

Настоящее изобретение относится к производным хиназолина, способам получения этих соединений, фармацевтическим композициям, содержащим их в качестве активного ингредиента, способам лечения болезней, связанных с ангиогенезом и/или повышенной сосудистой проницаемостью, к использованию указанных веществ в качестве лекарственных средств и для изготовления лекарственных средств, оказывающих антиангиогенное действие и/или уменьшающих сосудистую проницаемость у теплокровных животных, в частности, у человека.

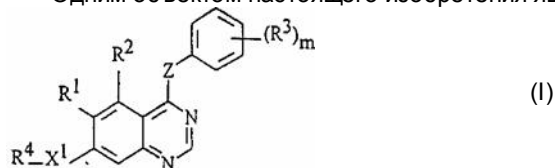
Нормальное развитие кровеносных сосудов играет важную роль в целом ряде процессов, включая развитие эмбриона, заживление ран и некоторые компоненты репродуктивной функции женщин. Нежелательный или патологический ангиогенез связывают с рядом болезней, включая диабетическую ретинопатию, псориаз, рак, ревматоидный артрит, атерому, саркому Капоши и гемангиому (Fan et al, 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31). Считается, что изменение сосудистой проницаемости имеет значение как при нормальных, так и патологических физиологических процессах (Cullinan-Bove et al, 1993, Endocrinology 133: 829-837; Senger et al, 1993, Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303-324). Идентифицировано несколько полипептидов, стимулирующих рост эндотелиальных клеток *in vitro*; к ним относятся кислотные и основные факторы роста фибробластов (aFGF & bFGF), а также фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Из-за ограниченной экспрессии рецепторов VEGF активность этого фактора роста в отличие от FGF ограничена в основном эндотелиальными клетками. Последние данные показывают, что VEGF является важным стимулятором как нормального, так и патологического ангиогенеза (Jakeman et al, 1993, Endocrinology, 133: 848-859; Kolch et al, 1995, Breast Cancer Research and Treatment, 36: 139-155) и сосудистой проницаемости (Connolly et al, 1989, J. Biol. Chem. 264: 20017-20024). Подавление активности VEGF в результате его выведения антителами позволяет ингибировать рост опухолей (Kim et al, 1993, Nature 362: 841-844).

Тирозинкиназы рецепторов (RTK) имеют важное значение для передачи биохимических сигналов через плазматическую мембрану клеток. Эти трансмембранные молекулы состоят из внеклеточного лигандсвязывающего домена, который присоединен с помощью сегмента в плазматической мембране к внутриклеточному домену тирозинкиназы. Связывание лиганда с рецептором стимулирует активность тирозинкиназы рецепторов, что, в свою очередь, вызывает фосфорилирование остатков тирозина как в рецепторе, так и в других внутриклеточных молекулах. Изменения, происходящие при фосфорилировании тирозина, иницируют сигнальную последовательность, вызывающую ряд клеточных реакций. В настоящее время идентифицировано по крайней мере девятнадцать отдельных подсемейств RTK, определяемых гомологией аминокислотных последовательностей. К одному из этих подсемейств относится *fms*-подобный рецептор тирозинкиназы, *Fit* или *Flt1*, содержащих домен киназной вставки, *KDR* (которые определяются также как *Flk-1*), и еще один *fms*-подобный рецептор тирозинкиназы *Flt4*. Установлено, что два из родственных рецепторов RTK, *Flt* и *KDR*, связывают VEGF с высокой степенью аффинности (De Vries et al, 1992, Science 255: 989-991; Terman et al, 1992, Biochem. Biophys. Res. Comm. 1992, 187: 1579-1586). Связывание VEGF с этими рецепторами, экспрессируемыми в гетерологичных клетках, связано с изменением клеточных белков и потоков кальция вследствие фосфорилирования тирозина.

Соединения, которые эффективно воздействуют на эпидермальный фактор роста (EGF) тирозинкиназы рецепторов, рассматриваются в публикации европейского патента №0566226, но в этом патенте не говорится о том, что данные соединения ингибируют действие VEGF. В публикации европейского патента №0326330 описываются фунгициды растений на основе хинолина, хиназолина и циннолина. В этом патенте указано также, что некоторые из этих фунгицидов обладают инсектицидным и акарицидным действием. Однако в нем не говорится о том, что какие-либо из описанных соединений можно использовать для лечения животных, в частности, людей. В этой публикации европейского патента, в частности, отсутствуют какие-либо упоминания, касающиеся ангиогенеза и/или повышенной сосудистой проницаемости, возникающих под действием таких факторов роста, как VEGF.

В основе настоящего изобретения лежит открытие соединений, которые ингибируют действие VEGF, что имеет важное значение для лечения заболеваний, связанных с ангиогенезом и/или повышенной сосудистой проницаемостью, таких как рак, диабет, псориаз, ревматоидный артрит, саркома Капоши и гемангиома, острая и хроническая невропатия, атерома, артериальный рестеноз, аутоиммунные заболевания, острые воспаления и глазные болезни, вызываемые пролиферацией клеток ретинальных сосудов. Соединения по настоящему изобретению эффективно воздействуют на тирозинкиназу рецепторов VEGF и оказывают незначительное воздействие на тирозинкиназу рецепторов EGF. Кроме того, соединения по настоящему изобретению гораздо более активны против тирозинкиназы рецепторов VEGF, чем против тирозинкиназы рецепторов EGF или тирозинкиназы рецепторов FGF R1. Таким образом, как показали результаты испытаний, соединения по настоящему изобретению эффективно воздействуют на тирозинкиназу рецепторов VEGF, благодаря чему их можно использовать в необходимых для ингибирования количествах, не опасаясь, что они повлияют на активность тирозинкиназы рецепторов EGF или тирозинкиназы рецепторов FGF R1.

Одним объектом настоящего изобретения являются производные хиназолина формулы I:



[в которой:

Z обозначает -O-, -NH- или -S-;

m является целым числом от 1 до 5 при условии, что когда Z обозначает -NH-, m является целым числом от 3 до 5;

R¹ обозначает водород, гидроксигруппу, галоген, нитро, трифторметил, циано, C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкилтио или -NR⁵R⁶ (где каждый из R⁵ и R⁶, которые могут иметь одинаковые или разные значения,

обозначает водород или C₁₋₃алкил);

R² обозначает водород, гидроксид, галоген, метокси, амино или нитро;

R³ обозначает гидроксид, галоген, C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алканойлокси, трифторметил, циано, амино или нитро;

X¹ обозначает -O-, -CH₂-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁷-, -NR⁸CO-, -CONR⁹-, -SO₂NR¹⁰- или -NR¹¹SO₂- (где каждый из R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ и R¹¹ обозначает водород, C₁₋₃алкил или C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкил);

R⁴ выбирают в одной из нижеуказанных семи групп, которые содержат:

1) водород, C₁₋₅алкил, C₁₋₃гидроксиалкил (предпочтительно C₂₋₅гидроксиалкил), C₁₋₅фторалкил, C₁₋₅аминоалкил;

2) C₁₋₅алкилX²COR¹² (где X² обозначает -O- или -NR¹³- (где R¹³ обозначает водород, C₁₋₃алкил или C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкил) и R¹² обозначает C₁₋₃алкил, -NR¹⁴R¹⁵ или -OR¹⁶ (где каждый из R¹⁴, R¹⁵ и R¹⁶, которые могут иметь одинаковые или разные значения, обозначает водород, C₁₋₃алкил или C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкил));

3) C₁₋₅алкилX³R¹⁷ (где X³ обозначает -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OCO-, -NR¹⁸CO-, -CONR¹⁹-, -SO₂NR²⁰-, -NR²¹SO₂- или -NR²²- (где R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ и R²² независимо друг от друга обозначают водород, C₁₋₃алкил или C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкил) и R¹⁷ обозначает водород, C₁₋₃алкил, цикlopентил, циклогексил или 5- или 6-членную насыщенную гетероциклическую группу с одним или двумя гетероатомами, выбираемыми независимо друг от друга из O, S и N, при этом C₁₋₃алкильная группа может иметь один или два заместителя, выбираемых из оксо, гидроксид, галогена и C₁₋₄алкокси, и циклическая группа может иметь один или два заместителя, выбираемых из оксо, гидроксид, галогена, C₁₋₃алкила, C₁₋₄гидроксиалкила и C₁₋₄алкокси);

4) C₁₋₅алкилR²³ (где R²³ обозначает 5- или 6-членную насыщенную гетероциклическую группу с одним или двумя гетероатомами, выбираемыми независимо друг от друга из O, S и N, которая может иметь один или два заместителя, выбираемых из оксо, гидроксид, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄гидроксиалкила и C₁₋₄алкокси);

5) C₂₋₅алкилR²³ (где R²³ имеет указанные выше значения);

6) C₂₋₅алкилR²³ (где R²³ имеет указанные выше значения); и

7) C₁₋₅алкилX⁴C₁₋₅алкилX⁵R²⁴ (где каждый из X⁴ и X⁵, которые могут иметь одинаковые или разные значения, обозначает -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR²⁵CO-, -CONR²⁶-, -SO₂NR²⁷-, -NR²⁸SO₂- или -NR²⁹- (где R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸ и R²⁹ независимо друг от друга обозначают водород, C₁₋₃алкил или C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкил) и R²⁴ обозначает водород или C₁₋₃ алкил);]

и их соли.

Z преимущественно обозначает -S-, предпочтительно -O- и наиболее предпочтительно -NH-.

Когда Z обозначает -S- или -O-, m является целым числом от 2 до 5, предпочтительно 2 или 3.

Когда Z обозначает -NH-, m предпочтительно равен 3.

R¹ обозначает водород, гидроксид, циано, нитро, трифторметил, C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси или амино.

R¹ предпочтительно обозначает водород, гидроксид, циано, нитро, трифторметил, метил, этил, метокси или этокси, более предпочтительно водород, циано, нитро, трифторметил, гидроксид, метил или метокси и наиболее предпочтительно метокси.

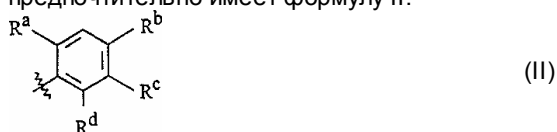
Когда X¹ обозначает -NR⁸CO-, R¹ предпочтительно обозначает водород.

R² предпочтительно обозначает водород, фтор, амино или нитро и наиболее предпочтительно водород.

В соответствии с одним вариантом настоящего изобретения R³ обозначает гидроксид, галоген, C₁алкил, C₁алкокси, трифторметил, циано, амино или нитро, предпочтительно гидроксид, галоген или C₁алкил и наиболее предпочтительно гидроксид или галоген.

В соответствии с другим вариантом настоящего изобретения один заместитель R³ преимущественно является гидроксид, предпочтительно метгидроксид, а другой или другие заместители выбирают из галогена, метила и метокси.

В соответствии с еще одним вариантом изобретения фенильная группа, содержащая (R³)_m, предпочтительно имеет формулу II:



в которой:

R^a обозначает водород, метил, фтор или хлор, предпочтительно водород, фтор или хлор и наиболее предпочтительно фтор;

R^b обозначает водород, метил, метокси, бром, фтор или хлор;

R^c обозначает водород или гидроксид, предпочтительно гидроксид;

R^d обозначает водород, фтор или хлор, предпочтительно водород или фтор.

В соответствии с другим вариантом изобретения два заместителя R³ предпочтительно обозначают галоген, предпочтительно орто, орто'-дифтор, а другой или другие заместители выбирают из галогена, гидроксид и метила, предпочтительно из галогена и метила.

Отличительной особенностью настоящего изобретения является то, что фенильная группа, содержащая (R³)_m, представляет собой 2-фтор-5-гидрокси-4-метилфенильную группу, 4-бром-2,6-дифторфенильную группу, 4-хлор-2-фтор-5-гидроксифенильную группу, 4-хлор-2,6-дифторфенильную группу или 2,4-дифтор-5-гидроксифенильную группу или, когда Z обозначает O или S, 4-хлор-2-фторфенильную группу.

Фенильная группа, содержащая (R³)_m, предпочтительно является 4-хлор-2-фтор-5-гидроксифенильной группой или 2-фтор-5-гидрокси-4-метилфенильной группой или, когда Z обозначает O или S, 4-хлор-2-фторфенильной группой. Наиболее предпочтительной фенильной группой, содержащей (R³)_m, является 4-хлор-2-фтор-5-гидроксифенильная группа.

X¹ обычно обозначает -O-, -S-, -CH₂-, -NR⁸CO-, -CONR⁹-, -NR¹¹SO₂- или -NR⁷- (где R⁷, R⁸, R⁹ и R¹¹

независимо друг от друга обозначают водород, C₁₋₃алкил (в частности, C₁₋₂алкил) или C₁₋₂алкоксиэтил).

X¹ преимущественно обозначает -O-, -S-, -NR⁸CO-, -NR¹¹SO₂- или -NR⁷- (где R⁷, R⁸ и R¹¹ независимо друг от друга обозначают водород, C₁₋₂алкил или C₁₋₂алкоксиэтил).

X¹ предпочтительно обозначает -O-, -S-, -NR⁸CO-, -NR¹¹SO₂- (где R⁸ и R¹¹ независимо друг от друга обозначают водород или C₁₋₂алкил) или NH.

X¹ более предпочтительно обозначает -O-, -S-, -NR⁸CO- (где R⁸ обозначает водород или метил) или NH.

X¹ наиболее предпочтительно обозначает -O- или -NHCO-, в частности, -O-.

X² преимущественно обозначает -O- или -NR¹³- (где R¹³ обозначает водород, C₁₋₃алкил или C₁₋₂алкоксиэтил).

X³ преимущественно обозначает -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹⁸CO-, -NR²¹SO₂- или -NR²²- (где R¹⁸, R²¹ и R²² независимо друг от друга обозначают водород, C₁₋₂алкил или C₁₋₂алкоксиэтил).

X³ предпочтительно обозначает -O-, -S-, -SO-, -SO₂- или -NR²²- (где R²² обозначает водород, C₁₋₂алкил или C₁₋₂алкоксиэтил).

X³ более предпочтительно обозначает -O- или -NR²²- (где R²² обозначает водород или C₁₋₂алкил).

X⁴ и X⁵, которые могут иметь одинаковые или разные значения, преимущественно обозначают -O-, -S-, -SO-, -SO₂- или -NR²⁹- (где R²⁹ обозначает водород, C₁₋₃алкил или C₁₋₂алкоксиэтил).

X⁴ и X⁵, которые могут иметь одинаковые или разные значения, предпочтительно обозначают -O-, -S- или -NR²⁹- (где R²⁹ обозначает водород, C₁₋₂алкил или C₁₋₂алкоксиэтил).

X⁴ и X⁵, каждый из которых может иметь одинаковые или разные значения, более предпочтительно обозначают -O- или -NH.

R⁴ обычно выбирают в одной из нижеуказанных девяти групп, которые содержат:

1) C₁₋₅алкил, C₂₋₅гидроксиалкил, C₁₋₅фторалкил, C₁₋₅аминоалкил;

2) C₁₋₅алкилX²COR¹² (где X² имеет указанные выше значения и R¹² обозначает C₁₋₃алкил, -NR¹⁴R¹⁵ или -OR¹⁶ (где каждый из R¹⁴, R¹⁵ и R¹⁶, которые могут иметь одинаковые или разные значения обозначает водород, C₁₋₃алкил или C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкил));

3) C₁₋₅алкилX³R¹⁷ (где X³ имеет указанные выше значения и R¹⁷ обозначает водород, C₁₋₃алкил, циклопентил, циклогексил или 5- или 6-членную насыщенную гетероциклическую группу с одним или двумя гетероатомами, выбираемыми независимо друг от друга O, S или N, при этом C₁₋₃алкильная группа может иметь один или два заместителя, выбираемых из оксо, гидрокси, галогена и C₁₋₃алкокси, и циклическая группа может иметь один или два заместителя, выбираемых из оксо, гидрокси, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄гидроксиалкила и C₁₋₄алкокси);

4) C₁₋₅алкилR³⁰ (где R³⁰ обозначает 5- или 6-членную насыщенную гетероциклическую группу с одним или двумя гетероатомами, выбираемыми независимо друг от друга из O, S и N, которая присоединена к C₁₋₅алкилу с помощью атома углерода и может иметь один или два заместителя, выбираемых из оксо, гидрокси, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄гидроксиалкила и C₁₋₄алкокси) или C₂₋₅алкилR³¹ (где R³¹ обозначает 5- или 6-членную насыщенную гетероциклическую группу с одним или двумя гетероатомами, из которых один является N, а второй независимо от других выбирают из O, S и N, при этом гетероциклическая группа присоединена к C₂₋₅алкилу с помощью атома азота и может иметь один или два заместителя, выбираемых из оксо, гидрокси, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄гидроксиалкила и C₁₋₄алкокси);

5) C₃₋₄алкенилR³⁰ (где R³⁰ имеет указанные выше значения);

6) C₃₋₄алкинилR³⁰ (где R³⁰ имеет указанные выше значения);

7) C₃₋₄алкенилR³¹ (где R³¹ имеет указанные выше значения);

8) C₃₋₄алкинилR³¹ (где R³¹ имеет указанные выше значения);

9) C₁₋₅алкилX⁴C₁₋₅алкилX⁵R²⁴ (где X⁴ и X⁵ имеют указанные выше значения и R²⁴ обозначает водород или C₁₋₃алкил).

R⁴ преимущественно выбирают в одной из нижеуказанных девяти групп, которые содержат:

1) C₁₋₅алкил, C₂₋₅гидроксиалкил, C₁₋₅фторалкил, C₂₋₄аминоалкил;

2) C₂₋₃алкилX²COR¹² (где X² имеет указанные выше значения и R¹² обозначает C₁₋₃алкил, -NR¹⁴R¹⁵ или -OR¹⁶ (где каждый из R¹⁴, R¹⁵ и R¹⁶, которые могут иметь одинаковые или разные значения обозначает C₁₋₂алкил или C₁₋₂алкоксиэтил));

3) C₂₋₄алкилX³R¹⁷ (где X³ имеет указанные выше значения и R¹⁷ обозначает группу, выбираемую из C₁₋₃алкила, циклопентила, циклогексила, пирролидинила и пиперидинила, которая присоединена к X³ с помощью атома углерода, при этом C₁₋₃алкильная группа может иметь один или два заместителя, выбираемых из оксо, гидрокси, галогена и C₁₋₂алкокси, и циклопентильная, циклогексильная, пирролидинильная или пиперидинильная группа может иметь один заместитель, выбираемый из оксо, гидрокси, галогена, C₁₋₂алкила, C₁₋₂гидроксиалкила и C₁₋₂алкокси);

4) C₁₋₄алкилR³⁰ (где R³⁰ обозначает группу, выбираемую из пирролидинила, пиперазина, пиперидинила, 1,3-диоксолан-2-ила, 1,3-диоксан-2-ила, 1,3-дитиолан-2-ила и 1,3-дитиан-2-ила, которая присоединена к C₁₋₄алкилу с помощью атома углерода и может иметь один или два заместителя, выбираемых из оксо, гидрокси, галогена, C₁₋₂алкила, C₁₋₂гидроксиалкила и C₁₋₂алкокси) или C₂₋₄алкилR³¹ (где R³¹ обозначает группу, выбираемую из морфолино, тиоморфолино, пирролидин-1-ила, пиперазин-1-ила и пиперидино, которая может иметь один или два заместителя, выбираемых из оксо, гидрокси, галогена, C₁₋₂алкила, C₁₋₂гидроксиалкила и C₁₋₂алкокси);

5) C₃₋₄алкенилR³⁰ (где R³⁰ имеет указанные выше значения) /

6) C₃₋₄алкинилR³⁰ (где R³⁰ имеет указанные выше значения);

7) C₃₋₄алкенилR³¹ (где R³¹ имеет указанные выше значения);

8) C₃₋₄алкинилR³¹ (где R³¹ имеет указанные выше значения);

9) C₂₋₃алкилX⁴C₂₋₃алкилX⁵R²⁴ (где X⁴ и X⁵ имеют указанные выше значения и R²⁴ обозначает водород или C₁₋₃алкил).

R⁴ предпочтительно выбирают в одной из нижеуказанных пяти групп, которые содержат:

1) C₁₋₃алкил, C₂₋₃гидроксиалкил, C₁₋₃фторалкил, C₂₋₃аминоалкил;

2) 2-(3,3-диметилуреидо)этил, 3-(3,3-диметилуреидо)пропил, 2-(3-метилуреидо)этил, 3-(3-метилуреидо)пропил, 2-уреидозтил, 3-уреидопропил, 2-(N,N-диметилкарбамоилокси)этил, 3-(N,N-

диметилкарбамоилокси)пропил, 2-(N-метилкарбамоилокси)этил, 3-(N-метилкарбамоилокси)пропил, 2-(карбамоилокси)этил, 3-(карбамоилокси)пропил;

3) $C_{2-3}алкилX^3R^{17}$ (где X^3 имеет указанные выше значения и R^{17} обозначает группу, выбираемую из C_{1-2} алкила, цикlopентила, циклогексила, пирролидинила и пиперидинила, которая присоединена к X^3 с помощью атома углерода, при этом C_{1-2} алкильная группа может иметь один или два заместителя, выбираемых из гидрокси, галогена и C_{1-2} алкокси, и цикlopентильная, циклогексильная, пирролидинильная или пиперидинильная группа может иметь один заместитель, выбираемый из оксо, гидрокси, галогена, C_{1-2} алкила, C_{1-2} гидроксиалкила и C_{1-2} алкокси);

4). $C_{1-2}алкилR^{30}$ (где R^{30} обозначает группу, выбираемую из пирролидинила, пиперазина, пиперидинила, 1,3-диоксолан-2-ила, 1,3-диоксан-2-ила, 1,3-дитиолан-2-ила и 1,3-дитиан-2-ила, которая присоединена к C_{1-2} алкилу с помощью атома углерода и может иметь один заместитель, выбираемый из оксо, гидрокси, галогена, C_{1-2} алкила, C_{1-2} гидроксиалкила и C_{1-2} алкокси) или $C_{2-3}алкилR^{31}$ (где R^{31} обозначает группу, выбираемую из морфолино, тиоморфолино, пиперидино, пиперазин-1-ила и пирролидин-1-ила, которая может иметь один заместитель, выбираемый из оксо, гидрокси, галогена, C_{1-2} алкила, C_{1-2} гидроксиалкила и C_{1-2} алкокси); и

5) $C_{2-3}алкилX^4C_{2-3}алкилX^5R^{24}$ (где X^4 и X^5 имеют указанные выше значения и R^{24} обозначает водород или C_{1-2} алкил).

R^4 более предпочтительно обозначает метил, этил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2-метоксиэтил, 3-метоксипропил, 2-(метилсульфинил)этил, 2-(метилсульфонил)этил, 2-(N,N-диметилсульфамоил)этил, 2-(N-метилсульфамоил)этил, 2-сульфамоилэтил, 2-(N,N-диметиламино)этил, 3-(N,N-диметиламино)пропил, 2-морфолиноэтил, 3-морфолинопропил, 2-пиперидиноэтил, 3-пиперидинопропил, 2-(пиперазин-1-ил)этил, 3-(пиперазин-1-ил)пропил, 2-(пирролидин-1-ил)этил, 3-(пирролидин-1-ил)пропил, (1,3-диоксолан-2-ил)метил, 2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил, 2-(2-метоксиэтил-амино)этил, 2-(2-гидроксиэтиламино)этил, 3-(2-метоксиэтиламино)пропил, 3-(2-гидроксиэтиламино)пропил, 2-тиоморфолиноэтил, 3-тиоморфолинопропил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил, 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил или 2-(2-метоксиэтокси)этил.

R^4 , в частности, обозначает 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2-метоксиэтил, 3-метоксипропил, 2-(метилсульфинил)этил, 2-(метилсульфонил)этил, 2-(N,N-диметиламино)этил, 3-(N,N-диметиламино)пропил, 2-морфолиноэтил, 3-морфолинопропил, 2-пиперидиноэтил, 3-пиперидинопропил, 2-(пиперазин-1-ил)этил, 3-(пиперазин-1-ил)пропил, 2-(пирролидин-1-ил)этил, 3-(пирролидин-1-ил)пропил, (1,3-диоксолан-2-ил)метил, 2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил, 2-(2-метоксиэтиламино)этил, 2-(2-гидроксиэтиламино)этил, 3-(2-метоксиэтиламино)пропил, 3-(2-гидроксиэтиламино)пропил, 2-тиоморфолиноэтил, 3-тиоморфолинопропил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил, 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил или 2-(2-метоксиэтокси)этил.

