають до розчину продукту стадії(а)(530мг, 1,28ммоль) в DMSO(5мл). Реакційну суміш нагрівають до 95°C протягом 45хвил. Після охолодження реакційну суміш виливають в лимонну кислоту і підлговують 2N водним NaOH. Продукт потім екстрагують EtOAc(х4). Об'єднані органічні шари промивають H<sub>2</sub>O, насиченим сольовим розчином і висушують над MgSO<sub>4</sub>. Продукт очищають на силікагелі, елюючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub>(96/3,5/0,5, об/об). Продукт перетирають з ефіром, одержуючи названу в заголовку сполуку у вигляді оранжевої твердої речовини(91мг, 17%). R<sub>f</sub> 0,11 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(95/5 об/об). МС m/z 415(MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,10(2Н, т), 3,69(3Н, с), 3,79(2Н, с), 4,00(2Н, м), 4,05(3Н, с), 4,82(2Н, с), 6,01(1Н, с), 7,05(1Н, м), 7,40(1Н, т), 7,50(1Н, м), 8,40(1Н, м), 8,90(2Н, м).

#### Приклад 26

4-Аміно-7-метокси-2-[4-(4-морфолінкарбоніл)-1,4-діазепан-1-іл]-5-(2-піридил)-6-(2,2,2-трифторетокси)хінолін

(а) Метиллий ефір 3-гідрокси-4-метоксибензойної кислоти

До суспензії 3-гідрокси-метоксибензойної кислоти(33,63г, 0,2моль) в MeOH(500мл) додають концентровану сірчану кислоту(25мл) і реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 2год. Після охолодження реакційну суміш концентрують за пониженого тиску до 100мл і залишок екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають послідовно H<sub>2</sub>O(х2), насиченим водним бікарбонатом натрію і насиченим сольовим розчином, висушують над MgSO<sub>4</sub> і упарюють за пониженого тиску, одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді безбарвних кристалів(33,0г, 91%). R<sub>f</sub> 0,59(EtOAc). МС m/z 183(MH<sup>+</sup>).

(b) 2,2,2-Трифторетилтрифторметансульфонат

До розчину трифторметансульфонового ангідриду(80,4г, 0,3моль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50мл) додають краплями суміш 2,2,2-трифторетанолу(28,0г, 0,28моль) і триетиламіну(29,3г, 0,29моль) при -40°C протягом 45 хвил. Після додання реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури, промивають послідовно H<sub>2</sub>O і насиченим водним бікарбонатом натрію і потім висушують над MgSO<sub>4</sub>. Одержують названу в підзаголовку сполуку у вигляді розчину в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, який негайно використовують на наступній стадії.

Метиллий ефір 4-метокси-3-(2,2,2-трифторетокси)бензойної кислоти

До розчину продукту стадії (а) (33,0г, 0,181моль) в суміші карбонату калію(41,4г, 0,3моль) і DMF(100мл) додають розчин продукту, одержаного на стадії (b) (65,0г, 0,28моль). Реакційну суміш перемішують при

кімнатній температурі протягом 18 год, після чого реакційну суміш упарюють за пониженого тиску. Залишок розподіляють між ефіром і  $\text{H}_2\text{O}$ . Органічний шар промивають насиченим сольовим розчином, висушують над  $\text{MgSO}_4$  і упарюють за пониженого тиску. Неочищений продукт перетирають з гексаном, одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини (42,55 г, 93% з 2 стадій).  $R_f$  0,47 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $\text{MS } m/z$  265 ( $\text{MH}^+$ ).

(d) 4-Метокси-3-(2,2,2-трифторетокси)бензойна кислота

До розчину продукту стадії (c) (42,25 г, 0,16 моль) в  $\text{MeOH}$  додають 2N водний  $\text{NaOH}$  (160 мл, 0,32 моль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 год і потім при  $50^\circ\text{C}$  протягом 1 год. Після охолодження реакційну суміш упарюють за пониженого тиску. Залишок розподіляють між  $\text{EtOAc}$  і 2N  $\text{HCl}$ . Органічний шар висушують над  $\text{MgSO}_4$  до упарюють за пониженого тиску, одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини (40,4 г, 100%).  $R_f$  0,13 (гексан,  $\text{EtOAc}$  1/1, об/об).  $\text{MS } m/z$  251 ( $\text{MH}^+$ ).

(e) 4,4-Диметил-2-[4-метокси-3-(2,2,2-трифторетокси)феніл]- $\Delta^2$ оксазолін

До суспензії продукту стадії (d) (40,0 г, 0,16 моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл) і  $\text{DMF}$  (0,5 мл) додають оксалілхлорид (40,6 г, 0,32 моль) при  $0^\circ\text{C}$  протягом 15 хвил. Реакційну суміш перемішують при  $0^\circ\text{C}$  протягом 30 хвил, нагрівають до кімнатної температури протягом 1,5 год і упарюють за пониженого тиску. Залишок потім знову розчиняють в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 мл) і додають протягом 15 хвил. до розчину 2-аміно-2-метилпропанолу (17,8 г, 0,2 моль) і триетиламіну (20,2 г, 0,2 моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш потім перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвил, промивають послідовно 5% лимонною кислотою і розбавляють водним бікарбонатом натрію, висушують над  $\text{MgSO}_4$  та упарюють за пониженого тиску до об'єму 200 мл. Тіонілхлорид (21,4 г, 0,18 моль) додають краплями до розчину і одержану суміш перемішують протягом 1 год. Продукт потім екстрагують  $\text{H}_2\text{O}$ , потім 0,5N водним  $\text{NaOH}$ . Об'єднані водні фази підлугують 2N водним  $\text{NaOH}$  і продукт екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (x2). Об'єднані органічні фази висушують над  $\text{MgSO}_4$  та упарюють за пониженого тиску одержуючи порцію неочищеного продукту. Первинний органічний екстракт потім струшують з 2N водним  $\text{NaOH}$  і продукт екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (x3). Об'єднані органічні екстракти висушують над  $\text{MgSO}_4$  і упарюють за пониженого тиску. Залишок перерозчиняють в ефірному розчині  $\text{HCl}$  (150 мл), одержану білу тверду речовину фільтрують, підлугують ще раз 2N водним  $\text{NaOH}$  і екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (x3). Об'єднані органічні екстракти висушують над  $\text{MgSO}_4$  і упарюють за пониженого тиску, одержуючи другу порцію неочищеного продукту. Об'єднаний неочищений продукт очищають на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95/5, об/об), одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини (38,8 г, 80%).  $R_f$  0,54 ( $\text{EtOAc}$ ).  $\text{MS } m/z$  304 ( $\text{MH}^+$ ).

(f) 4,4-Диметил-2-[2-йод-4-метокси-3-(2,2,2-трифторетокси)феніл]- $\Delta^2$ оксазолін

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 1(b) з продукту стадії (e). Неочищений продукт очищають на силікагелі, елюючи  $\text{EtOAc}$ /гексан (60/40, об/об). Продукт потім перетирають з ефіром, одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді оранжевої твердої речовини (53%).  $R_f$  0,27 (ефір/гексан 1/3, об/об).  $\text{MS } m/z$  430 ( $\text{MH}^+$ ).

(g) 2-Йод-4-метокси-3-(2,2,2-трифторетокси)бензонітрил

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 1(c) з продукту стадії (f). Неочищений продукт перетирають зі сумішшю гексан/ефір (60/40, об/об), одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини (96%).  $R_f$  0,5 ( $\text{EtOAc}$ , гексан 1/1, об/об).  $\text{MS } m/z$  358 ( $\text{MH}^+$ ).

(b) 2-Йод-4-метокси-6-нітро-3-(2,2,2-трифторетокси)бензонітрил

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 1(d) з продукту стадії (g). Неочищену коричневу тверду речовину перетирають з ефіром, одержуючи названу в підзаголовку сполуку (72%).  $R_f$  0,25 (гексан/ $\text{EtOAc}$  2/1, об/об).  $\text{MS } m/z$  403 ( $\text{MH}^+$ ).

(i) 6-Аміно-2-йод-4-метокси-3-(2,2,2-трифторетокси)бензонітрил

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 1(e) з продукту стадії (h). Неочищений продукт промивають через основу з силікагелю, одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді оранжевої твердої речовини (70%).  $R_f$  0,74 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  0,88  $\text{NH}_3$  93/7/1, об/об).  $\text{MS } m/z$  373 ( $\text{MH}^+$ ).

(j) 2-Йод-4-метокси-6-[1-[4-(4-морфолінкарбоніл)-1,4-діазепан-1-іл]етиліденаміно]-3-(2,2,2-трифторетокси)бензонітрил

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 1(f) з продукту стадії (i) та проміжної сполуки 4. Неочищений продукт очищають на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (90,10, об/об), одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді оранжевого масла, яке перекристалізують з  $\text{EtOAc}$ , з одержанням безбарвної твердої речовини (64%).  $R_f$  0,12 ( $\text{EtOAc}$ ).  $\text{MS } m/z$  610 ( $\text{MH}^+$ ).