Предпочтительными соединениями являются:

4-(4-бром-2,6-дифторанилино)-6,7-диметоксихиназолин;
4-(4-бром-2-фтор-5-гидроксианилино)-6,7-диметоксихиназолин;
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-тиоморфолиноэтокси)хиназолин;
6,7-диметокси-4-(3-гидрокси-4-метилфеноксид)хиназолин;
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-7-(2-гидроксиэтокси)-6-метоксихиназолин;
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)хиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6-метокси-7-(2-(метилсульфинил)этокси)хиназолин;
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин;
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6,7-диметоксихиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6,7-диметоксихиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин;
7-(2-ацетоксиэтокси)-4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6-метоксихиназолин;
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-морфолиноэтокси)хиназолин;
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-пиперидиноэтокси)хиназолин;
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)хиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-7-(2-метоксиэтиламино)хиназолин;
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-циклопентилоксиэтокси)хиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6-метокси-7-(2-метилтиоэтокси)хиназолин;
4-(2,4-дифтор-5-гидроксианилино)-6,7-диметоксихиназолин;
4-(2,4-дифтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-7-метоксиацетамидохиназолин;
4-(4-бром-2,6-дифторанилино)-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин
и их соли, в частности, хлористоводородные соли.

Более предпочтительными соединениями являются:

4-(4-бром-2-фтор-5-гидроксианилино)-6,7-диметоксихиназолин;
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-тиоморфолиноэтокси)хиназолин;
6,7-диметокси-4-(3-гидрокси-4-метилфеноксид)хиназолин;
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-7-(2-гидроксиэтокси)-6-метоксихиназолин;
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)хиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6-метокси-7-(2-(метилсульфинил)этокси)хиназолин;
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин;
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6,7-диметоксихиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6,7-диметоксихиназолин;

4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин;
7-(2-ацетоксиэтокси)-4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6-метоксихиназолин;
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-морфолиноэтокси)хиназолин;
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-пиперидиноэтокси)хиназолин;
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)хиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-7-(2-метоксиэтиламино)хиназолин;
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-циклопентилоксиэтокси)хиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6-метокси-7-(2-метилтиоэтокси)хиназолин;
4-(2,4-дифтор-5-гидроксианилино)-6,7-диметоксихиназолин;
4-(2,4-дифтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-7-метоксиацетамидохиназолин;
4-(4-бром-2,6-дифторанилино)-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин
и их соли, в частности, хлористоводородные соли.

Особенно предпочтительными соединениями являются:

4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин;
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6,7-диметоксихиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6,7-диметоксихиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин;
7-(2-ацетоксиэтокси)-4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6-метоксихиназолин;
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-морфолиноэтокси)хиназолин;
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-пиперидиноэтокси)хиназолин;
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)хиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-7-(2-метоксиэтиламино)хиназолин;
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-циклопентилоксиэтокси)хиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6-метокси-7-(2-метилтиоэтокси)хиназолин;
4-(2,4-дифтор-5-гидроксианилино)-6,7-диметоксихиназолин;
4-(2,4-дифтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-7-метоксиацетамидохиназолин;
4-(4-бром-2,6-дифторанилино)-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин
и их соли, в частности, хлористоводородные соли.

Еще более предпочтительными соединениями являются:

4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)хиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6-метокси-7-(2-метилтиоэтокси)хиназолин;
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6,7-диметоксихиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6,7-диметоксихиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-7-метоксиацетамидохиназолин;
4-(4-бром-2,6-дифторанилино)-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин
и их соли, в частности, хлористоводородные соли.

Наиболее предпочтительными соединениями являются:

4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6,7-диметоксихиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин;
4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-7-метоксиацетамидохиназолин;
4-(4-бром-2,6-дифторанилино)-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин
и их соли, в частности, хлористоводородные соли.

Во избежание каких-либо сомнений необходимо пояснить, что в тех случаях, когда в этом описании изобретения группа определяется как "указанная выше" или "имеющая указанные выше значения", это значит, что данная группа охватывает первое упомянутое и самое широкое определение, а также все предпочтительные определения, приведенные для этой группы.

В этом описании изобретения термин "алкил" означает алкильные группы с прямой и разветвленной цепью, а ссылки на отдельные алкильные группы, такие как "пропил", относятся только к группам с прямой цепью. Аналогичное определение относится и к другим родовым терминам. За исключением особо оговоренных случаев термин "алкил" относится к группам, имеющим 1-6 атомов углерода, предпочтительно 1-4 атома углерода. Термин "алкокси" означает алкильную группу, как определено выше, присоединенную к атому кислорода. Термин "арил" означает C_{6-10} ароматические группы, которые при желании могут иметь один или несколько заместителей, выбираемых из галогена, алкила, алкокси, циано, нитро или трифторметила (где алкил и алкокси имеют указанные выше значения). Термин "арилокси" означает указанную выше арильную группу, присоединенную к атому кислорода. Термин "сульфонилокси" означает алкилсульфонилокси и арилсульфонилокси, где "алкил" и "арил" имеют указанные выше значения. Термин "алканойл" за исключением особо оговоренных случаев означает алкил $C=O$ группы, в которых "алкил" имеет указанные выше значения, например, этаноил означает $CH_3C=O$. За исключением особо оговоренных случаев термин "алкенил" означает алкенильные группы с прямой и разветвленной цепью, а ссылки на отдельные алкенильные группы, такие как 2-бутенил, относятся только к группам с прямой цепью. За исключением особо оговоренных случаев термин "алкенил" преимущественно означает группы, имеющие 2-5 атомов углерода, предпочтительно 3-4 атома углерода. За исключением особо оговоренных случаев термин "алкинил" означает алкинильные группы с прямой и разветвленной цепью, а ссылки на отдельные алкинильные группы, такие как 2-бутинил, относятся только к группам с прямой цепью. За исключением особо оговоренных случаев термин "алкинил" относится к группам, имеющим 2-5 атомов углерода, предпочтительно 3-4 атома углерода.

В приведенной выше формуле I водород находится в положениях 2 и 8 хиназолиновой группы.

Для хиназолина формулы I или его солей характерно явление таутомерии, несмотря на то, что химические формулы, приведенные в этом описании изобретения, могут выражать только одну из возможных таутомерных форм. Совершенно ясно, что в объем настоящего изобретения входят все таутомерные формы, которые ингибируют активность тирозинкиназы рецепторов VEGF, и данное изобретение не ограничивается какой-либо одной таутомерной формой, изображенной на чертежах химических формул.

Кроме того, определенные хиназолины формулы I и их соли могут иметь сольватированные и несольватированные формы, например, гидратные формы. Совершенно ясно, что в объем настоящего изобретения входят все сольватированные формы, которые ингибируют активность тирозинкиназы рецепторов VEGF.

Во избежание каких-либо сомнений необходимо пояснить, что в тех случаях, когда X^1 является, например, группой формулы $-NR^8CO-$, атом азота, связывающий группу R^8 , присоединен к хиназолиновому кольцу, а карбонильная (CO) группа присоединена к R^4 , и когда X^1 является, например, группой формулы $-CONR^9-$, карбонильная группа присоединена к хиназолиновому кольцу, а атом азота, связывающий группу R^9 , присоединен к R^4 . То же самое относится к двум другим связующим группам X^1 , таким как $-NR^{11}SO_2-$ и $-SO_2NR^{10}-$. Когда X^1 является $-NR^7-$, атом азота, связывающий группу R^7 , присоединен к хиназолиновому кольцу и к R^4 . То же самое относится к другим группам. Далее необходимо понять, что, когда X^1 обозначает $-NR^7-$ и R^7 является C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкилом, C_{2-3} алкильная часть присоединена к атому азота группы X^1 . Подобное объяснение верно и для других групп.

Во избежание каких-либо сомнений необходимо пояснить, что когда в соединении формулы I R^4 является, например, группой формулы C_{1-5} алкил R^{23} , C_{1-5} алкильная часть присоединена к X^1 , аналогичным образом, когда R^4 является, например, группой формулы C_{2-5} алкенил R^{23} , C_{2-5} алкенильная часть присоединена к X^1 . Подобное объяснение верно и для других групп. Когда R^4 является группой 1- R^{23} проп-1-ен-3-ил, группа R^{23} присоединена к первому атому углерода, а третий атом углерода присоединен к X^1 . Подобное объяснение верно и для других групп.

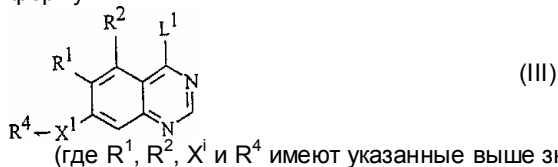
Настоящее изобретение относится к указанным выше соединениям формулы I, а также к их солям. Фармацевтические композиции содержат только фармацевтически приемлемые соли, но для получения соединений формулы I и их фармацевтически приемлемых солей можно использовать и другие соли. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению включают, например, соли присоединения кислоты соединений формулы I, которые являются достаточно основными для образования таких солей. К солям присоединения кислоты относятся, в частности, соли с неорганическими или органическими кислотами, образующие фармацевтически приемлемые анионы, такие как галогеноводороды (в частности, хлористоводородная или бромистоводородная кислота, из которых предпочтение отдается хлористоводородной кислоте), с серной или фосфорной кислотой либо с трифторуксусной, лимонной или малеиновой кислотой. Кроме того, в тех случаях, когда соединения формулы I являются достаточно кислыми, фармацевтически приемлемые соли можно получить при взаимодействии с неорганическим или органическим основанием, которое дает фармацевтически приемлемый катион. Такими солями с неорганическими или органическими основаниями являются, например, соли щелочных металлов, такие как соли натрия или калия, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция или магния, соли аммония или, например, соли с метиламином, диметиламином, триметиламином, пиперидином, морфолином или трис(2-гидроксиэтил)амином.

Соединения формулы I или их соли и другие соединения по настоящему изобретению (указанные выше) можно получить в соответствии с любыми известными способами получения родственных в химическом отношении соединений. Такие способы описаны, например, в публикациях заявок на европейский патент №0520722, №0566226, №0602851 и №0635498. Эти способы являются еще одним объектом данного изобретения и подробно рассматриваются ниже. Получение указанных исходных веществ описано в прилагаемых примерах, не ограничивающих объем этого изобретения. Другие необходимые исходные вещества получают в соответствии со способами, которые аналогичны описанным здесь и хорошо известны химикам-органикам.

Таким образом, рассматриваемые ниже способы (a)-(g) и (i)-(v) являются еще одним объектом настоящего изобретения.

Синтез соединений формулы I

(a) Соединения формулы I и их соли можно получить в результате взаимодействия соединения формулы III:



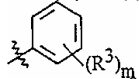
(где Z , R^3 и m имеют указанные выше значения), что дает соединения формулы I и их соли. Приемлемой замещаемой частью L является, например, галоген, алкокси (предпочтительно, C_{1-4} алкокси), арилокси или сульфонилогруппа, в частности, хлор, бром, метокси, фенокси, метансульфонилокси или толуол-4-сульфонилогруппа.

Указанную реакцию преимущественно осуществляют в присутствии кислоты или основания. Такой кислотой является, например, безводная неорганическая кислота, в частности, хлороводород. Таким основанием является, например, органическое основание амина, в частности, пиридин, 2,6-лутидин,

коллиндин, 4-диметиламинопиридин, триэтиламин, морфолин, N-метилморфолин или диазабикло[5.4.0]ундец-7-ен, либо карбонат или гидроксид щелочного или щелочноземельного металла, в частности, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат кальция, гидроксид натрия или гидроксид калия. Таким основанием может также быть гидрид щелочного металла, например, гидрид натрия, либо амид щелочного или щелочноземельного металла, например, амид натрия или бис(триметилсилил)амид натрия. Эту реакцию предпочтительно осуществляют в присутствии инертного растворителя или разбавителя, например, алканола или сложного эфира, такого как метанол, этанол, изопропанол или этилацетат, галогенированного растворителя, такого как метиленхлорид, трихлорметан или тетрахлорметан, простого эфира, такого как тетрагидрофуран или 1,4-диоксан, ароматического углеводородного растворителя, такого как толуол, или дипольного апротонного растворителя, такого как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидин-2-он или диметилсульфоксид. Эту реакцию обычно осуществляют при температуре от 10 до 150°C, предпочтительно от 20 до 80°C.

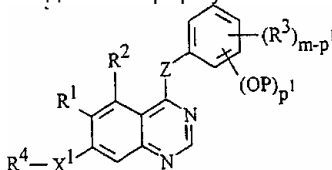
Этот способ позволяет получить соединения по настоящему изобретению в виде свободного основания или соли с кислотой формулы $H-L^1$, где L^1 имеет указанное выше значение. Когда из соли необходимо получить свободное основание, эту соль обрабатывают указанным выше основанием в соответствии с известным способом.

(b) Когда группа формулы IIa:



(IIa)

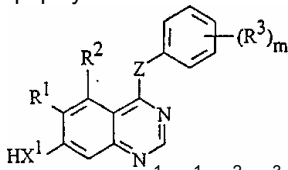
(где R^3 и m имеют указанные выше значения) является фенильной группой, имеющей одну или несколько гидроксильных групп, соединения формулы I и их соли можно получить путем снятия защиты с соединения формулы V:



(V)

(где X^1 , m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и Z имеют указанные выше значения, P обозначает фенольную гидроксизащитную группу и p^1 является целым числом от 1 до 5, которое равно количеству защищенных гидроксильных групп, при этом $m-p^1$ равно количеству заместителей R^3 , которые не являются защищенными гидроксильными группами). Можно на выбор использовать хорошо известные фенольные гидроксизащитные группы P , например, группы, приведенные в таких работах, как "Protective Groups in Organic Synthesis" T.W. Greene and R.G.M. Wuts, 2nd Ed. Wiley 1991, в том числе простые эфиры (например, метиловый, метоксиметиловый, аллиловый и бензиловый), силиловые эфиры (например, трет-бутилдифенилсилиловый и трет-бутилдиметилсилиловый), сложные эфиры (например, ацетат и бензоат) и карбонаты (например, метил и бензил). Такую фенольную гидроксизащитную группу можно удалить любым известным способом, создавая условия реакции, указанные в научных работах, таких как приведенная выше, или подобными способами. Условия реакции предпочтительно должны обеспечивать получение гидроксильного производного без нежелательных реакций на других участках исходных веществ или получаемых соединений. Например, когда защитная группа P является ацетатом, указанное превращение может быть достигнуто путем обработки производного хиназолина указанным выше основанием, включая аммиак, и его моно- и диалкилированными производными, предпочтительно в присутствии протонного растворителя или соразтворителя, такого как вода или спирт, например, метанол или этанол. Такую реакцию можно осуществлять в присутствии дополнительного указанного выше инертного растворителя или разбавителя и при температуре от 0 до 50°C, обычно при температуре приблизительно 20°C.

(c) Соединения формулы I и их соли, в которых заместитель X^1 является $-O-$, $-S-$ или $-NR^7-$, можно получить в результате взаимодействия, обычно в присутствии указанного выше основания, соединения формулы VI:



(VI)

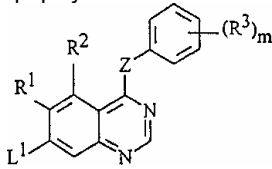
(где m , X^1 , R^1 , R^2 , R^3 и Z имеют указанные выше значения) с соединением формулы VII:



(VII)

(где R^4 и L^1 имеют указанные выше значения); L^1 является замещаемой частью, например, галогеном или сульфонилгруппой, такой как бром или метансульфонилгруппа. Эту реакцию предпочтительно осуществляют в присутствии основания (указанного выше в способе (a)) и преимущественно в присутствии инертного растворителя или разбавителя (указанного выше в способе (a)) при температуре от 10 до 150°C, обычно около 50°C.

(d) Соединения формулы I и их соли можно получить в результате взаимодействия соединения формулы VIII:



(VIII)

с соединением формулы IX:



(IX)

(где L^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Z , m и X^1 имеют указанные выше значения). Эту реакцию можно осуществлять в присутствии основания (указанного выше в способе (а)) и преимущественно в присутствии инертного растворителя или разбавителя (указанного выше в способе (а)) при температуре от 10 до 150°C, обычно около 100°C.

(е) Соединения формулы I и их соли, в которых R^4 обозначает C_{1-5} алкил R^{32} [где R^{32} выбирают в одной из нижеуказанных четырех групп, которые содержат:

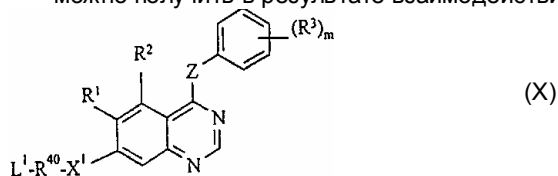
1) X^6C_{1-3} алкил (где X^6 обозначает -O-, -S-, -SO₂-, -NR³³CO- или -NR³⁴SO₂- (где R^{33} и R^{34} независимо друг от друга обозначают водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил);

2) NR³⁵R³⁶ (где каждый из R^{35} и R^{36} , которые могут иметь одинаковые или разные значения, обозначает водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил);

3) X^7C_{1-5} алкил X^5R^{24} (где X^7 обозначает -O-, -S-, -SO₂-, -NR³⁷CO-, -NR³⁸SO₂- или -NR³⁹ (где R^{37} , R^{38} и R^{39} независимо друг от друга обозначают водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и X^5 и R^{24} имеют указанные выше значения); и

4) R^{31} (где R^{31} имеет указанные выше значения);]

можно получить в результате взаимодействия соединения формулы X:



(где L^1 , X^1 , R^1 , R^2 , R^3 , Z и m имеют указанные выше значения и R^{40} обозначает C_{1-5} алкил) с

соединением формулы XI:

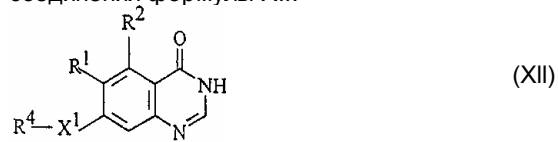
$R^{32}-H$ (где R^{32} имеет указанные выше значения), что дает соединение формулы I. Эту реакцию можно осуществлять в присутствии основания (указанного выше в способе (а)) и преимущественно в присутствии инертного растворителя или разбавителя (указанного выше в способе (а)) при температуре от 0 до 150°C, обычно около 50°C.

(f) Соединения формулы I и их соли, в которых заместитель R^1 выражен NR⁵R⁶, где один или оба R^5 и R^6 обозначают C_{1-3} алкил, можно получить в результате взаимодействия соединений формулы I, в которой заместитель R^1 является аминогруппой, с алкилирующим агентом предпочтительно в присутствии указанного выше основания. Такие алкилирующие агенты являются C_{1-3} алкильными частями, имеющими указанную выше замещаемую часть, в частности, C_{1-3} алкилгалогенидами, например, C_{1-3} алкилхлоридом, бромидом или йодидом. Эту реакцию предпочтительно осуществляют в присутствии инертного растворителя или разбавителя (указанного выше в способе (а)) при температуре от 10 до 100°C, обычно примерно при комнатной температуре. Этот способ можно также использовать для получения соединений, в которых R^4-X^1 является алкиламино- или диалкиламиногруппой.

(g) Соединения формулы I и их соли, в которых один или несколько заместителей R^1 , R^2 или R^3 являются аминогруппой или R^4-X^1 является аминогруппой, можно получить путем восстановления соответствующего соединения формулы I, в которой один или несколько заместителей в соответствующих положениях хиназолина и/или фенильного кольца являются нитрогруппами. Восстановление можно осуществлять так, как это описано в приведенном ниже способе (i). Соединения формулы I и их соли, в которых один или несколько заместителей в соответствующих положениях хиназолина и/или фенильного кольца являются нитрогруппами, можно получить так, как это описано в приведенных выше и ниже способах (a-e) и (i-v), используя соединение хиназолина, выбираемое из соединений формул (I-XXVII), в которых один или несколько заместителей в соответствующих положениях хиназолина и/или фенильного кольца являются нитрогруппами.

Синтез промежуточных соединений

(i) Соединения формулы III и их соли являются еще одним объектом настоящего изобретения. Такие соединения, в которых L^1 является галогеном, можно, например, получить путем галогенирования соединения формулы XII:



(где R^1 , R^2 , R^4 и X^1 имеют указанные выше значения).

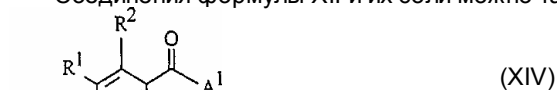
Приемлемыми галогенирующими агентами являются галогенангидриды неорганических кислот, например, тионилхлорид, хлорид фосфора (III), оксихлорид фосфора (V) и хлорид фосфора (V). Галогенирование обычно производят в присутствии инертного растворителя или разбавителя, например, галогенированного растворителя, такого как метиленхлорид, трихлорметан или тетрахлорметан, или ароматического углеводородного растворителя, такого как бензол или толуол. Эту реакцию обычно осуществляют при температуре от 10 до 150°C, предпочтительно от 40 до 100°C. Соединения формулы XII или его соли, которые являются еще одним объектом настоящего изобретения, можно получить в результате взаимодействия соединения формулы XIII:



(где R^1 , R^2 и L^1 имеют указанные выше значения) с указанным выше соединением формулы IX. Эту реакцию обычно осуществляют в присутствии основания (указанного выше в способе (а)) и

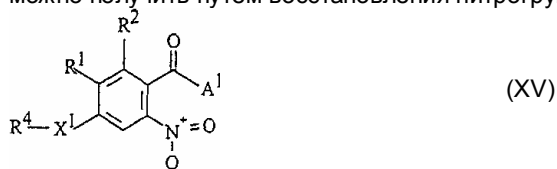
преимущественно в присутствии инертного растворителя или разбавителя (указанного выше в способе (а)) при температуре от 10 до 150°C, обычно около 100°C.

Соединения формулы XII и их соли можно также получить путем циклизации соединения формулы XIV:



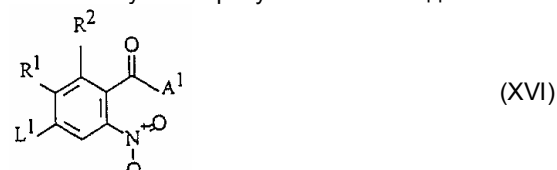
(где R¹, R², R⁴ и X¹ имеют указанные выше значения и A¹ является гидроксильной, алкоксильной (предпочтительно C₁₋₄алкоксильной) или аминогруппой), которая дает соединение формулы XII или его соль. Циклизацию можно осуществлять в результате взаимодействия соединения формулы XIV, в которой A¹ является гидроксильной или алкоксильной группой, с формамидом или подобным соединением, вызывающим циклизацию, что дает соединение формулы XII или его соль, такую как хлорид[3-(диметиламино)-2-азапроп-2-енилиден]диметиламмония. Циклизацию обычно осуществляют в присутствии формамида, используемого в качестве растворителя, или в присутствии инертного растворителя или разбавителя, например, простого эфира, такого как 1,4-диоксан. Циклизацию обычно осуществляют при повышенной температуре, предпочтительно в интервале от 80 до 200°C. Соединения формулы XII можно также получить путем циклизации соединения формулы XIV, в которой A является аминогруппой, с муравьиной кислотой или подобным соединением, вызывающим циклизацию, что дает соединение формулы XII или его соль. Заменителем муравьиной кислоты, эффективно вызывающим циклизацию, является, например, три-C₁₋₄алкоксиметан, в частности, триэтоксиметан и триметоксиметан. Циклизацию обычно осуществляют в присутствии каталитического количества безводной кислоты, такой как серная кислота, например, паратолуолсульфокислота, и инертного растворителя или разбавителя, например, галогенированного растворителя, такого как метилхлорид, трихлорметан или тетрахлорметан, простого эфира, такого как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран, или ароматического углеводородного растворителя, такого как толуол. Циклизацию обычно осуществляют при температуре от 10 до 100°C, предпочтительно от 20 до 50°C.

Соединения формулы XIV и их соли, которые являются еще одним объектом настоящего изобретения, можно получить путем восстановления нитрогруппы в соединении формулы XV:



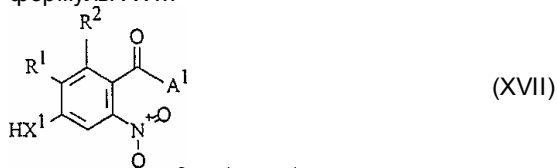
(где R¹, R², R⁴, X¹ и A¹ имеют указанные выше значения), что дает указанное выше соединение формулы XIV. Нитрогруппу можно восстановить любыми известными способами. Восстановление можно осуществлять, например, путем гидрирования раствора нитросоединения в присутствии указанного выше инертного растворителя или разбавителя и металла, эффективно катализирующего реакции гидрирования, такого как палладий или платина. Другим восстановителем является, например, активированный металл, в частности, активированное железо (полученное в результате промывки железного порошка разбавленным раствором кислоты, например, хлористоводородной кислоты). Так, восстановление можно осуществлять, нагревая нитросоединение и активированный металл в присутствии растворителя или разбавителя, например, смеси воды и спирта, такого как метанол или этанол, до температуры в интервале от 50 до 150°C, обычно около 70°C.