(k) 4-метокси-6-[1-[4-(4-морфолінкарбоніл)-1,4-діазепан-1-іл]-етиліденаміно]-2-(2-піридил)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензонітрил

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 5 з продукту стадії (j) і 2-(три-н-бутилстаніл)піридину. Неочищений продукт очищають на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (96/4, об/об), одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді жовтої піни (91%).  $R_f$  0,43 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  0,88  $\text{NH}_3$  93/7/1, об/об).  $\text{MS } m/z$  561 ( $\text{MH}^+$ ).

(l) 4-Аміно-7-метокси-2-[4-(4-морфолінкарбоніл)-1,4-діазепан-1-іл]-5-(2-піридил)-6-(2,2,2-трифторетокси)хінолін

До розчину продукту стадії (k) (0,56 г, 1 ммоль) в  $\text{THF}$  (10 мл) додають свіжоприготовлений діізопропіламід літію (4 мл, 2 ммоль) при  $-20^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш потім повільно нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 20 хвил, після чого її гасять  $\text{H}_2\text{O}$  і виливають в  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар потім промивають 2N водним  $\text{NaOH}$ , потім насиченим сольовим розчином, висушують над  $\text{MgSO}_4$  та упарюють за пониженого тиску. Неочищений продукт очищають на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  0,88

NH<sub>3</sub>(90/10/1, об/об), одержуючи названу в заголовку сполуку у вигляді коричневої піни(0,39г, 70%). R<sub>f</sub> 0,37(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub> 93/7/1, об/об). MS m/z 561(MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2,00(2H, м), 3,10(5H, м), 3,30(2H, м), 3,50-3,90(10H, м), 3,95(3H, с), 4,00(3H, с), 5,80(1H, с), 7,10(1H, шир. с), 7,39(1H, м), 7,45(1H, д), 7,80(1H, м), 8,70(1H, д). Виявлено C, 51,49; H, 5,72; N, 14,35; C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 0,33-EtOAc відповідає C, 51,69; H, 5,71; N, 14,35%.

#### Приклад 27

4-Аміно-7-метокси-5-(2-піримідиніл)-2-(5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтирид-6-ил)-6-(2,2,2-трифторетокси)хінолін

(а) 2-йод-4-метокси-6-[1-(5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтирид-6-ил)етиліденамін]-3-(2,2,2-трифторетокси)бензонітрил

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 1(f) з продукту прикладу 26(i) і сполуки прикладу 24(a). Неочищений продукт очищають на силікагелі, елююючи EtOAc/MeOH(80/20, об/об), одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді безбарвної піни(70%). R<sub>f</sub> 0,63(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub> 90/10/1, об/об). MS m/z 531(MH<sup>+</sup>).

(b) 4-Метокси-2-(2-піримідил)-6-[1-(5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтирид-6-ил)етиліденаміно]-3-(2,2,2-трифторетокси)бензонітрил

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 5 з продукту стадії(а) і 2-(три-н-бутилстаніл)піримідину. Неочищений продукт очищають на силікагелі, елююючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub>(94/6/1, об/об), одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини(49%). R<sub>f</sub> 0,29(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub> 93/7/1, об/об). MS m/z 483(MH<sup>+</sup>).

(с) 4-Аміно-7-метокси-5-(2-піримідиніл)-2-(5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтирид-6-ил)-6-(2,2,2-трифторетокси)хінолін

Названу в заголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 25(b) з продукту стадії(b). Неочищений продукт очищають на силікагелі, елююючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(95/5, об/об), одержуючи названу в заголовку сполуку у вигляді піни(8%). R<sub>f</sub> 0,07(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5, об/об). MS m/z 483(MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР(CDCI<sub>3</sub>) δ: 3,18(2H, м), 3,80(2H, шир. с), 4,00(5H, м), 4,30(2H, м), 4,90(2H, с), 6,00(1H, с), 7,10(1H, м), 7,30(1H, с), 7,40(1H, м), 7,50(1H, д), 8,40(1H, д), 8,90(2H, д).