Соединения формулы XV и их соли, которые являются еще одним объектом настоящего изобретения, можно получить в результате взаимодействия соединения формулы XVI:



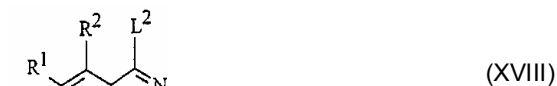
(где R¹, R², L¹ и A¹ имеют указанные выше значения) с указанным выше соединением формулы IX, что дает соединение формулы XV. Взаимодействие соединений формул XVI и IX обычно осуществляют в условиях, описанных для способа (d).

Соединения формулы XV и их соли можно также получить в результате взаимодействия соединения формулы XVII:



(где R¹, R², X¹ и A¹ имеют указанные выше значения при условии, что X¹ не является -CH₂-) с соединением формулы VII, что дает указанное выше соединение формулы XV. Взаимодействие соединений формул XVII и VII обычно осуществляют в условиях, описанных для способа (с).

Соединения формулы III и их соли можно также получить в результате взаимодействия соединения формулы XVIII:



(где R^1 , R^2 и X^1 имеют указанные выше значения при условии, что X^1 не является $-CH_2-$ и L^2 является замещаемой защитной частью) с указанным выше соединением формулы VII, что дает соединение формулы III, в которой L^1 представлено L^2 .

Обычно используют соединение формулы XVIII, в которой L^2 обозначает фенокси группу, имеющую при желании до 5 заместителей, предпочтительно до 2 заместителей, выбираемых из галогена, нитро и циано. Эту реакцию обычно осуществляют в условиях, описанных для способа (с).

Указанные выше соединения формулы XVIII и их соли можно получить путем снятия защиты с соединения формулы XIX:



(где R^1 , R^2 , P , X^1 и L^2 имеют указанные выше значения при условии, что X^1 не является $-CH_2-$). Защитную группу можно удалить хорошо известными методами. Например, когда P обозначает бензильную группу, снять защиту можно гидрогенолизом или обработкой трифторуксусной кислотой.

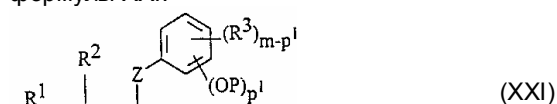
Одно соединение формулы III можно при желании превратить в другое соединение формулы III, в которой часть L^1 имеет новое значение. Так, например, соединение формулы III, в которой L^1 является не галогеном, а необязательно замещенной фенокси группой, можно превратить в соединение формулы III, в которой L^1 является галогеном, путем гидролиза соединения формулы III (где L^1 не является галогеном), что дает указанное выше соединение формулы XII, и последующего введения галогенида в соединение формулы XII, в результате чего получают соединение формулы III, в котором L^1 является галогеном.

(ii) Соединения формулы V и их соли являются еще одним объектом настоящего изобретения и могут быть получены в результате взаимодействия указанного выше соединения формулы III с соединением формулы XX:



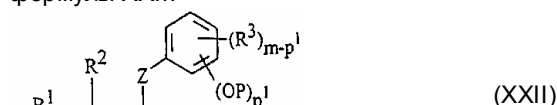
(где R^3 , m , p^1 , P и Z имеют указанные выше значения). Эта реакция может быть осуществлена в соответствии с описанным выше способом (а).

Соединения формулы V и их соли можно также получить в результате взаимодействия соединения формулы XXI:



(где R^1 , R^2 , L^1 , Z , R^3 , m , p^1 и P имеют указанные выше значения) с указанным выше соединением формулы IX. Эта реакция может быть осуществлена в соответствии с описанным выше способом (d).

Соединения формулы V и их соли можно также получить в результате взаимодействия соединения формулы XXII:



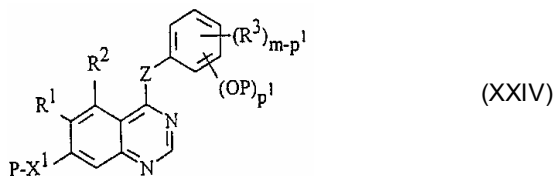
(где R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , Z , P , p^1 и m имеют указанные выше значения при условии, что X^1 не является $-CH_2-$) с указанным выше соединением формулы VII. Эта реакция может быть осуществлена в соответствии с описанным выше способом (с).

Соединения формулы XXI и их соли можно получить в результате взаимодействия соединения формулы XXIII:



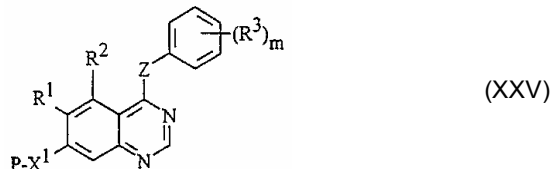
(где R^1 , R^2 и L^1 имеют указанные выше значения и L^1 в 4- и 7-положениях может иметь одинаковые или разные значения) с указанным выше соединением формулы XX. Эта реакция может быть осуществлена в соответствии с описанным выше способом (а).

Соединения формулы XXII и их соли можно получить в результате взаимодействия указанных выше соединений формул XIX и XX в условиях, описанных для способа (а), что дает соединение формулы XXIV:



(где R^1 , R^2 , R^3 , P , Z , X^1 , p^1 и m имеют указанные выше значения при условии, что X^1 не является $-CH_2-$), и последующего снятия защиты с соединения формулы XXIV, например, так, как это описано в способе (i).

(iii) Указанные выше соединения формулы VI и их соли можно получить путем снятия защиты с соединения формулы XXV:

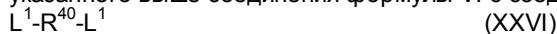


(где R^1 , R^2 , R^3 , P , Z , X^1 и m имеют указанные выше значения) в соответствии с описанным выше способом (i).

Соединения формулы XXV и их соли можно получить в результате взаимодействия указанных выше соединений формул XIV и IV в условиях, описанных в способе (а), что дает соединение формулы XXV или его соль.

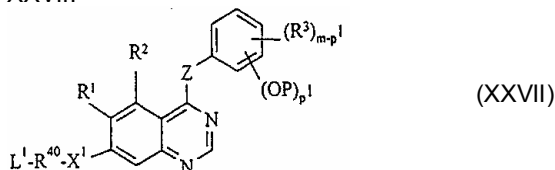
(iv) Соединения формулы VIII и их соли можно получить в результате взаимодействия указанных выше соединений формул XXIII и IV. Эта реакция может быть осуществлена в соответствии с описанным выше способом (а).

(v) Указанные выше соединения формулы X и их соли можно получить в результате взаимодействия указанного выше соединения формулы VI с соединением формулы XXVI:



(где L^1 и R^{40} имеют указанные выше значения), что дает соединение формулы X. Эта реакция может быть осуществлена в соответствии с описанным выше способом (с).

Соединения формулы X и их соли можно также получить путем снятия защиты с соединения формулы XXVII:



(где L^1 , R^{40} , X^1 , R^1 , R^2 , R^3 , Z , P , m и p^1 имеют указанные выше значения) так, как это описано в способе (b).

Соединения формулы XXVII и их соли можно получить в результате взаимодействия указанных выше соединений формул XXII и XXVI в условиях, описанных в способе (с).

Фармацевтически приемлемую соль соединения формулы I можно получить, например, в результате взаимодействия указанного соединения с кислотой в соответствии с известным способом, при этом кислота должна иметь фармацевтически приемлемый анион.

Многие рассмотренные здесь промежуточные соединения обладают признаками новизны, например, соединения формул III, V, XII, XIV и XV, которые являются еще одним объектом данного изобретения.

Промежуточные соединения формул VIII, X, XXI, XXII, XXIV, XXV и XXVII также являются объектом данного изобретения.

Кроме того, объектом настоящего изобретения является весьма полезный способ идентификации соединений, которые эффективно подавляют активность тирозинкиназы, связанную с рецепторами VEGF, такими как Flt и/или KDR, и ингибируют ангиогенез и/или повышенную сосудистую проницаемость. Эти свойства можно определить с помощью одного или нескольких описанных ниже способов.

(а) Тест на ингибирование тирозинкиназы рецепторов in vitro

Этот анализ позволяет определить способность испытуемого соединения подавлять активность тирозинкиназы. ДНК, кодирующие цитоплазматические домены рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) или эпидермального фактора роста (EGF), можно получить с помощью общего синтеза генов (Edwards M, International Biotechnology Lab 5(3), 19-25, 1987) или клонирования. Они могут быть экспрессированы в приемлемой экспрессирующей системе с целью получения полипептида с активностью тирозинкиназы. Например, установлено, что цитоплазматические домены рецепторов VEGF и EGF, полученные путем экспрессии рекомбинантного белка в клетках насекомых, обладают присущей им изначально активностью тирозинкиназы. Для анализа VEGF рецептора Flt (номер X51602 по каталогу банка генов) фрагмент ДНК 1,7 т.п.н., кодирующий большую часть цитоплазматического домена, начиная с метионина 783 и кончая терминирующим кодоном, описанным Шибуйя и др. (Shibuya et al, Oncogene, 1990, 5: 519-524), выделен из кДНК и клонирован в векторе переноса на основе бакуловируса (например, рAcYM1 (см. The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide, L.A. King and R.D. Possee, Chapman and Hall, 1992), рAc360 или рBlueBacHis (предоставлен фирмой Invitrogen Corporation). Этими рекомбинантными конструкциями котрансфецировали клетки насекомых (например, Spodoptera frugiperda 21 (Sf21)) вместе с вирусной ДНК (например, Pharmingen BaculoGold) для получения рекомбинантного бакуловируса. (Методы сборки молекул рекомбинантной ДНК, получения и использования рекомбинантного бакуловируса подробно рассматриваются в таких работах, как, например, Sambrook et al, 1989, Molecular cloning - A Laboratory Manual, 2nd edition, Gold Spring Harbour Laboratory Press и O'Reilly et al, 1992, Baculovirus Expression Vectors - A Laboratory Manual, W.H. Freeman and Co, New York). Чтобы

произвести анализ других типов тирозинкиназы, цитоплазматические фрагменты, начиная с метионина 806 (KDR, номер L04947 по каталогу банка генов) и метионина 668 (рецептор EGF, номер X00588 по каталогу банка генов), можно клонировать и экспрессировать аналогичным образом.

Для экспрессии активности тирозинкиназы cFIt клетки Sf21 трижды заражали не содержащим бляшек рекомбинантным вирусом cFIt и собирали клетки через 48 часов. Собранные клетки промывали охлажденным льдом физиологическим раствором с фосфатным буфером (PBS) (10мМ фосфата натрия pH 7,4, 138мМ хлорида натрия, 2,7мМ хлорида калия), затем вновь суспендировали в охлажденной льдом смеси HNTG/PMSF (20мМ HEPES pH 7,5, 150мМ хлорида натрия, 10% глицерина в объемном отношении, 1% тритона X100 в объемном отношении, 1,5мМ хлорида магния, 1мМ этиленгликоль-бис(β-аминоэтиловый эфир)N,N,N',N'-тетрауксусной кислоты (EGTA), 1мМ фенилметилсульфонилфторида (PMSF); PMSF добавляли непосредственно перед использованием из 100мМ только что приготовленного раствора в метаноле), используя 1мл смеси HNTG/PMSF на 10 миллионов клеток. Суспензию центрифугировали в течение 10 минут со скоростью 13000 оборотов/минуту при температуре 4°C, после чего супернатант (фермент) удаляли и хранили в виде аликвот при температуре -70°C. Каждую новую порцию фермента титровали, разбавляя ферментным разбавителем (100мМ HEPES pH 7,4, 0,2мМ ортованадата натрия, 0,1% тритона X100 в объемном отношении, 0,2мМ дитиотреитола). Для получения типичной порции фермент разбавляли в отношении 1:2000 ферментным разбавителем и в каждом анализе использовали 50мкл разбавленного фермента.

Раствор субстрата получали из произвольного сополимерсодержащего тирозина, например, Poly(Glu, Ala, Tyr) 6:3:1 (Sigma P3899), хранили при концентрации 1мг/мл продукта в физиологическом растворе с фосфатным буфером при температуре -20°C и разбавляли физиологическим раствором с фосфатным буфером в отношении 1:500 для покрытия планшета.

В день, предшествующий анализу, во все лунки аналитических планшетов (96-луночные иммунопланшеты Nunc maxisorp) вводили 100мкл разбавленного раствора субстрата, затем их заклеивали и оставляли на ночь при температуре 4°C.

В день анализа раствор субстрата удаляли, лунки аналитических планшетов один раз промывали PBST (физиологическим раствором с фосфатным буфером, содержащим 0,05% твина 20 в объемном отношении) и один раз 50мМ HEPES pH 7,4.

Испытуемые соединения разбавляли 10% диметилсульфоксидом (ДМСО) и 25мкл разбавленного соединения переносили в лунки промытых аналитических планшетов. "Полные" контрольные лунки вместо испытуемого соединения содержали 10% ДМСО. Во все испытательные лунки добавляли двадцать пять микролитров 40мМ хлорида марганца(II), содержащего 8мкМ аденозин-5'-трифосфата (АТФ), а в "пустые" контрольные лунки вводили хлорид марганца (II) без аденозин-5'-трифосфата. Чтобы инициировать реакции, в каждую лунку добавляли 50мкл только что разбавленного фермента и планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 20 минут. Затем жидкость сливали и лунки дважды промывали PBST. В каждую лунку добавляли сто микролитров антитела против фосфотирозина IgG мышей (продукт 05-321 фирмы Upstate Biotechnology Inc.), разбавленного в отношении 1:6000 PBST, содержащим 0,5% бычьего сывороточного альбумина (BSA) в отношении массы к объему, и планшеты инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре, после чего жидкость сливали и лунки дважды промывали PBST. Затем добавляли сто микролитров антитела против мышинового иммуноглобулина овец, связанного пероксидазой из хрена (продукт NXA 931 фирмы Amersham), разбавленного в отношении 1:500 PBST, содержащим 0,5% бычьего сывороточного альбумина в отношении массы к объему, и планшеты инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре, после чего жидкость сливали и лунки дважды промывали PBST. В каждую лунку добавляли сто микролитров раствора 2,2'-азино-бис(3-этилбензтиазолин-6-сульфонокислоты) (ABTS), только что приготовленного из одной 50мг таблетки ABTS (Boehringer 1204 521) в 50мл только что приготовленного фосфат-цитратного буфера (50мМ) pH 5,0+0,03% пербората натрия (полученного из 1 капсулы фосфат-цитратного буфера с перборатом натрия (PCSB) (Sigma P4922) на 100мл дистиллированной воды). Планшеты инкубировали в течение 20-60 минут при комнатной температуре до достижения во всех контрольных лунках оптической плотности, равной примерно 1,0, которую измеряли при 405нм с помощью спектрофотометра для чтения планшетов. Величины, полученные для "пустых" (без АТФ) и "полных" (без соединения) контрольных лунок, использовали для определения степени разбавления испытуемого соединения, при которой достигалось 50% ингибирование активности фермента.

(b) Анализ пролиферации эндотелиальных клеток пупочной вены человека in vitro

Этот анализ позволяет определить способность испытуемого соединения подавлять пролиферацию эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVEC), стимулируемую фактором роста.

Клетки HUVEC выделяли в MCDB 131 (Gibco BRL)+7,5% фетальной телячьей сыворотки (FCS) и культивировали на планшетах (при 2-8-кратном пассировании) в MCDB 131+2% фетальной телячьей сыворотки в объемном отношении +3мкг/мл гепарина+1мкг/мл гидрокортизона при концентрации 1000 клеток/лунку на 96-луночных планшетах. Не ранее чем через 4 часа в лунки добавляли соответствующий фактор роста (то есть 3нг/мл VEGF, 3нг/мл EGF или 0,3нг/мл b-FGF) и испытуемое соединение. Культуры инкубировали в течение 4 дней при температуре 37°C с 7,5% диоксида углерода. На четвертый день культуры импульсно метили 1мкCi/лунку тритированным тимидином (продукт TRA 61 фирмы Amersham) и инкубировали в течение 4 часов. Клетки собирали с помощью харвестера для 96-луночного планшета (Tomtek) и анализировали на включение трития с помощью счетчика бета-излучения для планшетов. Включение радиоактивной метки в клетки, выраженное в виде числа импульсов в минуту, использовали для измерения величины ингибирования испытуемыми соединениями пролиферации клеток, стимулированной фактором роста.

(c) Анализ эдемы матки у крыс in vivo

Этот анализ позволяет определить способность соединений сокращать резкое увеличение массы матки у крыс, происходящее в течение первых 4-6 часов после эстрогенной стимуляции. Давно известно, что подобное начальное увеличение массы матки происходит вследствие отека, вызываемого повышенной проницаемостью сосудистой сети матки. Куллинан-Бов и Коос (Cullinan-Bove and Koos, Endocrinology, 1993,

133: 829-837) недавно продемонстрировали, что существует тесная временная взаимосвязь с повышенной экспрессией мРНК VEGF в матке. Мы установили, что предварительное введение крысам нейтрализующего моноклонального антитела против VEGF значительно сокращает быстрое увеличение массы матки. Это подтверждает предположение о том, что увеличение массы опосредовано главным образом фактором роста эндотелия сосудов.

Группам крыс в возрасте 20-22 дней подкожно вводили одну дозу эстрадиолбензоата (2,5мкг/крысу) в растворителе или только растворитель. Последняя группа состояла из нестимулированных контрольных животных. Испытуемые соединения вводили перорально через разные промежутки времени до введения эстрадиолбензоата. Через пять часов после введения эстрадиолбензоата крыс гуманно умерщвляли, у них иссекали матку, промокали ее и взвешивали. Увеличение массы матки в группах, получавших испытуемое соединение и эстрадиолбензоат или только эстрадиолбензоат, сравнивали между собой с помощью t-критерия Стьюдента. Ингибирование действия эстрадиолбензоата считалось статистически значимым при $p < 0,05$.

Другим объектом данного изобретения является создание фармацевтических композиций, содержащих указанные выше соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли в сочетании с фармацевтически приемлемыми наполнителями или разбавителями.

Эти композиции можно использовать для перорального введения, например, в форме таблеток или капсул, для парентерального введения (включая внутривенные, подкожные, внутримышечные, внутрисосудистые инъекции или вливания), например, в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии, для местного применения, например, в виде мази или крема, или для ректального введения, например, в виде суппозитория. Вышеуказанные композиции, как правило, можно получить известными способами с использованием обычных наполнителей.

Композиции по настоящему изобретению преимущественно получают в дозированной форме. Указанные соединения вводят теплокровным животным в количестве 5-5000мг на кв.м поверхности тела животного, то есть примерно 0,1-100мг/кг. Стандартная доза обычно составляет 1-100мг/кг, предпочтительно 1-50мг/кг и, как правило, дает хороший терапевтический эффект. Дозированная лекарственная форма, например, таблетка или капсула, обычно содержит 1-250мг активного ингредиента.

Другим объектом настоящего изобретения является использование соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей для лечения людей или животных.

Мы обнаружили, что соединения по настоящему изобретению подавляют активность тирозинкиназы рецепторов VEGF и поэтому представляют интерес благодаря своему антиангиогенному действию и/или способности уменьшать сосудистую проницаемость.

Еще одним объектом настоящего изобретения являются соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, предназначенные для использования в качестве лекарственных средств, в частности, соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, предназначенные для использования в качестве лекарственных средств, уменьшающих ангиогенез и/или сосудистую проницаемость у теплокровных животных, таких как человек.

Таким образом еще одним объектом данного изобретения является использование соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей для получения лекарственных средств, уменьшающих ангиогенез и/или сосудистую проницаемость у теплокровных животных, таких как человек.

Другим объектом данного изобретения является метод лечения, направленный на уменьшение ангиогенеза и/или сосудистой проницаемости у теплокровных животных, таких как человек, нуждающихся в таком лечении, которое заключается в том, что указанному животному вводят эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Как указывалось выше, величина лекарственной дозы, необходимой для лечения или профилактики конкретного заболевания, может изменяться в зависимости от состояния нуждающегося субъекта, способа введения и тяжести заболевания. Дневная доза предпочтительно составляет 1-50мг/кг. Однако указанная дневная доза обязательно должна быть различной в зависимости от состояния нуждающегося субъекта, способа введения и тяжести заболевания. Поэтому оптимальную дозу может определить только лечащий врач.

Лечение, направленное на уменьшение ангиогенеза и/или сосудистой проницаемости, может проводиться только указанными препаратами, или помимо соединений по настоящему изобретению курс лечения может включать введение одного или нескольких других веществ. Совместное лечение предполагает одновременное, последовательное или раздельное введения нескольких лекарственных средств. В онкологии обычно практикуются разные формы лечения субъектов, страдающих раком. Лечение лекарственными средствами, уменьшающими ангиогенез и/или сосудистую проницаемость, дополняется хирургическими операциями, лучевой терапией или химиотерапией. Химиотерапия может охватывать три основные категории лекарственных средств:

(i) другие антиангиогенные средства, которые имеют другие механизмы воздействия по сравнению с рассмотренными выше (например, линомид, ингибиторы функции интегрин $\alpha_v\beta_3$, ангиостатин, разоксин, талидомид);

(ii) цитостатические средства, такие как антиэстрогены (например, тамоксифен, торемифен, ралоксифен, дролоксифен, иодоксифен), прогестогены (например, мегестролацетат), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, летразол, воразол, экземестан), антипрогестогены, антиандрогены (например, флутамид, нилутамид, бикалутамид, ципротеронацетат), агонисты и антагонисты LHRH (например, гозерелинацетат, лупролид), ингибиторы тестостерон-5 α -дигидроредуктазы (например, финастерид), антиинвазивные средства (например, ингибиторы металлопротеиназы подобные маримастату и ингибиторы функции рецептора для активатора плазминогена урокиназы) и ингибиторы функции фактора роста (такими факторами роста являются, например, EGF, FGF, выделяемый из тромбоцитов фактор роста и гепатоцитарный фактор роста; указанные ингибиторы включают антитела к факторам роста, антитела к рецепторам фактора роста, ингибиторы тирозинкиназы и ингибиторы серин/треонинкиназы); и

(iii) антипролиферативные и антинеопластические лекарственные средства и их комбинации, используемые в онкологии, такие как антиметаболиты (например, антифолаты подобные метотрексату, фторпиримидины подобные 5-фторурацилу, аналоги пурина и аденозина, цитозинарабинозид); противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины подобные доксорубину, дауномицину, эпирубицину и идарубицину, митомицину-С, дактиномицину, митрамицину); производные платины (например, цисплатин, карбоплатин); алкилирующие агенты (например, нитросоединение горчицы, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, циклофосфамид, ифосфамид, нитрозомочевина, тиотепа); антимитотические средства (например, винкаалкалоиды подобные винкристину и таксоиды подобные таксолу, таксотеру); ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины подобные этопозиду и тенипозиду, амсакрину, топотекану).

Как указывалось выше, соединения по настоящему изобретению представляют интерес благодаря своему антиангиогенному действию и/или способности уменьшать сосудистую проницаемость. Предполагается, что соединения по данному изобретению могут быть полезны для лечения целого ряда заболеваний, в том числе рака, диабета, псориаза, ревматоидного артрита, саркомы Капоши и гемангиомы, острой и хронической невропатии, атеромы, артериального рестеноза, аутоиммунных заболеваний, острых воспалений и глазных болезней, вызываемых пролиферацией клеток ретинальных сосудов. Кроме того, считается, что соединения по данному изобретению способны эффективно замедлять рост первичных и рецидивирующих твердых опухолей, вызываемых VEGF, в частности, опухолей, развитие и разрастание которых в значительной степени зависит от VEGF, включая, например, некоторые опухоли толстой кишки, молочной железы, предстательной железы, легких, наружных женских половых органов и кожи.

Помимо того, что соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли являются полезными лекарственными средствами, их можно также использовать в качестве фармакологических средств для разработки и стандартизации *in vitro* и *in vivo* тест-систем с целью определения эффективности ингибиторов активности тирозинкиназы рецепторов VEGF у лабораторных животных, таких как кошки, собаки, кролики, обезьяны, крысы и мыши, в процессе научно-исследовательской работы по созданию новых лекарственных средств.

Используемый в этом описании изобретения термин "эфир" означает диэтиловый эфир.