#### Приклад 28

4-Аміно-6,7-диметокси-2-[4-(4-морфолінкарбоніл)-14-діазепан-1-іл]-5-(оксазол-2-іл)хінолін

До розчину оксазолу(276мг, 4ммоль) в THF(15мл) додають краплями н-бутиллітію(1,6М в гексані, 2,75мл, 4,4ммоль) при -78°C в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішують при -78°C протягом 20хвил, потім до реакційної суміші додають розчин хлориду цинку(1,0М в ефірі, 12мл, 12ммоль) і одержаний розчин нагрівають до кімнатної температури. Додають сполуку прикладу 1(f) (1,05г, 1,94ммоль), потім тетракіс(трифенілфосфін)паладій (200мг). Реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 3год. Потім додають додаткову порцію оксазолцинкату, одержаного як описано вище за допомогою оксазолу(552мг, 8ммоль), н-бутиллітію(1,6М в гексані, 5,5мл, 8,8ммоль), розчин хлориду цинку(1,0М в ефірі, 24мл, 24ммоль), потім тетракіс(трифенілфосфін)паладій (100мг). Реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 4год, після чого додають йодид міді (I) (100мг). Одержану суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 24год. Охолоджену реакційну суміш виливають в EtOAc і промивають водним розчином EDTA, підлугують 2N водним NaOH і відділяють органічний шар, промивають насиченим сольовим розчином, висушують над MgSO<sub>4</sub> та упарюють за пониженого тиску. Неочищений продукт очищають на силікагелі, елююючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub>(92/8/1, об/об), одержуючи названу в заголовку сполуку(87мг, 9%). R<sub>f</sub> 0,46(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub> 93/7/1, об/об). MS m/z 483(MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2,10(2H, м), 3,10(4H, м), 3,35(2H, м), 3,50-3,90(12 H, кілька піків), 3,95(2H, м), 4,00(3H, с), 4,20(1H, шир. с), 5,85(1H, с), 7,35(1H, с), 7,70(1H, м), 7,90(1H, с).

#### Приклад 29

4-Аміно-6,7-диметокси-2-(2-метил-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтирид-6-ил)-5-(2-піридил)хінолін

(а) 6-Ацетил-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин  
До розчину 2-метил-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридину [Shiozawa et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 2522, (1984)] (2,73г, 0,0184моль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30мл) і триетиламіну(5,1мл, 0,0368моль) додають ацетилхлорид(1,57мл, 0,0221моль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 24год при кімнатній температурі, після чого реакційну суміш промивають послідовно насиченим водним бікарбонатом натрію, H<sub>2</sub>O, насиченим сольовим розчином, висушують над MgSO<sub>4</sub> та упарюють за пониженого тиску, одержуючи названу в підзаголовку сполуку(3,27 г, 93%). R<sub>f</sub> 0,5(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub> 90/10/1, об/об). MS m/z 191(MH<sup>+</sup>).

(b) 3,4-Диметокси-2-йод-6-[1-(2-метил-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтирид-6-ил)етиліденаміно]бензонітрил  
Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 1(f) з продукту стадії (а) і сполуки прикладу 1(e). Неочищений продукт очищають на силікагелі, елююючи сумішшю EtOAc/гексан(96/4, об/об), одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді піни(87%). R<sub>f</sub> 0,42(EtOAc). MS m/z 477(MH<sup>+</sup>).

(с) 3,4-Диметокси-6-[1-(2-метил-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтирид-6-ил)етиліденаміно]-2-(2-піридил)бензонітрил

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 5 з сполуки стадії (b) і 2-(три-н-бутилстаніл)піридину. Неочищений продукт очищають на силікагелі, елююючи EtOAc/MeOH(97/3, об/об), одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді піни(25%). R<sub>f</sub> 0,29(EtOAc). MS m/z 428(MH<sup>+</sup>).

(d) 4-Аміно-6,7-диметокси-2-(2-метил-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтирид-6-ил)-5-(2-піридил)хінолін

Названу в заголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 26(1) з продукту стадії (с). Неочищений продукт очищають на силікагелі, елююючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub>(93/7/1, об/об), одержуючи названу в

заголовку сполуку у вигляді піни(10%).  $R_f$  0,25( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  0,88  $\text{NH}_3$  90/10/1, об/об). МС  $m/z$  233( $\text{MH}^+$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,30(2H, шир. с), 2,50(3H, с), 3,10(2H, м), 3,59(3H, с), 3,85(2H, м), 3,95-4,00(6H, м), 4,80(2H, с), 6,00(1H, с), 7,00(1H, д), 7,20(1H, с), 7,40(1H, м), 7,45(1H, м), 7,80(1H, м), 8,75(1H, м).

Приклад 30

4-Аміно-6,7-диметокси-2-(5-метокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)-5-(2-піридил)хінолін

(а) 5-Метоксіізохінолін

До розчину 5-гідроксіізохіноліну(10г, 69ммоль) в  $\text{MeOH}$ (100мл) додають розчин метоксиду натрію в метанолі(30% за вагою, 13,8мл, 72,4ммоль), потім фенілтриметиламонійхлорид(12,4г, 72,4ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год, після чого її фільтрують і фільтрат упарюють за пониженого тиску, одержуючи масло, яке розчиняють в  $\text{DMF}$ (50мл). Реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 2год, після чого реакційну суміш упарюють за пониженого тиску. Одержані масло розподіляють між  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і 1N водним  $\text{NaOH}$ . Органічний шар промивають двічі 1N водним  $\text{NaOH}$ , висушують над  $\text{MgSO}_4$  та упарюють за пониженого тиску. Неочищений продукт очищають на силікагелі, елюючи сумішшю  $\text{EtOAc}$ /гексан(1/1, об/об), одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді жовтого масла(6,11г, 56%).

$^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,05(3H, с), 7,00(1H, д), 7,55(2H, м), 8,02(1H, д), 8,55(1H, д), 9,22(1H, с).

(b) 5-Метокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

До розчину продукту стадії (а) (6,11г, 384ммоль) в  $\text{EtOH}$ (200мл) додають оксид платини(0,611г), потім концентровану  $\text{HCl}$ (3,2мл, 38,4ммоль). Реакційну суміш гідрогенують при 345кПа(50p.s.i.) при кімнатній температурі протягом 4год, після чого каталізатор відфільтровують і промивають  $\text{EtOH}$ . Фільтрат упарюють за пониженого тиску, одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини(7,27г, 95%).

$^1\text{H}$  ЯМР( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$ : 2,80(2H, м), 3,35(2H, м), 3,80(3H, с), 4,20(2H, с), 6,80(1H, д), 6,90(1H, д), 7,20(1H, т), 9,45(2H, шир. с).

(c) 2-Ацетил-5-метокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

До розчину продукту стадії (b) (6,26г, 31,4ммоль) і триетиламіну(9,6мл, 69,0ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (150мл) додають ацетилхлорид(2,7мл, 37,7ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  протягом 15хвил. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18год, після чого розчин промивають послідовно і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, висушують над  $\text{MgSO}_4$  і упарюють за пониженого тиску. Неочищений продукт очищають на силікагелі, елюючи  $\text{EtOAc}$ , одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді оранжевого масла(6,07г, 94%).  $R_f$  0,65( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  0,88  $\text{NH}_3$  90/10/1, об/об). МС  $m/z$  206( $\text{MH}^+$ ).

(d) 3,4-Диметокси-2-йод-6-[1-(5-метокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)етиліденаміно]бензонітрил

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 1(f) з продукту стадії (c) і сполуки прикладу 1(e). Неочищений продукт очищають на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді оранжевих кристалів(69%).  $R_f$  0,77( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5, об/об). МС  $m/z$  492( $\text{MH}^+$ ).

(e) 3,4-Диметокси-6-[1-(5-метокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)етиліденаміно]-2-(2-піридил)бензонітрил

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 5 з продукту стадії (d) і 2-(три-н-бутилстаніл)піридину. Неочищений продукт очищають на силікагелі, елюючи ефіром, одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини(62%).  $R_f$  0,73( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  90/10, об/об). МС  $m/z$  443( $\text{MH}^+$ ).

(f) 4-Аміно-6,7-диметокси-2-(5-метокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)-5-(2-піридил)хінолін

Названу в заголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 25(b) з продукту стадії (e). Неочищений продукт очищають на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5, об/об), одержуючи названу в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини(10%).  $R_f$  0,5( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  90/10, об/об). МС  $m/z$  443( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,90(2H, т), 3,55(3H, с), 3,75-3,90(7H, м), 4,00(3H, с), 4,79(2H, с), 5,95(1H, шир. с), 6,70(1H, д), 6,85(1H, д), 7,19(1H, т), 7,25(1H, с), 7,39(1H, т), 7,45(1H, д), 7,80(1H, т), 8,75(1H, д). Виявлено C, 68,58; H, 5,93; N, 12,66;  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$  0,2ефір 0,6 $\text{H}_2\text{O}$  відповідає C, 68,76; H, 6,29; N, 11,97%.