Это изобретение далее иллюстрируется приведенными ниже примерами, не ограничивающими его объем, в которых, за исключением особо оговоренных случаев:

(i) выпаривание осуществляют посредством ротационного выпаривания в вакууме и обработку производят после удаления фильтрованием остаточных твердых веществ, таких как осушители;

(ii) все операции выполняют при комнатной температуре, то есть в интервале 18-25°C и в атмосфере инертного газа, такого как аргон;

(iii) хроматографию на колонках (флэш-методом) и жидкостную хроматографию среднего давления выполняют на силикагеле Merck Kieselgel (№ 9385) или на силикагеле для хроматографии с обращенной фазой Merck Lichroprep RP-18 (№9303) фирмы Merck, Дармштадт, Германия;

(iv) величины выхода даны только для иллюстрации, и они не обязательно являются максимально возможными;

(v) температуры плавления не скорректированы и определены с помощью автоматического устройства для определения температуры плавления Mettler SP62, устройства с масляной баней или устройства с нагревательной пластиной Кюфлера.

(vi) структуры конечных продуктов формулы I подтверждены спектроскопией (обычно протонного) магнитного резонанса (NMR) и масс-спектрометрией (MS); величины химических сдвигов при выполнении спектроскопии протонного магнитного резонанса измерены по δ -шкале химических сдвигов и мультиплетность пиков показана следующим образом: s, синглет; d, дублет; t, триплет; m, мультиплет; br, широкий; q, квартет;

(vii) промежуточные соединения обычно полностью не исследованы, и их чистота определена посредством тонкослойной хроматографии, жидкостной хроматографией высокого разрешения, анализа методом инфракрасной спектроскопии (ИК) или анализа методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР);

(viii) в примерах использованы следующие аббревиатуры:

DMF - N,N-диметилформамид;

DMSO - диметилсульфоксид (DMSO);

DMA - N,N-диметилацетамид;

ТФУ - трифторуксусная кислота.]

Пример 1

К раствору 4-хлор-6,7-диметоксихиназолина (202мг, 0,9ммоль) и 4-бром-2-фтор-5-гидроксианилина (описанного в европейском патенте №61741 A2) (206мг, 1ммоль) в 2-бутаноле (8мл) добавляют раствор хлороводорода в изопропанол (0,1мл, 5М раствора). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 45 минут и оставляют охлаждаться. Осажденный продукт собирают фильтрованием, промывают 2-бутанолом и эфиром и сушат в вакууме, что дает гидрат гидрохлорида 4-(4-бром-2-фтор-5-гидроксианилино)-6,7-диметоксихиназолина (340мг, 87%) в виде белого твердого вещества.

т. пл. 265-270°C.

спектр ^1H ЯМР: (DMSO- d_6) 4,0 (2s, 6H); 7,13 (d, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,64 (d, 1H); 8,17 (s, 1H); 8,8 (s, 1H); 10,6 (s, 1H); 11,3 (s, 1H)

MS-ESI: 394-396 [M] $^+$

Элементный анализ: найдено: C 43,42; H 3,68; N 9,33

C₁₆H₁₃BrFN₃O₃ 1HCl 1,05H₂O вычислено: C 42,75; H 3,61; N 9,35%

Исходное вещество получено следующим образом:

Смесь 4,5-диметоксиантралиновой кислоты (19,7г) и формамида (10мл) перемешивают и нагревают до 190°C в течение 5 часов. Эту смесь оставляют охлаждаться примерно до 80°C и добавляют воду (50мл). Смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 3 часов. Осадок отделяют, промывают водой и сушат с получением 6,7-диметокси-3,4-дигидрохиназолин-4-она (3,65г).

Смесь порции (2,06г) полученного таким образом вещества, тионилхлорида (20мл) и ДМФ (1 капля) перемешивают и нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь упаривают и остаток распределяют между этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу промывают водой, сушат ($MgSO_4$) и упаривают. Остаток очищают хроматографией на колонках, используя в качестве элюента все более полярные смеси метилхлорида и этилацетата, что дает 4-хлор-6,7-диметоксихиназолин (0,6г, 27%).

Пример 2

К расплаву 2,4-дигидрокситолуола (0,6г, 4,8ммоль) при температуре 140°C добавляют твердый гидроксид калия (71мг, 1,2ммоль) и 4-хлор-6,7-диметоксихиназолин (0,25г, 1,1ммоль) (полученный аналогично исходному веществу в примере 1). Полученную смесь перемешивают при температуре 140°C в течение 15 минут и оставляют охлаждаться, затем ее разбавляют водой, подкисляют до pH 4 и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат ($MgSO_4$) и выпаривают растворитель. Сырой продукт сначала очищают флэш-хроматографией, элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат (1:9), а затем абсорбционной ВЭЖХ, элюируя смесью трихлорметан:ацетонитрил (85:15), что дает 6,7-диметокси-4-(3-гидрокси-4-метилфеноксид)хиназолин (116мг, 34%).

т. пл. 213-216°C.

спектр 1H ЯМР: ($CDCl_3$) 2,22 (s, 3H); 4,05 (s, 6H); 6,6 (s, 1H); 6,69 (dd, 1H); 7,2 (d, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 8,35 (br s, 1H); 8,65 (s, 1H).

MS-ESI: 313 $[M]^+$

Элементный анализ: найдено: C 65,36; H 5,53; N 8,92

$C_{17}H_{16}N_2O_4$ вычислено: C 65,38; H 5,16; N 8,97%

Исходное вещество получено следующим образом:

К раствору 2,4-диметокситолуола (1г, 6,5ммоль) в пентане (10мл) при температуре -70°C добавляют трехбромистый бор (3,1мл, 3,2ммоль). Реакционную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры и перемешивают еще 2 часа. Затем добавляют смесь воды со льдом и этилацетат, водный слой подщелачивают до pH 9,5 2М водным раствором гидроксида натрия. Смесь перемешивают в течение 10 минут, после чего органический слой отделяют и водный слой экстрагируют этилацетатом. Объединенный органический экстракт промывают насыщенным раствором соли, сушат ($MgSO_4$) и выпаривают растворитель. Остаток очищают флэш-хроматографией, элюируя смесью метилхлорид:этилацетат (9:1), что дает 2,4-дигидрокситолуол (759мг, 94%) в виде белого твердого вещества.

Пример 3

В соответствии с процедурой, описанной в примере 2, во время выполнения абсорбционной ВЭЖХ экстрагируют второе соединение, элюируя смесью трихлорметан:ацетонитрил (75:25), что дает 6,7-диметокси-4-(5-гидрокси-2-метилфеноксид)хиназолин (123мг, 36%).

т. пл. 231-239°C.

спектр 1H ЯМР: ($CDCl_3$) 2,1 (s, 3H); 4,05 (s, 6H); 6,6 (s, 1H); 6,72 (dd, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 8,65 (s, 1H)

MS-ESI: 313 $[M]^+$

Элементный анализ: найдено: C 65,05; H 5,68; N 8,6

$C_{17}H_{16}N_2O_4 \cdot 0,1H_2O$ вычислено: C 65,00; H 5,20; N 8,92%

Пример 4

Смесь 4-(4-хлор-2-фторфеноксид)-7-гидрокси-6-метоксихиназолина (160мг, 0,5ммоль), 2-бромэтилметилового эфира (83мг, 0,6ммоль) и карбоната калия (207мг, 1,5ммоль) в ДМФ (3мл) нагревают до 180°C в течение 45 минут. Реакционную смесь оставляют охлаждаться, разбавляют водой и подкисляют до pH 3,5. Полученную водную смесь экстрагируют этилацетатом, органический экстракт промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат ($MgSO_4$) и выпаривают растворитель. Остаток очищают флэш-хроматографией, элюируя смесью метилхлорид:эфир (7:3), что дает 4-(4-хлор-2-фторфеноксид)-7-(2-метоксиэтоксид)-6-метоксихиназолин (130мг, 68%).

т. пл. 167-168°C.

спектр 1H ЯМР: ($DMSO-d_6$) 3,76 (t, 2H); 3,99 (s, 3H); 4,34 (t, 2H); 7,4 (d, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,56 (t, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,70 (dd, 1H); 8,56 (s, 1H)

MS-ESI: 379 $[M]^+$

Элементный анализ: найдено: C 57,03; H 4,53; N 7,41

$C_{18}H_{16}FCIN_2O_4 \cdot 0,1H_2O$ вычислено: C 56,81; H 4,29; N 7,36%

Исходное вещество получено следующим образом:

Смесь 2-амино-4-бензилокси-5-метоксибензамида (J. Med. Chem. 1977, vol. 20, 146-149, 10г, 0,04ммоль) и реактива Голда (7,4г, 0,05ммоль) в диоксане (100мл) перемешивают и нагревают с обратным холодильником в течение 24 часов. К реакционной смеси добавляют ацетат натрия (3,02г, 0,037ммоль) и уксусную кислоту (1,65мл, 0,029ммоль) и нагревают еще 3 часа. Смесь упаривают, к остатку добавляют воду, твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат. Перекристаллизация из уксусной кислоты дает 7-бензилокси-6-метокси-3,4-дигидрохиназолин-4-он (8,7г, 84%).

Смесь 7-бензилокси-6-метокси-3,4-дигидрохиназолин-4-она (2,82г, 0,01ммоль), тионилхлорида (40мл) и ДМФ (0,28мл) перемешивают и нагревают с обратным холодильником в течение 1 часа. Смесь упаривают и подвергают азеотропной отгонке с толуолом, что дает гидрохлорид 7-бензилокси-4-хлор-6-метоксихиназолина (3,45г).

К раствору гидрохлорида 7-бензилокси-4-хлор-6-метоксихиназолина (506мг, 1,5ммоль) в пиридине (8мл) добавляют 4-хлор-2-фторфенол (264мг, 1,8ммоль) и нагревают смесь с обратным холодильником в течение 45 минут. Растворитель выпаривают и остаток распределяют между этилацетатом и водой. Органический слой промывают 0,1М раствором HCl, водой и насыщенным раствором соли, сушат ($MgSO_4$) и выпаривают растворитель. Твердый остаток растирают в порошок с петролейным эфиром, сырой продукт собирают фильтрованием и очищают флэш-хроматографией, элюируя смесью

метиленхлорид:эфир (9:1), что дает 7-бензилокси-4-(4-хлор-2-фторфенокси)-6-метоксихиназолин (474мг, 77%) в виде кремового твердого вещества.

т. пл. 179-189°C.

спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 3,99 (s, 3H); 5,36 (s, 2H); 7,35-7,5 (m, 4H); 7,55-7,65 (m, 5H); 7,72 (d, 1H); 8,6 (s, 1H)

MS-ESI: 411 $[\text{MH}]^+$

Элементный анализ: найдено: C 63,38; H 4,07; N 6,78

$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClFN}_2\text{O}_3 \cdot \text{O}$, $0,6\text{H}_2\text{O} \cdot \text{O}$, $0,5\text{CH}_2\text{Cl}_2$ вычислено: C 63,64; H 3,93; N 6,73%

Раствор 7-бензилокси-4-(4-хлор-2-фторфенокси)-6-метоксихиназолина (451мг, 1,1ммоль) в ТФУ (4,5мл) нагревают с обратным холодильником в течение 3 часов. Смесь разбавляют толуолом и летучие вещества выпаривают. Остаток растирают в порошок с метиленхлоридом, собирают фильтрованием, промывают эфиром и сушат в вакууме с получением 4-(4-хлор-2-фторфенокси)-7-гидрокси-6-метоксихиназолина (320мг, 90%).

спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 4,0 (s, 3H); 7,27 (s, 1H); 7,43 (dd, 1H); 7,56 (t, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,72 (dd, 1H); 8,5 (s, 1H)

MS-ESI: 321 $[\text{MH}]^+$

Пример 5

К раствору 3-гидроксibenзолтиола (168мг, 1,3ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (233мкл, 1,3ммоль) в ДМФ (5мл) добавляют 4-хлор-6,7-диметоксихиназолин (200мг, 0,89ммоль) (полученный аналогично исходному веществу в примере 1). Реакционную смесь нагревают при температуре 40°C в течение 10 минут, после чего ее оставляют охлаждаться, разбавляют водой, подкисляют до pH 3 и экстрагируют этилацетатом. Органический экстракт промывают насыщенным раствором соли, сушат (MgSO_4) и выпаривают растворитель. Остаток перекристаллизовывают из смеси этанол/эфир, с получением 6,7-диметокси-4-(3-гидроксibenзилтио)хиназолина (259мг, 93%) в виде белого твердого вещества.

т. пл. 221-230°C.

спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 4,0 (2s, 6H); 6,9 (dd, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,07 (d, 1H); 7,34 (t, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,38 (s, 1H); 8,7 (s, 1H); 9,8 (br s, 1H)

MS-ESI: 315 $[\text{MH}]^+$

Элементный анализ: найдено: C 61,06; H 4,61; N 8,95

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ вычислено: C 61,13; H 4,49; N 8,91%

Исходное вещество получено следующим образом:

К раствору 3-метоксibenзолтиола (1г, 7,1ммоль) в метиленхлориде (10мл) при 0°C добавляют трехбромистый бор (1,4мл, 14ммоль). Реакционную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры и перемешивают еще 60 минут, после чего ее разбавляют этилацетатом и водой и подщелачивают водным 2М раствором гидроксида натрия до pH 9. Затем смесь экстрагируют этилацетатом, объединенный экстракт промывают насыщенным раствором соли, сушат (MgSO_4) и выпаривают растворитель. Остаток очищают флэш-хроматографией, элюируя смесью петролейный эфир: этилацетат (8:2), что дает 3-гидроксibenзолтиол (819мг, 91%).

спектр ^1H ЯМР: (CDCl_3) 3,42 (s, 1H); 4,85 (br s, 1H); 6,6 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,85 (d, 1H); 7,1 (t, 1H)

Пример 6

К раствору 4-(5-ацетокси-4-хлор-2-фторанилино)-6-метокси-7-(2-метоксизетокси)хиназолина (180мг, 0,4ммоль) в метаноле (50мл) добавляют концентрированный водный раствор аммиака (5мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов и разбавляют водой. Большую часть метанола выпаривают, полученный осадок собирают фильтрованием, промывают водой и сушат с получением 4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-метоксизетокси)хиназолина (73мг, 45%).

т. пл. >250°C.

спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 3,29 (s, 3H); 3,74 (t, 2H); 3,94 (s, 3H); 4,28 (t, 2H); 7,15 (d, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,77 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 9,40 (s, 1H)

MS-ESI: 394 $[\text{MH}]^+$

Элементный анализ: найдено: C 51,1; H 4,6; N 9,8

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{ClFO}_4 \cdot 1,6\text{H}_2\text{O}$ вычислено: C 51,2; H 4,8; N 9,9%

Исходное вещество получено следующим образом:

Смесь 4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилина (2,5г, 15ммоль) (описанного в европейском патенте №61741 A2) и 7-бензилокси-4-хлор-6-метоксихиназолина (4,2г, 14ммоль) (полученного аналогично исходному веществу в примере 4, но с водной обработкой) в изопропанолe нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем смесь оставляют охлаждаться, твердый продукт собирают фильтрованием, промывают изопропанолом и сушат с получением гидрохлорида 7-бензилокси-4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метоксихиназолина (4,8г, 81%).

спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 3,98 (s, 3H); 5,18 (s, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,18-7,27 (m, 7H); 8,06 (s, 1H); 8,38 (s, 1H)

К перемешиваемой суспензии гидрохлорида 7-бензилокси-4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метоксихиназолина (600мг, 1,4ммоль) в метиленхлориде (7мл) добавляют триэтиламин (216мл, 1,5ммоль) и уксусный ангидрид (133мл, 1,4ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов и нерастворимое вещество удаляют фильтрованием, после чего из фильтрата выпаривают летучие вещества и остаток очищают флэш-хроматографией, элюируя смесью метиленхлорид:метанол (100:0 с увеличением полярности до 97:3), что дает 4-(5-ацетокси-4-хлор-2-фторанилино)-7-бензилокси-6-метоксихиназолин (340мг, 52%) в виде твердого вещества.

спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 2,34 (s, 3H); 3,94 (s, 3H); 5,28 (s, 2H); 7,28 (s, 1H); 7,35-7,44 (m, 2H); 7,50 (d, 2H); 7,58 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,80 (s, 1H); 8,37 (s, 1H); 9,30 (s, 1H)

MS-ESI: 468 $[\text{MH}]^+$

Раствор 4 (5-ацетокси-4-хлор-2-фторанилино)-7-бензилокси-6-метоксихиназолина (250мг, 0,54ммоль) в метаноле (5мл), трихлорметане (5мл) и ДМФ (1мл) в течение 4 часов перемешивают в атмосфере водорода под давлением 1атм. с таким катализатором, как 5% палладий на угле (100мг). Катализатор

удаляют фильтрованием через диатомовую землю и растворитель выпаривают. Остаток растворяют в этилацетате, промывают водой и насыщенным раствором соли и сушат (MgSO_4). Большую часть растворителя выпаривают, смесь охлаждают и добавляют гексан с получением твердого продукта, который собирают фильтрованием, промывают смесью гексан/этилацетат и сушат, что дает 4-(5-ацетокси-4-хлор-2-фторанилино)-7-гидрокси-6-метоксихиназолин (170мг, 45%).

спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 2,37 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 7,08 (s, 1H); 7,59 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,78 (s, 1H); 8,34 (s, 1H); 9,48 (s, 1H)

К перемешиваемой смеси 4-(5-ацетокси-4-хлор-2-фторанилино)-7-гидрокси-6-метоксихиназолина (250мг, 0,66ммоль), 2-метоксиэтанола (63мл, 0,8ммоль) и трибутилфосфина (405мл, 1,6ммоль) в метиленхлориде при 0°C порциями добавляют 1-1'-(азодикарбонил)дипиперидин (413мг, 1,6ммоль). Полученный раствор оставляют нагреваться до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 часов. Осажденное твердое вещество удаляют фильтрованием, после чего из фильтрата выпаривают растворитель и остаток очищают флэш-хроматографией, элюируя смесью ацетонитрил:метиленхлорид (1:9 с увеличением полярности до 4:6), что дает 4-(5-ацетокси-4-хлор-2-фторанилино)-6-метокси-7-(2-метоксиэтоксид)хиназолин (180мг, 62%) в виде твердого вещества.

спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 2,35 (s, 3H); 3,33 (s, 3H); 3,75 (t, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,28 (t, 2H); 7,22 (s, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,80 (s, 1H); 8,39 (s, 1H); 9,60 (s, 1H)

MS-ESI: 436 $[\text{MH}]^+$

Пример 7

Смесь гидрохлорида 4-хлор-6,7-диметоксихиназолина (2,1г, 8ммоль) (полученного аналогично исходному веществу в примере 1, но без водной обработки) и 4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилина (1,43г, 8,9ммоль) (описанного в европейском патенте №61741 A2) в изопропанол (150мл) нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь оставляют охлаждаться, твердый продукт собирают фильтрованием, промывают изопропанолом и сушат с получением гидрохлорида 4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6,7-диметоксихиназолина (1,45г, 47%).

т. пл. $>250^\circ\text{C}$.

спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 4,0 (s, 6H); 7,17 (d, 1H); 7,34 (s, 1H); 7,50 (d, 1H); 8,22 (s, 1H); 8,80 (s, 1H)

MS-ESI: 350 $[\text{MH}]^+$

Элементный анализ: найдено: C 49,2; H 3,7; N 10,9

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{ClFO}_3 \cdot \text{HCl}$ вычислено: C 49,7; H 3,6; N 10,9%

Пример 8

Смесь гидрохлорида 4-хлор-6,7-диметоксихиназолина (2,5г, 9,6ммоль) (полученного аналогично исходному веществу в примере 1, но без водной обработки) и 2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилина (1,48г, 10,5ммоль) в изопропанол (150мл) нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь оставляют охлаждаться, твердый продукт собирают фильтрованием, промывают изопропанолом и сушат с получением гидрохлорида 4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6,7-диметоксихиназолина (2,2г, 71%).

т. пл. $>250^\circ\text{C}$.

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 2,15 (s, 3H); 3,99 (s, 6H); 6,88 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,32 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,78 (s, 1H); 9,66 (s, 1H)

Элементный анализ: найдено: C 56,3; H 5,4; N 10,4

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{FO}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0,65\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$ вычислено: C 56,3; H 5,5; N 10,4%

Исходное вещество получено следующим образом:

К раствору 4-фтор-2-метилфенола (10г, 79ммоль) в 6% водном растворе гидроксида натрия при 0°C в течение 30 минут добавляют метилхлорформат (6,8мл, 88ммоль). Смесь перемешивают в течение 2 часов и экстрагируют этилацетатом (100мл). Этилацетатный экстракт промывают водой (100мл) и сушат (MgSO_4), растворитель выпаривают с получением 4-фтор-2-метилфенилметилкарбоната (11,4г, 78%) в виде масла.

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 2,14 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 7,05 (m, 1H); 7,1-7,25 (m, 2H)

К раствору 4-фтор-2-метилфенилметилкарбоната (11,34г, 62ммоль) в концентрированной серной кислоте (6мл) медленно добавляют смесь концентрированной азотной кислоты (6мл) и концентрированной серной кислоты (6мл) так, чтобы температура реакционной смеси была ниже 50°C . Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов, затем добавляют смесь воды со льдом и осажденный продукт собирают фильтрованием. Сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле, элюируя смесями метиленхлорид: гексан, постепенно увеличивая их полярность, а затем смесью метанол:метиленхлорид (1:19), что дает 4-фтор-2-метил-5-нитрофенол (2,5г, 22%) в виде твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6 , $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) 2,31 (s, 3H); 7,38 (d, 1H); 7,58 (d, 1H)

MS-ESI: 171 $[\text{MH}]^+$

Смесь 4-фтор-2-метил-5-нитрофенола (2,1г, 13ммоль), железного порошка (1г, 18ммоль) и сульфата железа(II) (1,5г, 10ммоль) в воде (40мл) нагревают с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционную смесь оставляют охлаждаться, нейтрализуют 2М водным раствором гидроксида натрия и экстрагируют этилацетатом (100мл). Этилацетатный экстракт сушат (MgSO_4) и растворитель выпаривают с получением 2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилина (0,8г, 47%) в виде твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 1,94 (s, 3H); 4,67 (s, 2H); 6,22 (d, 1H); 6,65 (d, 1H); 8,68 (s, 1H)

MS-ESI: 142 $[\text{MH}]^+$

Пример 9

Смесь 4-хлор-6-метокси-7-(2-метоксиэтоксид)хиназолина (76мг, 0,28ммоль) и 2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилина (40мг, 0,28ммоль) (полученного аналогично исходному веществу в примере 8) в изопропанол (2,5мл) перемешивают и нагревают с обратным холодильником в течение 7 часов. Реакционную смесь оставляют охлаждаться, после чего осажденный продукт собирают фильтрованием, промывают изопропанолом и сушат с получением гидрохлорида 4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6-метокси-7-(2-метоксиэтоксид)хиназолина (79мг, 66%) в виде белого твердого вещества.

т. пл $>275^\circ\text{C}$.

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 2,19 (s, 3H); 3,36 (s, 3H); 3,80 (m, 2H); 4,00 (s, 3H); 4,33 (m, 2H); 6,90 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,37 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 9,65 (br s, 1H); 11,25 (br s, 1H)

MS-ESI: 374 $[\text{MH}]^+$

Элементный анализ: найдено: C 55,7; H 4,8; N 10,1

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{FO}_4 \cdot \text{HCl}$ вычислено: C 55,7; H 5,2; N 10,3%

Исходное вещество получено следующим образом:

Смесь этил 4-гидрокси-3-метоксибензоата (9,8г, 50ммоль), 2-бромэтилметилового эфира (8,46мл, 90ммоль) и карбоната калия (12,42г, 90ммоль) в ацетоне (60мл) нагревают с обратным холодильником в течение 30 часов. Полученную смесь оставляют охлаждаться и твердые вещества удаляют фильтрованием, после чего из фильтрата выпаривают летучие вещества и остаток растирают в порошок с гексаном, что дает этил 3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)бензоат (11,3г, 89%) в виде белого твердого вещества.

т. пл. 57-60°C.

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 1,31 (t, 3H); 3,29 (s, 3H); 3,32 (s, 3H); 3,68 (m, 2H); 4,16 (m, 2H); 4,28 (q, 2H); 7,06 (d, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,56 (dd, 1H)

MS-FAB: 255 $[\text{MH}]^+$

К перемешиваемой концентрированной азотной кислоте (75мл) при 0°C порциями добавляют этил 3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)бензоат (9,5г, 37ммоль). Полученную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры и перемешивают еще 90 минут, затем ее разбавляют водой, экстрагируют метиленхлоридом, сушат (MgSO_4) и выпаривают растворитель. Остаток растирают в порошок с гексаном, что дает этил 5-метокси-4-(2-метоксиэтокси)-2-нитробензоат (10,6г, 95%) в виде оранжевого твердого вещества.