Приклад 31

4-аміно-6,7-диметокси-2-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)-5-(2-піримідил)хінолін

(а) 2-Ацетил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 30(c) з 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну. Неочищений продукт очищають на силікагелі, елюючи  $\text{EtOAc}$ , одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини(99%).  $R_f$  0,15( $\text{EtOAc}$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$ : 2,05(3H, с), 2,60-2,80(2H, д), 3,55(2H, м), 3,65(6H, с), 4,25(2H, д), 6,70(2H, д).

(b) 3,4-Диметокси-6-[1-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)етиліденаміно]-2-йодбензонітрил

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 1(f) з продукту стадії (a) і сполуки прикладу 1(e). Неочищений продукт очищають на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , одержуючи названу в підзаголовку сполуку(71%).  $R_f$  0,74( $\text{EtOAc}$ ). МС  $m/z$  522( $\text{MH}^+$ ).

(c) 3,4-Диметокси-6-[1-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)етиліденаміно]-2-(2-піримідил)бензонітрил

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 5 з продукту стадії (b) і 2-(три-н-бутилстаніл)піримідину. Очищають на силікагелі, одержуючи названу в підзаголовку сполуку(33%).  $R_f$  0,38( $\text{EtOAc}$ ). МС  $m/z$  474( $\text{MH}^+$ ).

(d) 4-Аміно-6,7-диметокси-2-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)-5-(2-піримідил)хінолін

Названу в заголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 26(1) з продукту стадії (c). Неочищений

продукт очищають на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88 \text{ NH}_3(95/5/0,5, \text{ об/об})$ , одержуючи названу в заголовку сполуку у вигляді піни(29%).  $R_f 0,16(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH } 95/5, \text{ об/об})$ .  $\text{MS } m/z 474(\text{MH}^+)$ .

$^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,90(2H, м), 3,70(5H, с), 3,90(9H, м), 4,00(3H, с), 4,75(2H, с), 6,65(1H, с), 6,75(1H, с), 7,20(1H, с), 7,40(1H, т), 8,95(2H, м).

Приклад 32

4-Аміно-6,7-диметокси-2-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)-5-(2-піридил)хінолін

(а) 4-Аміно-6,7-диметокси-2-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)-5-йодхінолін

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 1(г) з сполуки прикладу 31(б). Неочищений продукт очищають на силікагелі, елюючи сумішшю  $\text{EtOAc}/\text{гексан}(1/1, \text{ об/об})$ , потім  $\text{EtOAc}$ , одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини(67%).  $R_f 0,5(\text{EtOAc})$ .  $\text{MS } m/z 522(\text{MH}^+)$ .

(б) 4-Аміно-6,7-диметокси-2-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)-5-(2-піридил)хінолін

Названу в заголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 5 з продукту стадії (а) і 2-(три-н-бутилстаніл)піридину. Неочищений продукт очищають на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88 \text{ NH}_3(95/5/0,5, \text{ об/об})$ , одержуючи названу в заголовку сполуку(20%).  $R_f 0,28(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH } 95/5, \text{ об/об})$ .  $\text{MS } m/z 473(\text{MH}^+)$ .

$^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,85(2H, т), 3,50(3H, с), 3,70-3,90(10H, м), 4,00(3H, с), 4,70(2H, с), 5,95(1H, с), 6,65(1H, с), 6,70(1H, с), 7,20(1H, с), 7,35(1H, т), 7,45(1H, д), 7,80(1H, д), 8,75(1H, д).

Приклад 33

4-Аміно-6,7-диметокси-2-[2-(4-морфолін)-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтирид-6-ил]-5-(2-піридил)хіназолін