т. пл. 68-69°C.

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 1,27 (t, 3H); 3,30 (s, 3H); 3,69 (m, 2H); 3,92 (s, 3H); 4,25 (m, 2H); 4,29 (q, 2H); 7,30 (s, 1H); 7,65 (s, 1H)

MS-Cl: 300 $[\text{MH}]^+$

Смесь этил 5-метокси-4-(2-метоксиэтокси)-2-нитробензоата (10,24г, 34ммоль), циклогексена (30мл) и катализатора, такого как 10% палладий на угле (2,0г), в метаноле (150мл) нагревают с обратным холодильником в течение 5 часов. Реакционную смесь оставляют охлаждаться и разбавляют метиленхлоридом. Катализатор удаляют фильтрованием, после чего из фильтрата выпаривают летучие вещества. Остаток перекристаллизовывают из смеси этилацетат/гексан с получением этил 2-амино-5-метокси-4-(2-метоксиэтокси)бензоата (8,0г) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. К этому продукту добавляют формамид (80мл) и нагревают смесь при температуре 170°C в течение 18 часов. Примерно половину растворителя выпаривают в высоком вакууме и остаток оставляют на ночь для выстаивания. Твердый продукт собирают фильтрованием, промывают эфиром и сушат с получением 6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)-3,4-дигидрохиназолин-4-она (5,3г, 62% в результате выполнения двух стадий) в виде серого твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 3,35 (s, 3H); 3,74 (m, 2H); 3,89 (s, 3H); 4,26 (m, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 12,03 (br s, 1H)

MS-Cl: 251 $[\text{MH}]^+$

К смеси 6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)-3,4-дигидрохиназолин-4-она (5,1г, 20ммоль) в тионилхлориде (50мл) добавляют ДМФ (0,5мл). Смесь перемешивают и нагревают с обратным холодильником в течение 3 часов, оставляют охлаждаться и выпаривают избыток тионилхлорида. Остаток суспендируют в метиленхлориде и промывают водным раствором бикарбоната натрия. Водную фазу экстрагируют метиленхлоридом и объединенные экстракты сушат (MgSO_4). Сырой продукт перекристаллизовывают из смеси метиленхлорид/гексан с получением 4-хлор-6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)хиназолина (2,8г, 51%) в виде мелкозернистого белого твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 3,37 (s, 3H); 3,77 (m, 2H); 4,01 (s, 3H); 4,37 (m, 2H); 7,40 (s, 1H); 7,49 (s, 1H); 8,88 (s, 1H)

MS-Cl: 269 $[\text{MH}]^+$

Пример 10

Смесь гидрохлорида 4-хлор-6,7-диметоксихиназолина (152мг, 0,6ммоль) (полученного аналогично исходному веществу в примере 1, но без водной обработки) и 4-бром-2,6-дифторанилина (121мг, 0,6ммоль) в изопропанол (7мл) нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов. Полученную смесь оставляют охлаждаться, после чего твердый продукт собирают фильтрованием, промывают изопропанолом и сушат с получением гидрохлорида 4-(4-бром-2,6-дифторанилино)-6,7-диметоксихиназолина (81мг, 35%)

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 4,0 (s x 2, 3H каждый); 7,2 (s, 1H); 7,35 (d, 2H); 8,2 (s, 1H); 8,9 (s, 1H); 11,8 (br s, 1H)

MS-ESI: 396 $[\text{MH}]^+$

Пример 11

Гидрохлорид 4-хлор-6,7-диметоксихиназолина (300мг, 1,15ммоль) (полученный аналогично исходному веществу в примере 1, но без водной обработки) и 2,4-дифтор-5-гидроксианилин (184мг, 0,90ммоль) в изопропанол (10мл) нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь оставляют охлаждаться, после чего осажденный продукт собирают фильтрованием, промывают изопропанолом и сушат с получением гидрохлорида 4-(2,4-дифтор-5-гидроксианилино)-6,7-диметоксихиназолина (250мг, 65%).

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 3,99 (s, 6H); 7,05 (dd, 1H); 7,17 (s, 1H); 7,40 (dd, 1H); 8,10 (s, 1H); 8,68 (s, 1H)

MS-ESI: 334 $[\text{MH}]^+$

Элементный анализ: найдено: C 51,8; H 3,9; N 11,3

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_2 \cdot \text{HCl}$ вычислено: C 52,0; H 3,8; N 11,4%

Исходное вещество получено следующим образом:

К раствору 2,4-дифторфенола (25г, 0,192ммоль) и гидроксида натрия (8,1г, 0,203ммоль) в воде (140мл)

добавляют метилхлорформат (16,35мл, 0,173моль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой, сушат (MgSO₄) и выпаривают летучие вещества, что дает 2,4-дифтор-1-метоксикарбонилоксибензол (32г, 89%).

Спектр ¹H ЯМР: (DMSO-d₆) 3,85 (s, 3H); 7,64 (d, 2H); 7,72 (d, 1H)

К охлажденной смеси 2,4-дифтор-1-метоксикарбонилоксибензола (5,0г, 0,027моль) в концентрированной серной кислоте (4мл) медленно добавляют смесь концентрированной азотной кислоты (4мл) и концентрированной серной кислоты (4мл) так, чтобы температура реакции была ниже 30°C. Полученную смесь перемешивают еще 3 часа и разбавляют смесью воды со льдом, после чего осажденный продукт собирают фильтрованием, промывают водой и сушат с получением 2,4-дифтор-5-метоксикарбонилокси-1-нитробензола (2,8г, 45%).

Спектр ¹H ЯМР: (DMSO-d₆) 3,85 (s, 3H); 7,97 (dd, 1H); 8,44 (dd, 1H)

Смесь 2,4-дифтор-5-метоксикарбонилокси-1-нитробензола (2,7г, 0,012моль) и катализатора, такого как 10% палладий на угле (500мг), в этаноле (20мл) и этилацетате (10мл) в течение 4 часов перемешивают в атмосфере водорода под давлением 1атм. Катализатор удаляют фильтрованием через диатомовую землю и растворитель выпаривают с получением 2,4-дифтор-5-метокси-карбонилоксианилина (2,3г, 97%).

Спектр ¹H ЯМР: (DMSO-d₆) 3,82 (s, 3H); 5,20 (s, 2H); 6,65 (dd, 1H); 7,20 (dd, 1H)

MS-ESI: 204 [M]⁺

К раствору 2,4-дифтор-5-метоксикарбонилоксианилина (2,0г, 9,85ммоль) в этаноле (100мл) добавляют концентрированный водный раствор аммиака (20мл) и перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляют водой и выпаривают большую часть органических летучих веществ. Водный остаток нейтрализуют до pH 7 и экстрагируют этилацетатом. Экстракты промывают водой, сушат (MgSO₄) и выпаривают растворитель, что дает 2,4-дифтор-5-гидроксианилин (1,2г, 85%).

Спектр ¹H ЯМР: (DMSO-d₆) 4,78 (s, 2H); 6,34 (t, 1H); 6,87 (t, 1H); 9,23 (s, 1H)

MS-ESI: 145 [M]⁺

Пример 12

6-Метокси-7-(2-метоксиэтокси)-3,4-дигидрохиназолин-4-он (200мг, 0,8ммоль) (полученный аналогично исходному веществу в примере 9) и ДМФ (0,1мл) в тионилхлориде (20мл) нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов. Избыток тионилхлорида выпаривают и остаток подвергают азеотропной отгонке с толуолом. Остаток растворяют в изопропанолe (15мл), добавляют 2,4-дифтор-5-гидроксианилин (128мг, 0,88ммоль) (полученный аналогично исходному веществу в примере 11) и нагревают смесь с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем реакционную смесь оставляют охлаждаться, осажденный продукт собирают фильтрованием, промывают изопропанолом и сушат с получением гидрохлорида 4-(2,4-дифтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)хиназолина (83мг, 28%).

Спектр ¹H ЯМР: (DMSO-d₆) 3,35 (s, 3H); 3,77 (t, 2H); 4,00 (s, 3H); 4,30 (t, 2H); 7,10 (dd, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,40 (t, 2H); 8,20 (s, 1H); 8,78 (d, 2H)

MS-ESI: 378 [M]⁺

Элементный анализ: найдено: C 51,8; H 4,2; N 10,1

C₁₈H₁₇N₃O₄F₂·1HCl вычислено: C 52,2; H 4,4; N 10,2%

Пример 13

Смесь 7-(2-ацетоксиэтокси)-4-(5-бензилокси-2-фтор-4-метиланилино)-6-метоксихиназолина (133мг, 0,27ммоль) и катализатора, такого как 10% палладий на угле (50мг), в этилацетате (8мл) перемешивают в атмосфере водорода под давлением 1атм. при комнатной температуре в течение 18 часов. Катализатор удаляют фильтрованием через диатомовую землю, большую часть растворителя выпаривают и к остатку добавляют гексан. Осажденный продукт собирают фильтрованием и сушат с получением 7-(2-ацетоксиэтокси)-4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6-метоксихиназолина (16мг, 15%).

Спектр ¹H ЯМР: (DMSO-d₆) 2,05 (s, 3H); 2,13 (s, 3H); 3,91 (s, 3H); 4,3-4,4 (m, 4H); 6,90 (d, 1H); 6,98 (d, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,79 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 9,15 (s, 2H)

MS-ESI: 402 [M]⁺

Исходное вещество получено следующим образом:

Смесь 4-фтор-2-метил-5-нитрофенола (4,69г, 27ммоль) (полученного аналогично исходному веществу в примере 8), бензибромидом (3,59мл, 30ммоль) и карбоната калия (7,58г, 55ммоль) в ДМФ (100мл) нагревают при температуре 80°C в течение 4 часов. Реакционную смесь оставляют охлаждаться, разбавляют водой и перемешивают в течение 15 минут. Осажденный продукт собирают фильтрованием, промывают водой и сушат с получением 5-бензилокси-2-фтор-4-метил-1-нитробензола (6,4г, 89%).

Спектр ¹H ЯМР: (DMSO-d₆) 2,28 (s, 3H); 5,22 (s, 2H); 7,3-7,5 (m, 6H); 7,70 (s, 1H)

К суспензии никелевого катализатора Ренея (75мг) и гидразингидрата (465мл, 9,5ммоль) в метаноле (10мл) добавляют 5-бензилокси-2-фтор-4-метил-1-нитробензол (500мг, 1,9ммоль) в метаноле (10мл) и нагревают с обратным холодильником. Смесь оставляют при температуре кипения с обратным холодильником на 15 минут, после чего нерастворимые вещества удаляют фильтрованием через диатомовую землю. Фильтр промывают метанолом и из фильтрата выпаривают растворитель, что дает 5-бензилокси-2-фтор-4-метиланилин (440мг, 99%).

Спектр ¹H ЯМР: (DMSO-d₆) 2,02 (s, 3H); 4,88 (s, 2H); 4,98 (s, 2H); 6,44 (d, 1H); 6,76 (d, 1H); 7,3-7,5 (m, 5H)

Смесь 7-бензилокси-6-метокси-3,4-дигидрохиназолин-4-она (5,0г) (полученного аналогично исходному веществу в примере 4), уксусного ангидрида (200мл), ацетата натрия (12г), катализатора, такого как 10% палладий на угле (1,5г), в толуоле (100мл) перемешивают в атмосфере водорода в течение 3 часов. Полученную смесь фильтруют и фильтрат упаривают. Остаток распределяют между смесью этилацетата (500мл), метанола (20мл) и воды (300мл). Органическую фазу отделяют, сушат (MgSO₄) и выпаривают растворитель. Остаток растирают в порошок с гексаном, что дает 7-ацетокси-6-метокси-3,4-дигидрохиназолин-4-он (1,1г, 27%).

Спектр ¹H ЯМР: (DMSO-d₆) 2,29 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 7,42 (s, 1H); 7,62 (s, 1H); 8,1 (br s, 1H)

MS-ESI: 235 [M]⁺

Смесь 7-ацетокси-6-метокси-3,4-дигидрохиназолин-4-она (1,69г, 7,2ммоль), тионилхлорида (50мл) и

ДМФ (3 капли) нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов. Избыток тионилхлорида выпаривают и остаток подвергают азеотропной отгонке с толуолом. Остаток распределяют между метилхлоридом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу отделяют, сушат (MgSO_4) и выпаривают растворитель. К остатку добавляют 5-бензилокси-2-фтор-4-метиланилин (1,8г, 7,8ммоль) в изопропанол (50мл) и полученную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь оставляют охлаждаться, добавляют гексан и осажженный продукт собирают фильтрованием, что дает 7-ацетокси-4-(5-бензилокси-2-фтор-4-метиланилино)-6-метоксихиназолин (1,34г, 43%).

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 2,24 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 4,00 (s, 3H); 5,10 (s, 2H); 7,1-7,5 (m, 7H); 7,75 (s, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,77 (s, 1H)

К раствору 7-ацетокси-4-(5-бензилокси-2-фтор-4-метиланилино)-6-метоксихиназолина (1,5г, 3,4ммоль) в метаноле (100мл) добавляют концентрированный водный раствор аммиака (25мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут и выпаривают большую часть органических летучих веществ. Добавляют воду, после чего осадок собирают фильтрованием, промывают водой и сушат с получением 4-(5-бензилокси-2-фтор-4-метиланилино)-7-гидрокси-6-метоксихиназолина (1,2г, 89%), который используют без дальнейшего исследования.

Смесь 4-(5-бензилокси-2-фтор-4-метиланилино)-7-гидрокси-6-метоксихиназолина (440мг, 1ммоль), 2-бромэтанола (77мл, 1ммоль) и карбоната калия (150мг, 1,1ммоль) в ДМФ (5мл) нагревают при температуре 50°C в течение 1 часа, добавляют дополнительное количество 2-бромэтанола (42мл, 0,6ммоль) и карбоната калия (150мг, 1,1ммоль) и выдерживают смесь при температуре 50°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляют водой, нейтрализуют 2М раствором хлористоводородной кислоты и экстрагируют этилацетатом. Экстракты сушат (MgSO_4), растворитель выпаривают и остаток растирают в порошок с эфиром и гексаном, что дает 4-(5-бензилокси-2-фтор-4-метиланилино)-7-(2-гидроксиэтокси)-6-метоксихиназолин (200мг, 41%).

„Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 2,21 (s, 3H); 3,80 (t, 2H); 3,94 (s, 3H); 4,14 (t, 2H); 4,90 (s, 1H); 5,10 (s, 2H); 7,05-7,2 (m, 2H); 7,25-7,45 (m, 5H); 7,79 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 9,20 (s, 1H)

К смеси 4-(5-бензилокси-2-фтор-4-метиланилино)-7-(2-гидроксиэтокси)-6-метоксихиназолина (233мг, 0,52ммоль), триэтиламина (80мл, 0,57ммоль) и 4-(N,N-диметиламино)пиридина (5мг) в этилацетате (50мл) добавляют уксусный ангидрид (55мл, 0,58ммоль). Смесь перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре и добавляют воду, после чего органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли и сушат (MgSO_4). Большую часть растворителя выпаривают и добавляют гексан. Осажденный продукт собирают фильтрованием с получением 7-(2-ацетоксиэтокси)-4-(5-бензилокси-2-фтор-4-метиланилино)-6-метоксихиназолина (110мг, 43%).

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 2,03 (s, 3H); 2,22 (s, 3H); 3,92 (s, 3H); 4,3-4,4 (m, 4H); 5,08 (s, 2H); 7,13 (d, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,3-7,45 (m, 5H); 7,80 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 9,42 (s, 1H)

Пример 14

Смесь 4-(5-бензилокси-2-фтор-4-метиланилино)-7-(2-гидроксиэтокси)-6-метоксихиназолина (150мг, 0,33ммоль) (полученного аналогично исходному веществу в примере 13) и катализатора, такого как 10% палладий на угле (20мг), в этилацетате (8мл) перемешивают при комнатной температуре в атмосфере водорода под давлением 1атм. в течение 18 часов. Катализатор удаляют фильтрованием через диатомовую землю, большую часть растворителя выпаривают и к остатку добавляют гексан. Полученный осадок собирают фильтрованием и сушат с получением 4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-7-(2-гидроксиэтокси)-6-метоксихиназолина (50мг, 41%).

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 2,14 (s, 3H); 3,80 (q, 2H); 3,94 (s, 3H); 4,15 (t, 2H); 4,90 (t, 1H); 6,90 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,17 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 9,32 (s, 1H); 9,37 (s, 1H)

MS-ESI: 360 $[\text{M}]^+$

Пример 15

Гидрохлорид 4-хлор-6,7-диметоксихиназолина (210мг, 0,8ммоль) (полученный аналогично исходному веществу в примере 1, но без водной обработки) и гидрохлорид 4-хлор-2,6-дифторанилина (177мг, 0,89ммоль) в изопропанол (8мл) нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем реакционную смесь оставляют охлаждаться, добавляют гексан и осажженный продукт собирают фильтрованием, промывают изопропанолом и сушат с получением гидрохлорида 4-(4-хлор-2,6-дифторанилино)-6,7-диметоксихиназолина (45мг, 16%).

т. пл. $>250^\circ\text{C}$

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 4,00 (s, 3H); 4,01 (s, 3H); 7,35 (s, 1H); 7,63 (d, 2H); 8,22 (s, 1H); 8,81 (s, 1H)

MS-ESI: 352 $[\text{M}]^+$

Исходное вещество получено следующим образом:

К трет-бутилату калия (31,8г, 283ммоль) в ДМФ (500мл) при температуре -25°C в течение 30 минут добавляют раствор 3,5-дифторнитробензола (20г, 126ммоль) и этилдихлорацетата (15,8мл, 129ммоль) в ДМФ (60мл). Смесь перемешивают в течение 15 минут при температуре -25°C и выливают в смесь льда (600г) и 2М раствора хлористоводородной кислоты (500мл). Водную смесь экстрагируют этилацетатом, объединенные экстракты промывают водой и раствором бикарбоната натрия и сушат (MgSO_4), после чего растворитель выпаривают с получением этил 2-хлор-2-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)этаната (34г, 97%).

Спектр ^1H НМР: (DMSO-d_6) 1,15 (t, 3H); 4,1-4,3 (m, 2H); 6,44 (s, 1H); 8,17 (d, 2H)

К раствору этил 2-хлор-2-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)этаната (34,86г, 125ммоль) в этаноле (300мл) при 5°C в течение 5 минут добавляют 2,5М водный раствор гидроксида натрия (300мл) так, чтобы температура реакции была ниже 25°C . Смесь охлаждают до 18°C и добавляют 30% перекись водорода (40мл). Полученную смесь перемешивают при температуре 20°C в течение 2,5 часов и добавляют сульфит натрия, пока проба на перекись не становится отрицательной, затем ее подкисляют до pH 1 6М раствором хлористоводородной кислоты и экстрагируют этилацетатом. Органические экстракты снова экстрагируют насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водные экстракты подкисляют концентрированной хлористоводородной кислотой и экстрагируют этилацетатом. Экстракты сушат (MgSO_4) и растворитель выпаривают с получением 2,6-дифтор-4-нитробензойной кислоты (4,89г, 19%).

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 8,14 (d, 2H)

Смесь 2,6-дифтор-4-нитробензойной кислоты (2,5г, 12ммоль) и катализатора, такого как 10% палладий на угле (500мг), в этаноле (150мл) перемешивают при комнатной температуре в атмосфере водорода под давлением 1атм. в течение 3 часов. Катализатор удаляют фильтрованием через диатомовую землю, фильтр промывают этанолом и растворитель выпаривают с получением 4-амино-2,6-дифторбензойной кислоты (3,8г, 91%).

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 6,12 (d, 2H); 6,28 (s, 2H)

MS-ESI: 174 $[\text{MH}]^+$

К суспензии 4-амино-2,6-дифторбензойной кислоты (550мг, 3,18ммоль) в уксусной кислоте (6мл) при температуре 15°C в течение 15 минут добавляют раствор нитрита натрия (220мг, 3,18ммоль) в концентрированной серной кислоте (2мл). Смесь перемешивают при температуре 15°C в течение 1 часа, нагревают до 90°C и выливают в раствор хлорида меди(I) (800мг) в концентрированной хлористоводородной кислоте (11мл) при температуре 95°C. Полученную смесь нагревают при температуре 95°C в течение 45 минут и оставляют охлаждаться, затем ее разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом, органические экстракты сушат (MgSO_4) и выпаривают растворитель, что дает 4-хлор-2,6-дифторбензойную кислоту (600мг, 98%).

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 7,50 (d, 2H)

MS-ESI: 192 $[\text{MH}]^+$

К раствору дифенилфосфорилазида (737мг, 3ммоль) в трет-бутаноле (8мл) добавляют 4-хлор-2,6-дифторбензойную кислоту (500мг, 2,6ммоль) и триэтиламин (477мл, 6ммоль) и полученную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь оставляют охлаждаться и выпаривают растворитель. Остаток растворяют в этилацетате, промывают водой, сушат (MgSO_4) и очищают хроматографией на колонках, элюируя все более полярными смесями этиленхлорид:гексан:метанол (от 1:1:0 до 95:0:5), что дает N-трет-бутоксикарбонил-4-хлор-2,6-дифторанилин (170мг, 25%).

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 1,41 (s, 9H); 7,39 (d, 2H); 8,86 (s, 1H)

К N-трет-бутоксикарбонил-4-хлор-2,6-дифторанилину (330мг, 1,3ммоль) добавляют насыщенный раствор хлороводорода в этилацетате (4мл) и перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Осадок собирают фильтрованием с получением гидрохлорида 4-хлор-2,6-дифторанилина (140мг, 56%).

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 6,12 (s, 2H); 7,08 (d, 2H)

Пример 16

Смесь 6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)-3,4-дигидрохиназолин-4-она (370мг, 1,16ммоль), тионилхлорида (5мл) и ДМФ (3 капли) нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов и оставляют охлаждаться. Избыток тионилхлорида выпаривают и остаток подвергают азеотропной отгонке с толуолом. К твердому остатку добавляют раствор 2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилина (220мг, 1,56ммоль) в изопропанол (10мл), полученную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов и оставляют охлаждаться. Полученный осадок собирают фильтрованием, промывают метиленхлоридом и сушат. Неочищенный твердый продукт обрабатывают водным раствором бикарбоната натрия с получением суспензии, после чего продукт вновь собирают фильтрованием и очищают хроматографией на колонках, элюируя смесью метиленхлорид:метанол (9:1), что дает 4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин (140мг, 27%).

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 2,0 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,35-2,55 (m, 6H); 3,55 (br t, 4H); 3,90 (s, 3H); 4,20 (t, 2H); 6,85-6,95 (m, 2H); 7,10 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 9,20 (s, 2H)

Элементный анализ: найдено: C 62,2; H 6,1; N 12,4

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}$ вычислено: C 62,4; H 6,2; N 12,7%

Исходное вещество получено следующим образом:

К раствору фенола (1,26г, 13,3ммоль) в сухом 1-метил-2-пирролидиноне (20мл) добавляют гидрид натрия (400мг 80% суспензии в парафиновом масле, 13,3ммоль) и полученную смесь перемешивают в течение 10 минут. Затем добавляют 7-бензилокси-4-хлор-6-метоксихиназолин (1,6г, 5,3ммоль) (полученный аналогично исходному веществу в примере 4, но с водной обработкой) и реакционную смесь нагревают при температуре 110°C в течение 2 часов. Смесь оставляют охлаждаться, добавляют воду и экстрагируют этилацетатом (3x100мл). Объединенные экстракты промывают 2М раствором гидроксида натрия, водой и насыщенным раствором соли. Удаление растворителя при пониженном давлении дает 7-бензилокси-6-метокси-4-феноксихиназолин (1,6г, 84%) в виде желтоватого твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 3,98 (s, 3H); 5,37 (s, 2H); 7,25-7,6 (m, 11H); 7,60 (s, 1H); 8,54 (s, 1H)

MS-ESI: 300 $[\text{MH}]^+$

7-Бензилокси-6-метокси-4-феноксихиназолин (160мг, 0,44ммоль) в ТФУ (3мл) нагревают с обратным холодильником в течение 30 минут. Растворитель выпаривают и остаток обрабатывают водным раствором бикарбоната натрия. Осажденный продукт собирают фильтрованием, промывают водой и сушат с получением 7-гидрокси-6-метокси-4-феноксихиназолина (105мг, 88%).

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 4,00 (s, 3H); 7,20 (s, 1H); 7,25-7,35 (m, 3H); 7,4-7,55 (m, 2H); 7,58 (s, 1H); 10,73 (s, 1H)

MS-ESI: 269 $[\text{MH}]^+$

К 7-гидрокси-6-метокси-4-феноксихиназолину (1,0г, 3,7ммоль) и карбонату калия (2,6г, 18,8ммоль) в ДМФ (30мл) добавляют 4-(3-хлорпропил)морфолин (0,9г, 4,5ммоль) (J. Am. Chem. Soc. 1945, 67, 736, 174мг, 1,06ммоль). Смесь нагревают при температуре 110°C в течение 4 часов и оставляют охлаждаться. Твердые вещества удаляют фильтрованием, после чего из фильтрата выпаривают летучие вещества. Остаток очищают хроматографией на колонках, элюируя смесью метиленхлорид:метанол (96:4), что дает 6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)-4-феноксихиназолин (1,0г, 68%).

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 2,0 (m, 2H); 2,35-2,55 (m, 6H); 3,6 (br s, 4H); 3,95 (s, 3H); 4,25 (t, 2H); 7,25-7,35 (m, 3H); 7,40 (s, 1H); 7,45-7,55 (m, 2H); 7,55 (s, 1H); 8,50 (s, 1H)

MS-ESI: 396 $[\text{MH}]^+$

Смесь 6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)-4-феноксихиназолина (980мг, 2,48ммоль) и 2М раствора хлористоводородной кислоты (25мл) нагревают при температуре 100°C в течение 2 часов и оставляют охлаждаться. Раствор подщелачивают твердым бикарбонатом натрия и полученный продукт экстрагируют метиленхлоридом. Органическую фазу пропускают через фазоотделяющую бумагу и выпаривают растворитель, что дает 6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)-3,4-дигидрохиназолин-4-он (750мг, 95%) в виде бледно-коричневого твердого вещества, которое используют без дальнейшей очистки.

MS-ESI: 320 [MH]⁺

Пример 17

Смесь 6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)-3,4-дигидрохиназолин-4-она (370мг, 1,16ммоль) (полученного аналогично исходному веществу в примере 16), тионилхлорида (5мл) и ДМФ (3 капли) нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов и оставляют охлаждаться. Избыток тионилхлорида выпаривают и остаток подвергают азеотропной отгонке с толуолом. К твердому остатку добавляют раствор 4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилина (210мг, 1,30ммоль) (описанного в европейском патенте №61741 A2) в изопропанол (10мл). Полученную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов и оставляют охлаждаться, после чего ее разбавляют ацетоном и осадок собирают фильтрованием. Сырой твердый продукт суспендируют в водном растворе бикарбоната натрия, снова собирают фильтрованием и очищают хроматографией на колонках, элюируя смесью метиленхлорид:метанол:аммиак (100:10:1), что дает 4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилин)-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин (160мг, 30%).

Спектр ¹H ЯМР: (DMSO-d₆) 2,0 (m, 2H); 2,35-2,55 (m, 6H); 3,6 (t, 4H); 3,95 (s, 3H); 4,15 (t, 2H); 7,15 (m, 2H); 7,35 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 9,35 (s, 1H); 10,15 (s, 1H)

MS-ESI: 463 [MH]⁺

Элементный анализ: найдено: C 57,1; H 5,3; N 12,0

C₂₂H₂₄N₄O₄FCI вычислено: C 57,1; H 5,2; N 12,1%

Пример 18

К 4-хлор-6-метокси-7-(2-метилтиозтокси)хиназолину (0,8г, 2,8ммоль) и 2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилину (0,44г, 3,12ммоль) (полученному аналогично исходному веществу в примере 8) в изопропанол (25мл) добавляют 1М эфирный раствор хлороводорода (3,1мл, 3,1ммоль). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов и оставляют охлаждаться. Полученную суспензию разбавляют ацетоном, осадок собирают фильтрованием и очищают хроматографией на колонках, элюируя смесью метиленхлорид:метанол:аммиак (100:8:1), что дает 4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6-метокси-7-(2-метилтиозтокси)хиназолин (580мг, 52%).

Спектр ¹H ЯМР: (DMSO-d₆) 2,15 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 2,94 (t, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,33 (t, 2H); 6,92 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 9,30 (s, 1H); 9,33 (s, 1H)

MS-ESI: 390 [MH]⁺

Элементный анализ: найдено: C 57,4; H 5,1; N 10,5

C₁₉H₂₀N₃O₃FS·0,5H₂O вычислено: C 57,3; H 5,3; N 10,5%

Исходное вещество получено следующим образом:

К 7-гидрокси-6-метокси-4-феноксихиназолину (2,25г, 8,4ммоль) (полученному аналогично исходному веществу в примере 16) и карбонату калия (6,0г, 43,4ммоль) в ДМФ (70мл) добавляют 2-хлорэтилметилсульфид (1,2г, 10,9ммоль). Смесь нагревают при температуре 110°C и оставляют охлаждаться, после чего ее фильтруют и выпаривают из фильтрата летучие вещества. Остаток очищают хроматографией на колонках, элюируя смесью метиленхлорид:метанол (96:4), что дает 6-метокси-7-(2-метилтиозтокси)-4-феноксихиназолин (1,55г, 54%).

Смесь 6-метокси-7-(2-метилтиозтокси)-4-феноксихиназолина (1,5г, 4,4ммоль) и 2М раствора хлористоводородной кислоты (25мл) нагревают при температуре 100°C в течение 2 часов. Смесь оставляют охлаждаться и, перемешивая, добавляют метиленхлорид, что дает белый осадок. Осадок собирают фильтрованием, промывают водой и метиленхлоридом и сушат с получением гидрохлорида 6-метокси-7-(2-метилтиозтокси)-3,4-дигидрохиназолин-4-она (1,1г, 83%).

Спектр ¹H ЯМР: (DMSO-d₆) 2,22 (s, 3H); 2,94 (t, 2H); 3,92 (s, 3H); 4,30 (t, 2H); 7,36 (s, 1H); 7,49 (s, 1H); 8,80 (s, 1H)

MS-ESI: 267 [MH]⁺

Элементный анализ: найдено: C 46,4; H 5,2; N 8,8

C₁₂H₁₄N₂O₃S·1HCl вычислено: C 47,6; H 5,0; N 9,3%

Смесь 6-метокси-7-(2-метилтиозтокси)-3,4-дигидрохиназолин-4-она (1,07г, 4,0ммоль), тионилхлорида (20мл) и ДМФ (4 капли) нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов и оставляют охлаждаться. Избыток тионилхлорида выпаривают и остаток подвергают азеотропной отгонке с толуолом. Твердый остаток распределяют между водным раствором бикарбоната натрия и метиленхлорида, органическую фазу отделяют и промывают насыщенным раствором соли. Затем органическую фазу пропускают через фазоотделяющую бумагу и растворитель выпаривают с получением 4-хлор-6-метокси-7-(2-метилтиозтокси)хиназолина (810мг, 71%).

MS-ESI: 285 [MH]⁺

Примеры 19 и 20

К раствору 4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6-метокси-7-(2-метилтиозтокси)хиназолина (485мг, 1,2ммоль) (полученного так, как описано в примере 18) в метиленхлориде (90мл) и ДМА (6мл) добавляют 3-хлорпероксибензойную кислоту (мокрая, 50-60%, 500мг). Через 2 часа добавляют еще 2 порции 3-хлорпероксибензойной кислоты (всего 160мг). Проверяют, не остался ли в смеси окислитель, и выпаривают летучие вещества. Два продукта разделяют хроматографией на колонках, элюируя смесью метиленхлорид:метанол (9:1), что дает 4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6-метокси-7-(2-(метилсульфонил)этокси)хиназолин (94мг, 19%).

Спектр ¹H ЯМР: (DMSO-d₆) 2,15 (s, 3H); 3,18 (s, 3H); 3,70 (t, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,50 (t, 2H); 6,92 (d, 1H); 6,97 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 9,27 (s, 1H); 9,30 (s, 1H)

MS-ESI: 422 [MH]⁺

Элементный анализ: найдено: С 53,0; Н 4,9; N 9,7

$C_{19}H_{20}N_3O_5SF \cdot 0,5H_2O$ вычислено: С 53,0; Н 4,9; N 9,8%

и 4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6-метокси-7-(2-(метилсульфинил)этокси)хиназолин (120мг, 25%).

Спектр 1H ЯМР: (DMSO $_d$) 2,16 (s, 3H); 2,69 (s, 3H); 3,15 (m, 1H); 3,37 (m, 1H); 3,94 (s, 3H); 4,53 (m, 2H); 6,92 (d, 1H); 6,97 (d, 1H); 7,83 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 9,27 (s, 1H); 9,30 (s, 1H)

MS-ESI: 406 [M] $^+$

Элементный анализ: найдено: С 55,5; Н 5,0; N 10,0

$C_{19}H_{20}N_3O_4F$ вычислено: С 56,0; Н 5,4; N 10,3%

Пример 21

Смесь 6-метокси-7-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-3,4-дигидрохиназолин-4-она (260мг, 0,90ммоль), тионилхлорида (5мл) и ДМФ (2 капли) нагревают с обратным холодильником в течение 45 минут и оставляют охлаждаться. Избыток тионилхлорида выпаривают и остаток подвергают азеотропной отгонке с толуолом. К остатку добавляют раствор 4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилина (160мг, 1,0ммоль) (описанного в европейском патенте №61741 А2) в изопропанол (5мл), после чего полученную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 1 часа и оставляют охлаждаться. Смесь разбавляют ацетоном, твердый продукт собирают фильтрованием, промывают ацетоном и сушат с получением гидрохлорида 4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)хиназолина (381мг, 83%).

Спектр 1H ЯМР: (DMSO $_d$) 1,85-2,15 (br m, 4H); 3,20 (br s, 2H); 3,5-3,7 (br m, 4H); 4,05 (s, 3H); 4,65 (t, 2H); 7,20 (d, 1H); 7,5 (m, 2H); 8,45 (s, 1H); 8,80 (s, 1H); 10,5 (br s, 1H); 11,35 (br s, 1H); 11,75 (br s, 1H)

MS-ESI: 433 [M] $^+$

Элементный анализ: найдено: С 49,7; Н 5,0; N 10,6

$C_{21}H_{22}N_4O_3ClF \cdot 2HCl \cdot 0,17$ изопропанол вычислено: С 50,1; Н 5,0; N 10,9%

Исходное вещество получено следующим образом:

К 7-гидрокси-6-метокси-4-феноксихиназолину (1,0г, 3,7ммоль) (полученному аналогично исходному веществу в примере 16) и карбонату калия (3,9г, 28,3ммоль) в ДМФ (30мл) добавляют 1-(2-хлорэтил)пирролидингидрохлорид (1,27г, 7,5ммоль). Смесь нагревают при температуре 110°C в течение 4 часов и оставляют охлаждаться, после чего ее фильтруют и выпаривают из фильтрата летучие вещества. Остаток очищают хроматографией на колонках, элюируя смесью метиленхлорид:метанол:аммиак (100:8:1), с получением масла, которое растирают в порошок с этилацетатом, что дает 6-метокси-4-фенокси-7-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)хиназолин (200мг, 15%) в виде белого твердого вещества.

Спектр 1H ЯМР: (DMSO $_d$) 1,65 (m, 4H); 2,55 (m, 4H); 2,85 (t, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,25 (t, 2H); 7,30 (m, 3H); 7,38 (s, 1H); 7,50 (m, 2H); 7,55 (s, 1H); 8,5 (s, 1H)

MS-ESI: 366 [M] $^+$

Смесь 6-метокси-4-фенокси-7-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)хиназолина (565мг, 1,55ммоль) и 2М раствора хлористоводородной кислоты (5мл) нагревают при температуре 90°C в течение 90 минут и оставляют охлаждаться. Полученный раствор нейтрализуют водным раствором бикарбоната натрия и выпаривают воду. Остаток очищают хроматографией на колонках, элюируя смесью метиленхлорид:метанол:аммиак (100:8:1), что дает 6-метокси-7-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-3,4-дигидрохиназолин-4-он (480мг). Это вещество используют без дальнейшего исследования.

Пример 22

К 4-хлор-6-метокси-7-(2-морфолиноэтокси)хиназолину (210мг, 0,65ммоль) и 4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилину (115мг, 0,71ммоль) (описанному в европейском патенте №61741 А2) в изопропанол (5мл) добавляют 1М эфирный раствор хлороводорода (0,72мл, 0,72ммоль). Полученную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов и оставляют охлаждаться, после чего ее разбавляют ацетоном и осажденный продукт собирают фильтрованием. Неочищенный продукт растворяют в смеси метиленхлорид: аммиак (100:1) и метаноле, нерастворимые вещества удаляют фильтрованием и выпаривают из фильтрата летучие вещества. Твердый остаток промывают водой и сушат с получением 4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-морфолиноэтокси)хиназолина (60мг, 21%).

Спектр 1H ЯМР: (DMSO $_d$) 2,45-2,60 (m, 4H); 2,78 (t, 2H); 3,58 (t, 4H); 3,94 (s, 3H); 4,26 (t, 2H); 7,17 (d, 1H); 7,23 (s, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,79 (s, 1H); 8,37 (s, 1H); 9,43 (s, 1H); 10,17 (s, 1H)

MS-ESI: 449 [M] $^+$

Элементный анализ: найдено: С 53,5; Н 5,2; N 11,6

$C_{21}H_{22}N_4O_4ClF \cdot 1,25H_2O$ вычислено: С 53,5; Н 5,3; N 11,9%

Исходное вещество получено следующим образом:

К 7-гидрокси-6-метокси-4-феноксихиназолину (0,5г, 1,86ммоль) (полученному аналогично исходному веществу в примере 16) и карбонату калия (1,2г, 8,7ммоль) в ДМФ (60мл) добавляют 1,2-дибромэтан (1,6мл, 18,6ммоль). Полученную смесь нагревают при температуре 85°C в течение 2 часов и оставляют охлаждаться. Нерастворимые вещества удаляют фильтрованием и выпаривают из фильтрата летучие вещества с получением остатка, который очищают хроматографией на колонках, элюируя смесью метиленхлорид:метанол (97:3), что дает 7-(2-бромэтокси)-6-метокси-4-феноксихиназолин (440мг, 63%).

MS-ESI: 375 [M] $^+$

Смесь морфолина (8мл) и 7-(2-бромэтокси)-6-метокси-4-феноксихиназолина (450мг, 1,2ммоль) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Избыток морфолина выпаривают и остаток распределяют между водным раствором бикарбоната натрия и метиленхлоридом. Органическую фазу отделяют, пропускают через фазоотделяющую бумагу и выпаривают растворитель. Растирание остатка в порошок с изогексаном дает твердое вещество, которое собирают фильтрованием и сушат с получением 6-метокси-7-(2-морфолиноэтокси)-4-феноксихиназолина (410мг, 90%).

MS-ESI: 382 [M] $^+$

Смесь 6-метокси-7-(2-морфолиноэтокси)-4-феноксихиназолина (400мг, 1,05ммоль) и 2М раствора хлористоводородной кислоты (10мл) нагревают при температуре 100°C в течение 2 часов и оставляют охлаждаться. Полученную смесь нейтрализуют твердым бикарбонатом натрия. Добавление метиленхлорида дает белый осадок, который собирают фильтрованием, промывают ацетоном и сушат с

получением 6-метокси-7-(2-морфолиноэтоксид)-3,4-дигидрохиназолин-4-она (320мг, 100%).

MS-ESI: 306 [M]⁺

Смесь 6-метокси-7-(2-морфолиноэтоксид)-3,4-дигидрохиназолин-4-она (310мг, 1,02ммоль), тионилхлорида (10мл) и ДМФ (2 капли) нагревают с обратным холодильником в течение 4 часов и оставляют охлаждаться. Избыток тионилхлорида выпаривают и остаток подвергают азеотропной отгонке с толуолом. Остаток распределяют между водным раствором бикарбоната натрия и метиленхлоридом. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли и фильтруют через фазоотделяющую бумагу. Летучие вещества выпаривают и остаток очищают хроматографией на колонках, элюируя смесью метиленхлорид:метанол (96:4), что дает 4-хлор-6-метокси-7-(2-морфолиноэтоксид)хиназолин (225мг, 68%).

MS-ESI: 324 [M]⁺

Пример 23

К 4-хлор-6-метокси-7-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этоксид)хиназолину (115мг, 0,34ммоль) и 4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилину (61мг, 0,38ммоль) (описанному в европейском патенте №61741 А2) в изопропанол (5мл) добавляют 1М эфирный раствор хлороводорода (0,34мл, 0,34ммоль). Полученную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 90 минут и оставляют охлаждаться, затем ее разбавляют ацетоном и твердый продукт собирают фильтрованием. Неочищенное твердое вещество обрабатывают смесью метиленхлорид:метанол:аммиак (100:8:1) (5мл), добавляют воду. Осажденный продукт собирают фильтрованием и сушат с получением 4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этоксид)хиназолина (32%)

Спектр ¹H ЯМР: (DMSO-d₆) 2,28 (s, 3H); 2,53 (m, 4H); 2,60 (m, 4H); 2,81 (t, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,25 (t, 2H); 7,18 (d, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,80 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 9,43 (s, 1H); 10,18 (br s, 1H)

MS-ESI: 462 [M]⁺

Элементный анализ: найдено: C 54,1; H 5,3; N 14,0

C₂₂H₂₅N₅O₃ClF·1,3H₂O вычислено: C 54,4; H 5,7; N 14,4%

Исходное вещество получено следующим образом:

Смесь 1-метилпиперазина (7мл) и 7-(2-бромэтоксид)-6-метокси-4-феноксидиназолина (1,0г, 2,67ммоль) (полученного аналогично исходному веществу в примере 22) перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов. Избыток 1-метилпиперазина выпаривают и остаток распределяют между водным раствором бикарбоната натрия и метиленхлоридом. Органическую фазу отделяют, пропускают через фазоотделяющую бумагу и выпаривают летучие вещества с получением 6-метокси-7-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этоксид)-4-феноксидиназолина (970мг, 92%).

Спектр ¹H ЯМР: (DMSO-d₆) 2,21 (s, 3H); 2,38 (m, 4H); 2,58 (m, 4H); 2,85 (t, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,35 (t, 2H); 7,39 (m, 3H); 7,46 (s, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,61 (s, 1H); 8,59 (s, 1H)

Смесь 6-метокси-7-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этоксид)-4-феноксидиназолина (960мг, 2,4ммоль) и 2М раствора хлористоводородной кислоты (20мл) нагревают при температуре 95°C в течение 2 часов и оставляют охлаждаться. Раствор подщелачивают твердым бикарбонатом натрия, воду выпаривают и остаток подвергают азеотропной отгонке с толуолом. Остаток тщательно промывают метиленхлоридом, промывочные воды объединяют, нерастворимые вещества удаляют фильтрованием и растворитель выпаривают с получением 6-метокси-7-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этоксид)-3,4-дигидрохиназолин-4-она (500мг, 66%).

MS-ESI: 319 [M]⁺

Смесь 6-метокси-7-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этоксид)-3,4-дигидрохиназолин-4-она (500мг, 1,57ммоль), тионилхлорида (20мл) и ДМФ (3 капли) нагревают с обратным холодильником в течение 3 часов и оставляют охлаждаться. Избыток тионилхлорида выпаривают и остаток подвергают азеотропной отгонке с толуолом. Остаток обрабатывают водным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют продукт метиленхлоридом. Объединенные экстракты промывают насыщенным раствором соли, пропускают через фазоотделяющую бумагу и растворитель выпаривают с получением 4-хлор-6-метокси-7-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этоксид)хиназолина (120мг, 23%).

MS-ESI: 337 [M]⁺

Пример 24

Смесь 6-метокси-7-(2-пиперидиноэтоксид)-3,4-дигидрохиназолин-4-она (440мг, 1,45ммоль), тионилхлорида (15мл) и ДМФ (3 капли) нагревают с обратным холодильником в течение 3 часов и оставляют охлаждаться. Избыток тионилхлорида выпаривают и остаток подвергают азеотропной отгонке с толуолом, что дает сырой гидрохлорид 4-хлор-6-метокси-7-(2-пиперидиноэтоксид)хиназолина (640мг).

Пробу (320мг, 0,89ммоль) этого вещества добавляют к раствору 4-хлор-2-фтор-5-гидроксидиназолина (130мг, 0,8ммоль) (описанного в европейском патенте №61741 А2) в изопропанол (10мл). Полученную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 90 минут и оставляют охлаждаться, затем ее разбавляют ацетоном, осажденный продукт собирают фильтрованием и сушат. Остаток очищают хроматографией на колонках, элюируя смесью метиленхлорид:метанол:аммиак (100:8:1). Очищенный продукт растворяют в ацетоне и добавляют 1М эфирный раствор хлороводорода (1мл, 1ммоль). Полученный осадок собирают фильтрованием и сушат с получением гидрохлорида 4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-пиперидиноэтоксид)хиназолина (137мг, 32%).

Спектр ¹H ЯМР: (DMSO-d₆) 1,75 (br m, 6H); 4,00 (s, 3H); 4,65 (t, 2H); 7,15 (d, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,42 (d, 1H); 8,15 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 10,4 (s, 1H); 10,6 (br s, 2H)

MS-ESI: 447 [M]⁺

Элементный анализ: найдено: C 51,0; H 5,4; N 10,6

C₂₂H₂₄N₄O₃ClF·2HCl вычислено: C 50,8; H 5,0; N 10,8%

Исходное вещество получено следующим образом:

К 7-гидрокси-6-метокси-4-феноксидиназолину (1,0г, 3,73ммоль) (полученному, аналогично исходному веществу в примере 16) и карбонату калия (2,6г, 18,8ммоль) в ДМФ (30мл) добавляют 1-(2-хлорэтил)пиперидингидрохлорид (0,83г, 4,5ммоль). Полученную смесь нагревают при температуре 110°C в течение 2,5 часов и оставляют охлаждаться. Нерастворимые вещества удаляют фильтрованием и

выпаривают из фильтрата летучие вещества. Остаток очищают хроматографией на колонках, элюируя смесью метиленхлорид:метанол (9:1), что дает 6-метокси-4-фенокси-7-(2-пиперидиноэтоксид)хиназолин (1,2г, 85%).

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 1,38 (m, 2H); 1,50 (m, 4H); 2,4-2,5 (m, 4H); 2,75 (t, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,27 (t, 2H); 7,30 (m, 3H); 7,40 (s, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,54 (s, 1H); 8,52 (s, 1H)

MS-ESI: 380 $[\text{MH}]^+$

Смесь 6-метокси-4-фенокси-7-(2-пиперидиноэтоксид)хиназолина (1,15г, 3,0ммоль) и 2М раствора хлористоводородной кислоты (20мл) нагревают при температуре 90°C в течение 2 часов и оставляют охлаждаться. Полученную смесь нейтрализуют твердым бикарбонатом натрия и экстрагируют метиленхлоридом. Органическую фазу отделяют, пропускают через фазоотделяющую бумагу и выпаривают летучие вещества с получением твердого продукта (230мг). Водную фазу доводят до pH 10, полученный осадок собирают фильтрованием, промывают водой и сушат, что дает вторую порцию продукта (220мг). Продукты объединяют с получением 6-метокси-7-(2-пиперидиноэтоксид)-3,4-дигидрохиназолин-4-она (450мг, 50%).

MS-ESI: 304 $[\text{MH}]^+$

Пример 25

Смесь 7-(2-циклопентилоксиэтоксид)-6-метокси-3,4-дигидрохиназолин-4-она (260мг, 0,85ммоль), тионилхлорида (5мл) и ДМФ (2 капли) нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов и оставляют охлаждаться. Избыток тионилхлорида выпаривают и остаток подвергают азеотропной отгонке с толуолом. К остатку добавляют раствор 4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилина (140мг, 0,87ммоль) (описанного в европейском патенте №61741 A2) в изопропанол (5мл), полученную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 1 часа и оставляют охлаждаться. Суспензию разбавляют ацетоном и собирают осадок фильтрованием. Сырой продукт растворяют в смеси метиленхлорид:метанол:аммиак (100:8:1, 2мл), нерастворимое вещество удаляют фильтрованием и выпаривают из фильтрата растворитель. Остаток растворяют в ацетоне, добавляют 1М эфирный раствор хлороводорода (1мл, 1ммоль), полученный остаток собирают фильтрованием и сушат с получением гидрохлорида 4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-7-(2-циклопентилоксиэтоксид)-6-метоксихиназолина (50мг, 12%).