(а) 6-Бензил-3,4,5,6,7,8-гексагідро-1,6-нафтиридин-2он

До розчину 1-бензил-4-піперидону(213г, 1,13моль) в толуолі(700мл) додають піролідін(190мл, 2,25моль), реакційну суміш закривають насадкою Дина-Старка і нагрівають до  $150^\circ\text{C}$  протягом 18год. Реакційну суміш охолоджують і упарюють за пониженого тиску, потім до залишку додають п-толуолсульфонову кислоту(4,0г, 0,022моль), після чого акриламід(160г, 2,25моль). Реакційну суміш нагрівають при швидкому перемішуванні до  $90^\circ\text{C}$  протягом 1,5год і потім протягом ще 2год при  $120^\circ\text{C}$ . Охолоджену суміш потім фільтрують і одержану тверду речовину промивають ацетоном, потім ефіром. Маточні рідини об'єднують, упарюють за пониженого тиску і залишок розподіляють між  $\text{EtOAc}$  і  $\text{H}_2\text{O}$ . Органічний шар відділяють, висушують над  $\text{MgSO}_4$  та упарюють за пониженого тиску, одержуючи додаткову порцію твердої речовини. Тверду речовину об'єднують і нагрівають із зворотним холодильником з 4-толуолсульфоновою кислотою(10г, 0,056моль) у діоксані(400мл) протягом 18год. При охолодженні одержують безбарвний кристалічний продукт, який фільтрують і промивають  $\text{EtOAc}$ , одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді безбарвних кристалів(176г, 65%).  $R_f 0,1(\text{EtOAc})$ .

$^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,20(4H, А), 2,50(2H, т), 2,70(2H, с), 3,00(2H, с), 3,65(2H, с), 7,20-7,45(5H, м).

(б) 6-Бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин

До перемішаної суспензії продукту стадії (а) (30г, 0,124моль) в толуолі(400мл) додають оксихлорид фосфору(57,7мл, 0,619моль), потім тетрахлор-1,4-бензохінон(31,98г, 0,13моль). Реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 18год, після чого толуол упарюють за пониженого тиску, залишок потім підлугують 4N водним  $\text{NaOH}$  і продукт екстрагують ефіром(х3). Об'єднані органічні шари висушують над  $\text{MgSO}_4$  і упарюють за пониженого тиску. Неочищений продукт очищають на силікагелі, елюючи  $\text{EtOAc}$ , одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді твердої речовини(13,29г, 41%).  $R_f 0,8(\text{EtOAc})$ .  $\text{MS } m/z 259(\text{MH}^+)$ .

(с) 2-Хлор-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин

До перемішаного розчину продукту стадії (б) (13,28г, 0,0513моль) в толуолі(150мл) краплями додають 1-хлоретил хлорформат(5,54мл, 0,0513моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 2год. Після охолодження толуол упарюють за пониженого тиску і залишок розподіляють між  $\text{EtOAc}/\text{H}_2\text{O}$ , органічний шар промивають послідовно 1N  $\text{HCl}$  і насиченим сольовим розчином, висушують над  $\text{MgSO}_4$  і упарюють за пониженого тиску. Одержаний залишок розчиняють в  $\text{MeOH}$ (150мл) і нагрівають із зворотним холодильником протягом 3год, після чого реакційну суміш упарюють за пониженого тиску і залишок розподіляють між  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і 2N водним  $\text{NaOH}$ , продукт екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2(\times 5)$ . Об'єднані органічні шари висушують над  $\text{MgSO}_4$  та упарюють за пониженого тиску. Неочищений продукт очищають на силікагелі, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88 \text{ NH}_3(90/10/1, \text{ об/об})$ , одержуючи названу в підзаголовку сполуку(3,57г, 41%).  $R_f 0,25(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88 \text{ NH}_3 \text{ } 90/10/1, \text{ об/об})$ .  $\text{MS } m/z 169(\text{MH}^+)$ .

(д) 2-Хлор-6-дифенілметил-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин

До розчину продукту стадії (с) (1,78г, 0,01моль) і триетиламіну(2,21мл, 0,016моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20мл) додають дифенілхлорметан(2,13мл, 0,012моль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20год і упарюють за пониженого тиску. Залишок розчиняють в  $\text{DMA}$ (20мл) і нагрівають до  $100^\circ\text{C}$  протягом 18год та охолоджують, розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і промивають послідовно насиченим водним розчином бікарбонату натрію,  $\text{H}_2\text{O}$  і насиченим сольовим розчином, потім висушують над  $\text{MgSO}_4$ . Упарюють за пониженого тиску, одержуючи названу в підзаголовку сполуку у вигляді твердої речовини(1,01г, 30%).  $R_f 0,7(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88 \text{ NH}_3 \text{ } 90/10/1, \text{ об/об})$ .  $\text{MS } m/z 335(\text{MH}^+)$ .