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 1,5-1,75 (m, 8H); 3,75 (m, 2H); 3,9-4,1 (m, 1H); 4,00 (s, 3H); 4,80 (t, 2H); 7,20 (m, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,50 (d, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 10,5 (br s, 1H); 11,4 (br s, 1H)

MS-ESI: 448 $[\text{MH}]^+$

Элементный анализ: найдено: C 54,1; H 4,8; N 8,5

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{ClF}\cdot\text{HCl}\cdot0,1\text{H}_2\text{O}$ вычислено: C 54,4; H 5,0; N 8,6%

Исходное вещество получено следующим образом:

К раствору 3-толуолсульфонилхлорида (6,8г, 35,7ммоль) в пиридине (27мл) при температуре 5°C по каплям добавляют 2-циклопентилоксиэтанол (4,3г, 33,1ммоль) в пиридине (18мл). Полученную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи, затем ее выливают на лед, содержащий концентрированную хлористоводородную кислоту (46мл), и экстрагируют продукт эфиром. Органическую фазу промывают 2М раствором хлористоводородной кислоты, сушат (MgSO_4) и выпаривают растворитель с получением 2-циклопентилоксиэтил 4-толуолсульфоната (6,9г, 73%), который используют без дальнейшей очистки.

К суспензии гидроксида натрия (184мг 60% суспензии в масле, 4,6ммоль) в ДМФ (3мл) добавляют 7-гидрокси-6-метокси-4-феноксихиназолин (1,11г, 4,2ммоль) (полученный аналогично исходному веществу в примере 16) в ДМФ (17мл). Смесь перемешивают, пока не прекращается выделение газа, после чего по каплям добавляют 2-циклопентилоксиэтил 4-толуолсульфонат (1,25г, 4,45ммоль) в ДМФ (3мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут, нагревают 2 часа при температуре 60°C, затем еще 4 часа при температуре 80°C и оставляют охлаждаться. Смесь выливают на лед и экстрагируют метиленхлоридом. Объединенные экстракты промывают насыщенным раствором соли, пропускают через фазоотделяющую бумагу и выпаривают растворитель. Остаток очищают хроматографией на колонках, элюируя этилацетатом. Очищенный продукт растирают в порошок с изогексаном, что дает 7-(2-циклопентилоксиэтоксид)-6-метокси-4-феноксихиназолин (480мг, 28%).

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 1,2-1,7 (m, 8H); 3,77 (m, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,0 (m, 1H); 4,25 (m, 2H); 7,30 (m, 3H); 7,38 (s, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,55 (s, 1H); 8,50 (s, 1H)

MS-ESI: 381 $[\text{MH}]^+$

Смесь 7-(2-циклопентилоксиэтоксид)-6-метокси-4-феноксихиназолина (470мг, 1,2ммоль) и 2М раствора хлористоводородной кислоты (6мл) нагревают при температуре 90°C в течение 2 часов и оставляют охлаждаться. Добавляют воду и экстрагируют продукт метиленхлоридом. Объединенные экстракты промывают водным раствором бикарбоната натрия, пропускают через фазоотделяющую бумагу и выпаривают растворитель. Растирание в порошок с этилацетатом дает 7-(2-циклопентилоксиэтоксид)-6-метокси-3,4-дигидрохиназолин-4-он (270мг, 74%).

MS-ESI: 305 $[\text{MH}]^+$

Пример 26

К раствору 4-(2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилино)-7-гидрокси-6-метоксихиназолина (820мг, 2,2ммоль) в метаноле (20мл) добавляют 1М водный раствор гидроксида натрия (4мл, 4ммоль) и перемешивают смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту (0,8мл), летучие вещества выпаривают и остаток очищают хроматографией на колонках, элюируя смесью метиленхлорид:метанол (60:40), что дает 4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-7-гидрокси-6-метоксихиназолин (313мг, 45%).

т.пл. 276-278°C

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6 ; CF_3COOD) 2,18 (s, 3H); 4,0 (s, 3H); 6,88 (d, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,26 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 8,76 (s, 1H)

MS-ESI: 316 $[\text{MH}]^+$

Элементный анализ: найдено: C 54,4; H 4,4; N 11,5

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}\cdot\text{HCl}\cdot0,1\text{H}_2\text{O}$ вычислено: C 54,4; H 4,3; N 11,9%

Исходное вещество получено следующим образом:

Раствор (4-фтор-2-метил-5-нитрофенил)метилкарбоната (3г, 13ммоль) (полученного так, как описано в европейском патенте №0307777 A2) в этаноле (60мл), содержащий оксид платины(IV) (300мг), перемешивают в атмосфере водорода под давлением 0,3атм. в течение 1 часа. После фильтрования смеси и выпаривания растворителя выделяют 2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилин в виде твердого вещества (2,6г, 100%).

Спектр ЯМР ($CDCl_3$) 2,07 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 6,52 (d, 1H); 6,80 (d, 1H)

Раствор 7-бензилокси-4-хлор-6-метоксихиназолина (800мг, 2,6ммоль) (полученного аналогично исходному веществу в примере 4, но с водной обработкой) и 2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилина (570мг, 2,89ммоль) в изопропанол (20мл) нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов. Раствор охлаждают до комнатной температуры, твердое вещество фильтруют, промывают изопропанолом и сушат в вакууме с получением 7-бензилокси-4-(2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилино)-6-метоксихиназолина (1,0г, 77%).

Спектр 1H ЯМР: ($DMSO-d_6$; CF_3COOD) 2,2 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,0 (s, 3H); 5,37 (s, 2H); 7,3-7,55 (m, 8H); 8,13 (s, 1H); 8,86 (s, 1H)

MS-ESI: 464 $[M]^+$

Раствор 7-бензилокси-4-(2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилино)-6-метоксихиназолина (700мг, 1,4ммоль) в ДМФ (10мл), метаноле (10мл) и трихлорметане (10мл), содержащий 10% палладий на угле (100мг), перемешивают в атмосфере водорода под давлением 1атм. в течение 1 часа. Раствор фильтруют и выпаривают растворитель, после чего остаток растирают в порошок с эфиром, фильтруют и сушат в вакууме с получением 4-(2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилино)-7-гидрокси-6-метоксихиназолина (570мг, 98%).

Спектр 1H ЯМР: ($DMSO-d_6$) 2,23 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 4,01 (s, 3H); 7,37 (s, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,5 (d, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,77 (s, 1H); 11,35 (s, 1H); 11,79 (s, 1H)

MS-ESI: 374 $[M]^+$

Пример 27

Раствор гидрохлорида 4-хлор-7-(2-метоксиэтокси)хиназолина (275мг, 1ммоль) и 2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилина (170мг, 1,2ммоль) (полученного аналогично исходному веществу в примере 8) в 2-пентаноле (5мл) нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь оставляют охлаждаться, осадок собирают фильтрованием, промывают изопропанолом и эфиром и сушат в вакууме при температуре 70°C, что дает гидрохлорид 4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолина (295мг, 78%) в виде кремового твердого вещества.

т. пл. 217-220°C

Спектр 1H ЯМР: ($DMSO-d_6$) 2,17 (s, 3H); 3,36 (s, 3H); 3,75 (t, 2H); 4,34 (t, 2H); 6,89 (d, 1H); 7,11 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,52 (dd, 1H); 8,66 (d, 1H); 8,82 (s, 1H); 9,68 (s, 1H); 11,40 (s, 1H)

MS-ESI: 344 $[M]^+$

Элементный анализ: найдено: C 56,8; H 5,2; N 11,1

$C_{18}H_{18}N_3O_3F \cdot 1HCl$ вычислено: C 56,9; H 5,0; N 11,1%

Исходное вещество получено следующим образом:

Раствор 2-амино-4-фторбензойной кислоты (3г, 19,3ммоль) в формамиде (30мл) нагревают при температуре 150°C в течение 6 часов. Реакционную смесь выливают в смесь воды со льдом (1:1) (250мл). Осажденное твердое вещество собирают фильтрованием, промывают водой и сушат с получением 7-фтор-3,4-дигидрохиназолин-4-она (2,6г, 82%).

К 2-метоксиэтанолу (10мл) осторожно добавляют натрий (400мг, 17ммоль) и нагревают смесь с обратным холодильником в течение 30 минут. К полученному раствору добавляют 7-фтор-3,4-дигидрохиназолин-4-он (750мг, 4,57ммоль) и нагревают смесь с обратным холодильником в течение 15 часов. Полученную смесь охлаждают и выливают в воду (250мл), после чего ее подкисляют до pH 4 концентрированной хлористоводородной кислотой. Полученный твердый продукт собирают фильтрованием, промывают водой и эфиром и сушат в вакууме с получением 7-(2-метоксиэтокси)-3,4-дигидрохиназолин-4-она (580мг, 58%).

Раствор 7-(2-метоксиэтокси)-3,4-дигидрохиназолин-4-она (500мг, 2,2ммоль) в тионилхлориде (15мл) и ДМФ (0,1мл) нагревают с обратным холодильником в течение 3 часов. Летучие вещества выпаривают с получением гидрохлорида 4-хлор-7-(2-метоксиэтокси)хиназолина в виде кремового твердого вещества (520мг, 83%).

Пример 28

Раствор гидрохлорида 4-хлор-7-(2-метоксиэтокси)хиназолина (275мг, 1,0ммоль) (полученного аналогично исходному веществу в примере 27) и 4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилина (193мг, 1,2ммоль) (описанного в европейском патенте №61741 A2) в 2-пентаноле (5мл) нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь оставляют охлаждаться, осадок собирают фильтрованием, промывают изопропанолом и эфиром и сушат в вакууме при температуре 70°C, что дает гидрохлорид 4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолина (178мг, 45%) в виде кремового твердого вещества.

т. пл. 224-227°C

Спектр 1H ЯМР: ($DMSO-d_6$) 3,36 (s, 3H); 3,76 (t, 2H); 4,34 (t, 2H); 7,14 (d, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,53 (m, 2H); 8,66 (d, 1H); 8,85 (s, 1H); 10,58 (s, 1H); 11,40 (s, 1H)

MS-ESI: 364 $[M]^+$

Элементный анализ: найдено: C 50,8; H 4,1; N 10,4

$C_{17}H_{15}N_3O_3FCl \cdot 1HCl$ вычислено: C 51,0; H 4,0; N 10,5%

Пример 29

Раствор 4-(2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилино)-7-метоксиацетамидохиназолина (201мг, 0,5ммоль) в метаноле (5мл) и 2М водном растворе гидроксида натрия (0,5мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляют водой и доводят до pH 6, добавляя 2М раствор хлористоводородной кислоты. Осажденное твердое вещество собирают фильтрованием,

промывают водой, сушат и растворяют в смеси метиленхлорида и метанола. Затем добавляют 5М раствор хлороводорода в изопропанол (0,3мл) и большую часть растворителя выпаривают. Осажденное твердое вещество собирают фильтрованием, промывают метиленхлоридом и сушат в вакууме с получением гидрохлорида 4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-7-метоксиацетамидохиназолина (70мг, 36%) в виде желтого твердого вещества.

т. пл. 213-215°C

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6 ; CF_3COOD) 2,18 (s, 3H); 3,43 (s, 3H); 4,16 (s, 2H); 6,90 (d, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,62 (d, 1H); 8,86 (s, 1H)

MS-ESI: 357 $[\text{M}]^+$

Элементный анализ: найдено: C 53,7; H 4,9; N 13,6

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}\cdot\text{HCl}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ вычислено: C 53,8; H 4,8; N 13,9%

Исходное вещество получено следующим образом:

Смесь 7-нитро-3,4-дигидрохиназолин-4-она (5г, 26ммоль) в тионилхлориде (50мл) и ДМФ (1мл) нагревают с обратным холодильником в течение 1,5 часов. Избыток тионилхлорида удаляют упариванием и остаток подвергают азеотропной отгонке с толуолом. Остаток суспендируют в эфире, собирают фильтрованием и сушат в вакууме с получением гидрохлорида 4-хлор-7-нитрохиназолина (6,4г, 100%).

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 8,26 (dd, 1H); 8,36 (d, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,42 (dd, 1H)

MS-ESI: 209 $[\text{M}]^+$

Раствор гидрохлорида 4-хлор-7-нитрохиназолина (2,46г, 10ммоль) и 2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилина (2,2г, 11ммоль) (полученного аналогично исходному веществу в примере 26) в изопропанол (25мл) нагревают при температуре 50°C в течение 1 часа. Смесь оставляют охлаждаться, осажденное твердое вещество собирают фильтрованием и перекристаллизовывают из смеси метиленхлорид/метанол/изопропанол с получением гидрохлорида 4-(2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилино)-7-нитрохиназолина (1,8г, 45%) в виде желтого твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 2,21 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 7,40 (d, 1H); 7,46 (d, 1H); 8,49 (dd, 1H); 8,63 (s, 1H); 8,84 (s, 1H); 8,89 (d, 1H)

MS-ESI: 373 $[\text{M}]^+$

Элементный анализ: найдено: C 50,0; H 3,6; N 13,8

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_5\text{F}\cdot\text{HCl}$ вычислено: C 50,0; H 3,5; N 13,7%

Смесь гидрохлорида 4-(2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилино)-7-нитрохиназолина (5,3г, 13ммоль) и катализатора, такого как 10% палладий на угле (1г), в этаноле (100мл), 7М растворе хлороводорода в этаноле (1,8мл) и метаноле (20мл) перемешивают в атмосфере водорода под давлением 1,7атм. в течение 75 минут. Катализатор удаляют фильтрованием через диатомовую землю, фильтр тщательно промывают метиленхлоридом, метанолом и эфиром, после чего из фильтрата выпаривают растворитель, что дает гидрохлорид 7-амино-4-(2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилино)хиназолина (4,8г, 97%) в виде желтого твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 2,22 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 6,77 (s, 1H); 7,08 (dd, 1H); 7,15 (m, 2H); 7,41 (m, 2H); 8,35 (d, 1H); 8,63 (s, 1H); 11,03 (s, 1H)

MS-ESI: 343 $[\text{M}]^+$

К суспензии гидрохлорида 7-амино-4-(2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилино)хиназолина (415мг, 1,1ммоль) в метиленхлориде (10мл) добавляют метоксиацетилхлорид (119мг, 1,1ммоль) и триэтиламин (232мг, 2,3ммоль), после чего полученную смесь перемешивают в течение 1 часа. Растворитель выпаривают и остаток распределяют между этилацетатом и водой. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат (MgSO_4) и выпаривают растворитель. Полученное твердое вещество очищают хроматографией на колонках, элюируя смесью метиленхлорид:ацетонитрил (50:50), а затем смесью метиленхлорид:ацетонитрил:метанол (50:45:5), что дает 4-(2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилино)-7-метоксиацетамидохиназолин (250мг, 60%) в виде желтого твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 2,18 (s, 3H); 3,41 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,09 (s, 2H); 7,30 (d, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,84 (d, 1H); 8,22 (s, 1H); 8,36 (d, 1H); 8,44 (s, 1H); 9,74 (s, 1H); 10,21 (s, 1H)

MS-ESI: 437 $[\text{MNa}]^+$

Пример 30

К раствору гидрохлорида 4-(2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилино)-7-гидроксихиназолина (400мг, 1,05ммоль) в метаноле (10мл) добавляют 1М водный раствор гидроксида натрия (2,1мл, 2,1ммоль) и полученную смесь перемешивают в течение 50 минут при комнатной температуре. Растворитель выпаривают, остаток растворяют в воде и доводят до pH 7, добавляя хлористоводородную кислоту. Водную смесь экстрагируют этилацетатом, экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат (MgSO_4) и выпаривают растворитель. Остаток очищают хроматографией на колонках, элюируя смесью метиленхлорид:метанол (95:5 и 80:20). Очищенное твердое вещество растворяют в метаноле добавляя насыщенный раствор хлороводорода в метаноле. Летучие вещества выпаривают и остаток растирают в порошок с пентаном, что дает 4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-7-гидроксихиназолин (149мг, 44%) в виде желтого твердого вещества.

т. пл. 274-278°C

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_5) 2,16 (s, 3H); 6,87 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,22 (d, 1H); 7,32 (ss, 1H); 8,57 (d, 1H); 8,76 (s, 1H); 9,66 (s, 1H); 11,24 (s, 1H); 11,70 (s, 1H)

MS-ESI: 285 $[\text{M}]^+$

Элементный анализ: найдено: C 54,2; H 4,1; N 12,3

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}\cdot\text{HCl}\cdot 0,3\text{H}_2\text{O}\cdot 0,05\text{NaCl}$ выч: C 54,6; H 4,2; N 12,7%

Исходное вещество получено следующим образом:

К бензиловому спирту (10мл, 96ммоль) добавляют натрий (368мг, 16ммоль) и полученную смесь нагревают при температуре 148°C в течение 30 минут. Затем добавляют 7-фтор-3,4-дигидрохиназолин-4-он (656мг, 4ммоль) (J. Chem. Soc, раздел B, 1967, 449) и выдерживают смесь при температуре 148°C в течение 24 часов. Реакционную смесь оставляют охлаждаться, раствор выливают в воду (170мл) и водную

смесь доводят до pH 3, добавляя концентрированную хлористоводородную кислоту. Осадок собирают фильтрованием, промывают водой и эфиром и сушат в вакууме с получением 7-бензилокси-3,4-дигидрохиназолин-4-она (890мг, 89%) в виде белого твердого вещества.

т. пл. 267-269°C

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6 ; CF_3COOD) 5,32 (s, 2H); 7,25 (d, 1H); 7,32-7,52 (m, 6H); 8,12 (d, 1H); 8,99 (s, 1H)

MS-ESI: 252 $[\text{M}]^+$

Элементный анализ: найдено: C 71,4; H 4,9; N 10,7

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,04\text{H}_2\text{O}$ вычислено: C 71,2; H 4,8; N 11,1

Смесь 7-бензилокси-3,4-дигидрохиназолин-4-она (800мг, 3,17ммоль) в тионилхлориде (20мл, 0,27ммоль) и ДМФ (100мкл) нагревают с обратным холодильником в течение 3 часов. Избыток тионилхлорида выпаривают и остаток подвергают азеотропной отгонке с толуолом, сушат в вакууме с получением гидрохлорида 7-бензилокси-4-хлорхиназолина (835мг, 86%) в виде кремового твердого вещества.

т. пл. 131-132°C

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6 ; CF_3COOD) 5,32 (s, 2H); 7,29 (d, 1H); 7,34-7,52 (m, 6H); 8,12 (d, 1H); 9,03 (s, 1H)

MS-ESI: 270 $[\text{M}]^+$

К раствору гидрохлорида 7-бензилокси-4-хлорхиназолина (1г, 3,7ммоль) в 2-пентаноле (15мл) при температуре 120°C добавляют 2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилин (883мг, 4,4ммоль) (полученный аналогично исходному веществу в примере 26) и полученную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 4 часов. Осадок собирают фильтрованием, промывают изопропанолом и эфиром и сушат в вакууме с получением гидрохлорида 7-бензилокси-4-(2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилино)хиназолина (1,65г, 97%) в виде кремового твердого вещества.

т. пл. 219-220°C

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 2,22 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 5,37 (s, 2H); 7,30-7,60 (m, 9H); 8,60 (d, 1H); 8,80 (s, 1H); 11,2 (s, 1H)

MS-ESI: 434 $[\text{M}]^+$

Элементный анализ: найдено: C 60,1; H 4,9; N 8,5

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4\text{F} \cdot 1\text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ вычислено: C 60,2; H 4,6; N 8,8

Гидрохлорид 7-бензилокси-4-(2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилино)хиназолина (1,53г, 3,25ммоль) и катализатор, такой как 10% палладий на угле (180мг), в смеси метанол/ДМФ/трихлорметан (75мл, 6мл, 30мл) перемешивают в атмосфере водорода под давлением 1,5атм. в течение 45 минут. Катализатор удаляют через диатомовую землю и выпаривают из фильтрата растворитель. Остаток растирают в порошок с эфиром, полученное твердое вещество собирают фильтрованием и сушат в вакууме с получением гидрохлорида 4-(2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилино)-7-гидроксихиназолина (1,23г, 84%) в виде оранжевого твердого вещества.

т. пл. 205-210°C

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6) 2,22 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 7,24 (d, 1H); 7,35 (dd, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,45 (d, 1H); 8,58 (d, 1H); 8,81 (s, 1H); 11,40 (s, 1H); 11,76 (s, 1H)

MS-ESI: 344 $[\text{M}]^+$

Пример 31

К суспензии

4-(2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилино)-7-(3-морфолинопропионамидо)хиназолина (219мг, 0,45ммоль) в метаноле (6мл) добавляют 2М водный раствор гидроксида натрия (453мкл, 0,9ммоль) и перемешивают смесь в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляют водой и доводят до pH 6, добавляя 2М раствор хлористоводородной кислоты. Полученный осадок собирают фильтрованием, промывают водой и этанолом и сушат. Твердое вещество растворяют в смеси метиленхлорид/метанол и добавляют 5М раствор хлороводорода в изопропанол (0,3мл). Летучие вещества выпаривают, полученное твердое вещество промывают эфиром и сушат в вакууме с получением 4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-7-(3-морфолинопропионамидо)хиназолина (186мг, 80%) в виде желтого твердого вещества.

т. пл. 228-233°C

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6 ; CF_3COOD) 2,21 (s, 3H); 3,1 (t, 2H); 3,22 (t, 2H); 3,5-3,6 (m, 4H); 3,8 (t, 2H); 4,05 (d, 2H); 6,94 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,88 (d, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,7 (d, 1H); 8,9 (s, 1H)

MS-ESI: 426 $[\text{M}]^+$

Элементный анализ: найдено: C 52,1; H 5,8; N 13,4

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3\text{F} \cdot 1,9\text{HCl} \cdot 0,6\text{H}_2\text{O} \cdot 0,2$ изопропанол вычислено: C 52,5; H 5,6; N 13,5

Исходное вещество получено следующим образом:

К раствору метил 3-морфолинопропионата (1г, 5,7ммоль) в этаноле (20мл) добавляют гидроксид калия (485мг, 8,6ммоль) и полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при температуре 80°C. Раствор оставляют охлаждаться и доводят до pH 1, добавляя 6М раствор хлористоводородной кислоты. Нерастворимое вещество удаляют фильтрованием и выпаривают из фильтрата летучие вещества. Полученное масло растирают в порошок с эфиром, твердый продукт собирают фильтрованием, промывают метиленхлоридом и сушат в вакууме с получением 3-морфолинопропионовой кислоты (993мг, 89%) в виде белого твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6 ; CF_3COOD) 2,83 (t, 2H); 3,13 (t, 2H); 3,36 (t, 2H); 3,46 (d, 2H); 3,73 (t, 2H); 3,97 (d, 2H)

MS-ESI: 159 $[\text{M}]^+$

К суспензии 3-морфолинопропионовой кислоты (325мг, 1,6ммоль) в пиридине (12мл) добавляют 1,3-дициклогексилкарбодиимид (343мг, 1,6ммоль) и перемешивают смесь в течение 10 минут. Затем добавляют гидрохлорид 7-амино-4-(2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилино)хиназолина (370мг, 0,97ммоль) (полученный аналогично исходному веществу в примере 29) и перемешивают смесь в течение 32 часов. Добавляют 3-морфолинопропионовую кислоту (57мг, 0,29ммоль) и 1,3-

дициклогексилкарбодиимид (100мг, 0,48ммоль) и перемешивают смесь еще 18 часов. Растворитель выпаривают, остаток распределяют между водой и этилацетатом и водный слой доводят до pH 8, добавляя насыщенный раствор бикарбоната натрия. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат ($MgSO_4$) и выпаривают растворитель. Остаток очищают хроматографией на колонках, элюируя смесью метиленхлорид:метанол (95:5), что дает 4-(2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилино)-7-(3-морфолинопропионамидо)хиназолин (226мг, 48%) в виде белого твердого вещества.

Спектр 1H ЯМР: ($DMSO-d_6$) 2,18 (s, 3H); 2,4-2,5 (m, 4H); 2,5-2,6 (m, 2H); 2,62-2,7 (m, 2H); 3,58 (t, 4H); 3,85 (s, 3H); 7,30 (d, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,7 (d, 1H); 8,13 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,41 (s, 1H); 9,7 (s, 1H); 10,46 (s, 1H)

Пример 32

К раствору 4-(2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилино)-7-(2-метоксиэтиламино)хиназолина (304мг, 0,76ммоль) в метаноле (8мл) при температуре 5°C добавляют 2М водный раствор гидроксида натрия (760мкл, 1,5ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре, разбавляют водой и доводят до pH 6, добавляя 2М раствор хлористоводородной кислоты. Осажденное твердое вещество собирают фильтрованием и суспендируют в смеси метиленхлорид/метанол. Затем добавляют 5М раствор хлороводорода в изопропанол (0,4мл) и из полученного раствора выпаривают летучие вещества. Остаток растирают в порошок с эфиром, твердый продукт собирают фильтрованием, промывают эфиром и сушат в вакууме, что дает гидрохлорид 4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-7-(2-метоксиэтиламино)хиназолина (260мг, 90%) в виде желтого твердого вещества.