(е) 6-Дифенілметил-2-(4-морфолін)-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин

До розчину морфоліну(0,62мл, 7,17ммоль) в  $\text{THF}$ (15мл) додають етилмагнійбромід(2,4мл, 7,17ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ , реакційну суміш перемішують протягом 1год при кімнатній температурі, після чого додають розчин продукту стадії (д) (0,8г, 2,389ммоль) в  $\text{THF}$ (15мл), потім ацетилацетонат паладію (II) (0,073г, 0,239ммоль) і трифенілфосфін(0,125г, 0,478ммоль), та реакційну суміш нагрівають до  $60^\circ\text{C}$  протягом 18год. Після

охолодження розчин розподіляють між EtOAc і насиченим водним розчином хлориду амонію. Органічний шар відділяють, промивають послідовно H<sub>2</sub>O, насиченим сольовим розчином, висушують над MgSO<sub>4</sub> і упарюють за пониженого тиску. Неочищений продукт очищають на силікагелі, елюючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(97/3, об/об), одержуючи названу в підзаголовку сполуку(0,81г, 88%). R<sub>f</sub> 0,63(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5, об/об). MS m/z 386(MH<sup>+</sup>).

(f) 2-(4-Морфолін)-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин

До розчину продукту стадії (e) (0,8г, 2,08ммоль) в MeOH, 1N HCl(10/1, об/об, 33мл) додають 20% гідроксиду паладію на вугіллі(0,2г). Реакційну суміш гідрогенують при 345кПа(50p.s.i.) і 50°C протягом 56год, після чого каталізатор відфільтровують та промивають MeOH. Одержаний розчин упарюють за пониженого тиску і залишок розподіляють між CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Продукт екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(x8), об'єднані органічні шари висушують над MgSO<sub>4</sub> і упарюють за пониженого тиску. Неочищений продукт очищають на силікагелі, елюючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub>(90/10/1, об/об), одержуючи названу в підзаголовку сполуку(0,13г, 28%). R<sub>f</sub> 0,4(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub>90/10/1, об/об). MS m/z 220(MH<sup>+</sup>).

(g) 4-Аміно-6,7-диметокси-2-[2-(4-морфолін)-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтирид-6-іл]-5-(2-піридил)хіназолін

Названу в заголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 12(b) з сполуки прикладу 12(a) і продукту стадії (f). Неочищений продукт очищають на силікагелі, елюючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(95/5, об/об), одержуючи названу в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни(29%). R<sub>f</sub> 0,37(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub> 90/10/1, об/об). MS m/z 450(MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30(2H, c), 2,50(3H, c), 3,10(2H, m), 3,90-4,1(8H, кілька піків), 4,80(2H, c), 6,00(1H, c), 7,00(1H, d), 7,24(1H, c), 7,40(2H, m), 7,45(1H, d), 7,80(1H, t), 8,75(1H, m).

Приклад 34

4-Аміно-6,7-диметокси-2-(5-метансульфонамідо-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)-5-(2-піридил)хінолін

(a) 3,4-диметокси-6-[1-(5-метансульфонамідо-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)етиліденаміно]-2-(2-піридил)бензонітрил

Зазначену в підзаголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 5 з сполуки прикладу 22(b) і 2-(три-н-бутилстаніл) піридину. Продукт очищають на силікагелі, елюючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(95/5, об/об), одержуючи названу в підзаголовку сполуку(45%) у вигляді піни. R<sub>f</sub> 0,11(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5, об/об).

(b) Гідрохлорид 4-аміно-6,7-диметокси-2-(5-метансульфонамідо-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)-5-(2-піридил)хіноліну

Названу в заголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 23(f) з продукту стадії (a). Продукт очищають на силікагелі, елюючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub>(90/10/1, об/об), потім обробляють надлишком ефірного розчину HCl, одержуючи названу в заголовку сполуку(10%) у вигляді безбарвної твердої речовини. R<sub>f</sub> 0,21(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0,88 NH<sub>3</sub> 93/7/1, об/об). MS m/z 506(MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР(d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 3,08(2H, m), 3,48(3H, c), 3,5-3,7(5H, m), 3,80(2H, m), 4,00(3H, m), 4,78(2H, c), 6,00(1H, шир. c), 6,19(1H, c), 7,20(1H, t), 7,28(2H, m), 7,60(2H, m), 7,90(1H, c), 8,01(1H, t), 8,77(1H, d), 12,04(1H, c). Виявлено C, 50,91; H, 5,46; N, 10,89; C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>C<sub>1</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S 0,8·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> H<sub>2</sub>O відповідає C, 51,26; H, 5,07; N, 11,15%.

Приклад 35

Сполуку прикладу 28 тестували в першому скринінгу, описаному вище("Скорочувальні відповіді простати людини") і виявили, що вона має значення pA<sub>2</sub>, що дорівнює 9,2.