т. пл. 192-197°C

Спектр 1H ЯМР: ($DMSO-d_6$) 2,16 (s, 3H); 3,32 (s, 3H); 3,38 (m, 2H); 3,58 (m, 2H); 6,71 (bs, 1H); 6,88 (d, 1H); 7,1 (d, 1H); 7,2 (d, 1H); 7,73 (m, 1H); 8,37 (d, 1H); 8,61 (s, 1H); 9,66 (s, 1H); 10,95 (s, 1H)

MS-ESI: 343 $[MH]^+$

Исходное вещество получено следующим образом:

Раствор диметилацетата метоксиацетальдегида (1,27г, 10ммоль) в воде (7мл) и 2М растворе хлористоводородной кислоты (76мкл) нагревают при температуре 50-60°C в течение 2 часов. Смесь оставляют охлаждаться и доводят до pH 7,5, добавляя насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Этот раствор добавляют к суспензии гидрохлорида 7-амино-4-(2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилино)хиназолина (400мг, 1ммоль) (полученного аналогично исходному веществу в примере 30) в этаноле (32мл) и уксусной кислоте (95мкл, 1,5ммоль). Затем смесь перемешивают в течение 5 минут, добавляют цианборгидрид натрия (133мг, 2ммоль) и доводят раствор до pH 5,5, добавляя ледяную уксусную кислоту. Смесь перемешивают в течение 18 часов, органические растворители выпаривают и полученную водную смесь распределяют между этилацетатом и водой. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат ($MgSO_4$) и выпаривают растворитель. Остаток очищают хроматографией на колонках, элюируя смесью метиленхлорид:метанол (96:4 и 12:8), что дает 4-(2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилино)-7-(2-метоксиэтиламино)хиназолин (308мг, 77%) в виде желтой пены.

Спектр 1H ЯМР: ($DMSO-d_6$; CF_3COOD) 2,22 (s, 3H); 3,33 (s, 3H); 3,41 (t, 2H); 3,60 (t, 2H); 3,87 (s, 3H); 6,68 (br s, 1H); 7,22 (dd, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,43 (d, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,7 (s, 1H)

Пример 33

К суспензии 4-(2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилино)-6-метокси-7-метоксиацетамидохиназолина (275мг, 0,62ммоль) в метаноле (8мл) при температуре 5°C по каплям добавляют 2М водный раствор гидроксида натрия (620мкл) и перемешивают смесь в течение 90 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют водой и доводят до pH 7, добавляя 2М раствор хлористоводородной кислоты. Осажденное твердое вещество собирают фильтрованием, еще раз суспендируют в этаноле и добавляют 5М раствор хлороводорода в изопропанол (0,3мл). Из полученного раствора выпаривают летучие вещества, твердое вещество промывают эфиром, собирают фильтрованием и сушат в вакууме с получением гидрохлорида 4-(2-фтор-5-гидрокси-4-метиланилино)-6-метокси-7-метоксиацетамидохиназолина (216мг, 82%).

т. пл. 300-306°C

Спектр 1H ЯМР: ($DMSO-d_6$) 2,18 (s, 3H); 3,47 (s, 2H); 4,13 (s, 3H); 4,21 (s, 3H); 6,92 (d, 1H); 7,13 (d, 1H); 8,41 (s, 1H); 8,80 (s, 1H); 8,90 (s, 1H); 9,54 (s, 1H); 9,72 (s, 1H); 11,49 (s, 1H)

MS-ESI: 387 $[MH]^+$

Элементный анализ: найдено: C 52,3; H 4,8; N 12,7

$C_{19}H_{19}N_4O_4F \cdot 1HCl \cdot 0,6H_2O$ вычислено: C 52,6; H 4,9; N 12,9

Исходное вещество получено следующим образом:

К раствору 4-метокси-2-метиланилина (49,7г, 360ммоль) в ДМА (200мл) при температуре 5°C по каплям добавляют уксусный ангидрид (50мл) и перемешивают в течение 4,5 часов при комнатной температуре. Растворитель выпаривают, полученное твердое вещество промывают водой и сушат в вакууме, что дает N-(4-метокси-2-метилфенил)ацетамид (57,3г, 88%).

Спектр 1H ЯМР: ($DMSO-d_6$) 2,16 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 6,7-6,75 (m, 2H); 7,42 (d, 1H)

К раствору N-(4-метокси-2-метилфенил)ацетамида (28г, 0,14ммоль) в метиленхлориде (500мл), который охлаждают и выдерживают при температуре -30°C, по каплям добавляют смесь хлорида олова(IV) (19,3мл) и 69,5% азотной кислоты (10,3мл) в метиленхлориде (140мл). Реакционную смесь перемешивают при температуре -30°C в течение 1,5 часов, оставляют нагреваться до комнатной температуры и выливают в смесь воды со льдом. Органический слой отделяют и водный слой экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты сушат ($MgSO_4$), растворитель выпаривают и остаток очищают хроматографией на колонках, элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат (2:8), что дает N-(4-метокси-2-метил-5-нитрофенил)ацетамид (17,8г, 51%).

Спектр 1H ЯМР: ($DMSO-d_6$) 2,06 (s, 3H); 2,29 (s, 3H); 3,9 (s, 3H); 7,24 (s, 1H); 7,99 (s, 1H); 9,41 (s, 1H)

К раствору N-(4-метокси-2-метил-5-нитрофенил)ацетамида (35г, 0,156ммоль) и сульфата магния (38,5г) в воде (2,3л) при температуре 75°C порциями добавляют перманганат калия (68г). Полученную смесь

выдерживают при температуре 75°C в течение 3,5 часов, добавляют дополнительное количество сульфата магния (4г) и перманганата калия (12г) и продолжают перемешивать смесь еще 30 минут при температуре 75°C. Нерастворимые вещества удаляют из горячей реакционной смеси фильтрованием через диатомовую землю, фильтрат охлаждают и подкисляют до pH 1 концентрированной хлористоводородной кислотой. Осажденное твердое вещество собирают фильтрованием и промывают водой, после чего водный фильтрат экстрагируют этилацетатом. Твердый продукт и этилацетатный экстракт объединяют и экстрагируют 2М водным раствором гидроксида натрия. Основной водный слой отделяют, промывают этилацетатом, подкисляют концентрированной хлористоводородной кислотой и еще раз экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный экстракт промывают насыщенным раствором соли, сушат (MgSO₄) и выпаривают растворитель с получением 2-ацетамидо-5-метокси-4-нитробензойной кислоты (21,6г, 54%) в виде желтого твердого вещества.

Спектр ¹H ЯМР: (DMSO-d₆) 2,12 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 7,74 (s, 1H); 8,75 (s, 1H)

Раствор 2-ацетамидо-5-метокси-4-нитробензойной кислоты (21,6г, 85ммоль) в воде (76мл) и концентрированной хлористоводородной кислоте (30,5мл) нагревают с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждают до 0°C, полученное твердое вещество собирают фильтрованием, промывают водой и сушат в вакууме с получением 2-амино-5-метокси-4-нитробензойной кислоты (16,6г, 92%).

Спектр ¹H ЯМР: (DMSO-d₆) 3,79 (s, 3H); 7,23 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 8,8 (br s, 2H)

Раствор 2-амино-5-метокси-4-нитробензойной кислоты (16,6г, 78ммоль) в формамиде (250мл) нагревают с обратным холодильником в течение 4,5 часов. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и разбавляют водой, полученный осадок собирают фильтрованием, промывают водой и сушат в вакууме с получением 6-метокси-7-нитро-3,4-дигидрохиназолин-4-она (11,56г, 67%).

Спектр ¹H ЯМР: (DMSO-d₆; CF₃COOD) 4,02 (s, 3H); 7,8 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 8,18 (s, 1H)

Суспензию 6-метокси-7-нитро-3,4-дигидрохиназолин-4-она (8г, 36ммоль) в тионилхлориде (150мл) и ДМФ (0,8мл) нагревают с обратным холодильником в течение 3 часов. Избыток тионилхлорида выпаривают и остаток подвергают азеотропной отгонке с толуолом. Полученное твердое вещество растирают в порошок с эфиром, собирают фильтрованием и сушат в вакууме с получением гидрохлорида 4-хлор-6-метокси-7-нитрохиназолина (7,5г, 75%).

Спектр ¹H ЯМР: (DMSO-d₆) 4,13 (s, 3H); 7,8 (s, 1H); 8,7 (s, 1H); 9,13 (s, 1H)

Смесь гидрохлорида 4-хлор-6-метокси-7-нитрохиназолина (784мг, 2,8ммоль) и 2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилина (621мг, 3,1ммоль) (полученного аналогично исходному веществу в примере 26) в изопропанол (10мл) нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь оставляют охлаждаться, осажженный продукт собирают фильтрованием, промывают изопропанолом и эфиром и сушат в вакууме с получением гидрохлорида 4-(2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилино)-6-метокси-7-нитрохиназолина (1,12г, 90%).

Спектр ¹H ЯМР: (DMSO-d₆) 2,22 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 7,41 (d, 1H); 7,46 (d, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,77 (s, 1H); 11,4 (br s, 1H)

MS-ESI: 403 [MH]⁺

Смесь гидрохлорида 4-(2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилино)-6-метокси-7-нитрохиназолина (1,1г, 25ммоль) и катализатора, такого как 10% палладий на угле (220мг), в метаноле (200мл) и этаноле (10мл) перемешивают в атмосфере водорода под давлением 2,7атм. в течение 7 часов. Катализатор удаляют фильтрованием через диатомовую землю и выпаривают из фильтрата растворитель, твердый остаток промывают эфиром, собирают фильтрованием и сушат в вакууме с получением гидрохлорида 7-амино-4-(2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилино)-6-метоксихиназолина (930мг, 91%).

Спектр ¹H ЯМР: (DMSO-d₆) 2,22 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 6,9 (s, 1H); 7,4-7,5 (m, 2H); 7,99 (s, 1H); 8,62 (s, 1H)

MS-ESI: 372 [MH]⁺

К раствору гидрохлорида 7-амино-4-(2-фтор-5-метокси-карбонилокси-4-метиланилино)-6-метоксихиназолина (215мг, 0,52ммоль) в метилхлориде (5мл) и пиридине (1,5мл) при 0°C по каплям добавляют метоксиацетилхлорид (62мкл, 0,68ммоль) и перемешивают смесь в течение 2 часов при 0°C. Затем добавляют дополнительное количество метоксиацетилхлорида (14мкл, 0,15ммоль) и перемешивают смесь в течение 20 минут при 0°C. Реакционную смесь распределяют между этилацетатом и водой, после чего водный слой доводят до pH 9, добавляя насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат (MgSO₄) и выпаривают растворитель. Остаток очищают хроматографией на колонках, элюируя смесью метилхлорид:ацетонитрил:метанол (60:38:2), что дает 4-(2-фтор-5-метоксикарбонилокси-4-метиланилино)-6-метокси-7-метоксиацетамидохиназолин (175мг, 75%) в виде белого твердого вещества.

Спектр ¹H ЯМР: (DMSO-d₆) 2,21 (s, 3H); 3,47 (s, 2H); 3,87 (s, 3H); 4,07 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 7,35 (d, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,96 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,65 (s, 1H); 9,28 (s, 1H); 9,65 (s, 1H)

Пример 34

К 4-хлор-6-метокси-7-(2-тиоморфолиноэтокси)хиназолину (340мг, 1,0ммоль) и 4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилину (200мг, 1,2ммоль) (описанному в европейском патенте №61741 A2) в трет-бутаноле (15мл) добавляют раствор хлороводорода в эфире (1,0мл 1,0М раствора, 1,0ммоль). Реакционную смесь нагревают при температуре 95°C в течение 1 часа и перемешивают в течение 18 часов при комнатной температуре, затем ее разбавляют ацетоном, осажженный продукт собирают фильтрованием, промывают ацетоном и сушат с получением полуhydrата 4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-тиоморфолиноэтокси)хиназолина (480мг, 88%) в виде бежевого порошка.

Спектр ¹H ЯМР: (DMSO-d₆) 3,67 (t, 2H); 4,04 (s, 3H); 4,70 (t, 2H); 7,18 (d, 1H); 7,4-7,5 (m, 2H); 7,51 (dd, 1H); 8,44 (s, 1H); 8,82 (s, 1H); 10,6 (br s, 1H); 11,7 (br s, 1H)

MS-ESI: 465 [MH]⁺

Элементный анализ: найдено: C 45,8; H 4,4; N 10,0

C₂₁H₂₂N₄ClFO₃S·2HCl·0,5H₂O вычислено: C 46,1; H 4,6; N 10,2%

Исходное вещество получено следующим образом:

К 7-гидрокси-6-метокси-4-феноксихиназолину (6,0г, 22ммоль) (полученному аналогично исходному веществу в примере 16) и карбонату калия (14,4г, 107ммоль) в ДМФ добавляют 1,2-дибромэтан (19,2мл, 286ммоль). Смесь перемешивают при температуре 85°C в течение 2,5 часов, оставляют охлаждаться и нерастворимое вещество удаляют фильтрованием. Растворитель выпаривают и остаток очищают хроматографией на колонках, элюируя смесью метиленхлорид:метанол (93:7). Продукт растирают в порошок с этилацетатом, что дает 7-(2-бромэтокси)-6-метокси-4-феноксихиназолин (5,3г, 63%).

Смесь 7-(2-бромэтокси)-6-метокси-4-феноксихиназолина (2,0г, 5,3ммоль) в тиоморфолине (15мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов, затем ее разбавляют водой и полученный осадок собирают фильтрованием. Твердый продукт растворяют в метиленхлориде, промывают насыщенным раствором соли и пропускают через фазоотделяющую бумагу. Растворитель выпаривают с получением 6-метокси-4-фенокси-7-(2-тиоморфолиноэтокси)хиназолина (2,0г, 94%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

MS-ESI: 398 [MH]⁺

Смесь 6-метокси-4-фенокси-7-(2-тиоморфолиноэтокси)хиназолина (2,0г, 5ммоль) в 2М растворе хлористоводородной кислоты (25мл) нагревают при температуре 90°C в течение 1,5 часов. Полученную смесь оставляют охлаждаться и доводят до pH 7, добавляя твердый бикарбонат натрия. Затем добавляют метиленхлорид, полученный полутвердый продукт отделяют декантированием и фильтрованием водной смеси. Этот продукт растворяют в ацетоне и нерастворимое вещество удаляют фильтрованием. Растворитель выпаривают и остаток подвергают азеотропной отгонке с толуолом, что дает 6-метокси-7-(2-тиоморфолиноэтокси)-3,4-дигидрохиназолин-4-он (1,5г, 92%) в виде белого твердого вещества.

MS-ESI: 322 [MH]⁺

Смесь 6-метокси-7-(2-тиоморфолиноэтокси)-3,4-дигидрохиназолин-4-она (1,5г, 4,6ммоль), тионилхлорида (25мл) и ДМФ (0,2мл) нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов. Избыток тионилхлорида выпаривают и остаток подвергают азеотропной отгонке с толуолом. Полученную смолу распределяют между водным раствором бикарбоната натрия и метиленхлоридом. Органический слой отделяют и водный слой экстрагируют метиленхлоридом (4x40мл). Объединенные экстракты пропускают через фазоотделяющую бумагу, растворитель выпаривают и остаток очищают хроматографией на колонках, элюируя смесью метиленхлорид:метанол (95:5). Очищенный продукт растирают в порошок с ацетоном, что дает 4-хлор-6-метокси-7-(2-тиоморфолино-этокси)хиназолин (400мг, 25%) в виде оранжево-коричневого твердого вещества.

MS-ESI: 342 [MH]⁺

Пример 35

К 4-хлор-6-метокси-7-(2-(2-метоксиэтиламино)этокси)хиназолину (110мг, 3,5ммоль) и 4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилину (72мг, 4,5ммоль) (описанному в европейском патенте №61741 A2) в трет-бутаноле (5мл) добавляют раствор хлороводорода в эфире (1,0мл 1,0М раствора, 1,0ммоль). Полученную смесь нагревают при температуре 95°C в течение 1 часа, оставляют охлаждаться и разбавляют ацетоном. Осажденный продукт собирают фильтрованием, промывают метиленхлоридом и ацетоном и сушат с получением гидрата гидрохлорида 4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилино)-6-метокси-7-(2-(2-метоксиэтиламино)этокси)хиназолина (110мг, 59%) в виде бежевого порошка.

Спектр ¹H NMR: (DMSO-d₆) 3,2-3,6 (m, 4H); 3,38 (s, 3H); 3,73 (t, 2H); 4,09 (s, 3H); 4,58 (t, 2H); 7,24 (d, 1H); 7,52 (d, 1H); 7,55 (s, 1H); 8,48 (s, 1H) / 7,85 (s, 1H); 9,35 (br s, 1H); 10,65 (br s, 1H); 11,75 (br s, 1H)

MS-ESI: 437 [MH]⁺

Элементный анализ: найдено: C 45,1; H 4,6; N 10,1

C₂₀H₂₂N₄ClFO₄·2HCl·1,2H₂O вычислено: C 45,2; H 5,0; N 10,5%

Исходное вещество получено следующим образом:

Смесь 7-(2-бромэтокси)-6-метокси-4-феноксихиназолина (1,1г, 2,9ммоль) (полученного аналогично исходному веществу в примере 22) в 2-метоксиэтиламине (8мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов, затем ее разбавляют водой и экстрагируют метиленхлоридом (5x25мл). Объединенные экстракты промывают насыщенным раствором соли и пропускают через фазоотделяющую бумагу. Растворитель выпаривают и остаток очищают хроматографией на колонках, элюируя смесью метиленхлорид:метанол:водный раствор аммиака (100:8:1), что дает 6-метокси-4-фенокси-7-(2-(2-метоксиэтиламино)этокси)хиназолин (760мг, 70%) в виде белого твердого вещества.

MS-ESI: 370 [MH]⁺

Смесь 6-метокси-4-фенокси-7-(2-(2-метоксиэтиламино)этокси)хиназолина (760мг, 2ммоль) в 2М растворе хлористоводородной кислоты (5мл) нагревают при температуре 90°C в течение 1,5 часов. Смесь оставляют охлаждаться и доводят до pH 7, добавляя твердый бикарбонат натрия. Воду выпаривают и остаток экстрагируют смесью метиленхлорид:метанол:водный раствор аммиака (100:8:1). Затем из экстракта выпаривают летучие вещества, остаток растворяют в метиленхлориде, пропускают через фазоотделяющую бумагу и выпаривают растворитель с получением 6-метокси-7-(2-(2-метоксиэтиламино)этокси)-3,4-дигидрохиназолин-4-она (600мг, 99%) в виде белого твердого вещества.

Смесь 6-метокси-7-(2-(2-метоксиэтиламино)этокси)-3,4-дигидрохиназолин-4-она (300мг, 1ммоль), тионилхлорида (5мл) и ДМФ (0,1мл) нагревают с обратным холодильником в течение 45 минут. Избыток тионилхлорида выпаривают и остаток подвергают азеотропной отгонке с толуолом. Полученную смолу распределяют между водным раствором бикарбоната натрия и метиленхлоридом. Органический слой отделяют и водный слой экстрагируют метиленхлоридом (4x40мл). Объединенные экстракты пропускают через фазоотделяющую бумагу и выпаривают растворитель с получением 4-хлор-6-метокси-7-(2-(2-метоксиэтиламино)этокси)хиназолина (120мг, 38%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 36

Раствор 4-хлор-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолина (202мг, 0,6ммоль) и 5М раствора хлороводорода (1,5мл) в изопропанол (5мл) нагревают при температуре 80°C в течение 18 часов. Смесь оставляют охлаждаться и выпаривают летучие вещества. Остаток распределяют между метиленхлоридом и водой и водный слой доводят до pH 6,5, добавляя 0,1М водный раствор гидроксида натрия. Органический слой отделяют, промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат (MgSO₄) и

выпаривают растворитель. Остаток очищают хроматографией на колонках, элюируя смесью метиленхлорид:метанол (95:5). Очищенное твердое вещество растворяют в смеси метиленхлорид/метанол и добавляют 2,2М эфирный раствор хлороводорода. Летучие вещества выпаривают, твердый остаток суспендируют в эфире, собирают фильтрованием, промывают эфиром и сушат в вакууме с получением гидрохлорида 4-(4-бром-2,6-дифторанилино)-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолина (91мг, 26%).

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6 ; CF_3COOD) 2,3-2,4 (m, 2H); 3,1-3,2 (m, 2H); 3,3-3,4 (m, 2H); 3,55 (d, 2H); 3,75 (t, 2H); 4,01 (d, 2H); 4,03 (s, 3H); 4,35 (t, 2H); 7,43 (s, 1H); 7,76 (d, 2H); 8,21 (s, 1H); 8,93 (s, 1H)

MS-ESI: 511 $[\text{MH}]^+$

Элементный анализ: найдено: C 45,4; H 4,7; N 9,2

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3\text{BrF}_2 \cdot 0,3\text{H}_2\text{O} \cdot 1,85\text{HCl} \cdot 0,09 \text{ эфир} \cdot 0,05\text{CH}_2\text{Cl}_2$ вычислено: C 45,4; H 4,5; N 9,4%

Исходное вещество получено следующим образом:

К раствору 3-морфолинопропан-1-ола (1,54г, 10ммоль), 7-гидрокси-3,4-дигидро-6-метокси-3-((пивалоилокси)метил)хиназолин-4-она (2,6г, 8,5ммоль) и трифенилфосфина (4,45г, 17ммоль) в метиленхлориде (40мл) по каплям добавляют диэтилазодикарбоксилат (2,67мл, 17ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре, после чего летучие вещества выпаривают. Остаток очищают хроматографией на колонках, элюируя смесью метиленхлорид:метанол (97:3 и 95:5), что дает 3,4-дигидро-6-метокси-3-((пивалоилокси)метил)-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-он (3,6г, 97%).

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6 ; CF_3COOD) 1,12 (s, 9H); 2,2-2,3 (m, 2H); 3,1-3,2 (m, 2H); 3,32 (t, 2H); 3,55 (d, 2H); 3,65-3,75 (m, 2H); 3,92 (s, 3H); 4,05 (d, 2H); 4,25 (t, 2H); 5,93 (s, 2H); 7,23 (s, 1H); 7,54 (s, 1H); 8,41 (s, 1H)

Раствор 3,4-дигидро-6-метокси-3-((пивалоилокси)метил)-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-она (4,93г, 11,4ммоль) в насыщенном растворе аммиака в метаноле (70мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 дней. Летучие вещества выпаривают. Твердый остаток суспендируют в эфире, собирают фильтрованием, промывают эфиром и сушат в вакууме с получением 4-гидрокси-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолина (2,87г, 79%).

Спектр ^1H ЯМР: (DMSO-d_6 ; CF_3COOD) 2,2-2,3 (m, 2H); 3,15 (t, 2H); 3,35 (t, 2H); 3,55 (d, 2H); 3,7 (t, 2H); 3,94 (s, 3H); 4,05 (d, 2H); 4,26 (t, 2H); 7,29 (s, 1H); 7,56 (s, 1H); 8,96 (s, 1H)

Раствор 4-гидрокси-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолина (2,87г, 9ммоль) и ДМФ (1мл) в тионилхлориде (35мл) нагревают с обратным холодильником в течение 45 минут. Затем добавляют толуол и выпаривают летучие вещества. Остаток распределяют между этилацетатом и водой и водный слой доводят до pH 8, добавляя 2М водный раствор гидроксида натрия. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат (MgSO_4) и выпаривают летучие вещества. Твердый остаток очищают хроматографией на колонках, элюируя смесью метиленхлорид:ацетонитрил:метанол (50:47,5:2,5), что дает 4-хлор-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин (2г, 66%).

Спектр ЯМР: (CDCl_3) 2,13 (m, 2H); 2,48 (br s, 4H); 2,56 (t, 2H); 3,72 (t, 4H); 4,05 (s, 3H); 4,29 (t, 2H); 7,37 (d, 2H); 8,86 (s, 1H)

Пример 37

Ниже приведены типичные фармацевтические лекарственные формы, содержащие соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль (далее соединение X), которые предназначены для лечения или профилактики заболеваний у людей:

(a) Таблетка I	мг/таблетку
Соединение X	100
Лактоза (Европейская фармакопея)	182,75
Кроскармеллоза-натрий	12,0
Кукурузный крахмал в виде пасты (5% паста в отношении массы к объему)	2,25
Стеарат магния	3,0

(b) Таблетка II	мг/таблетку
Соединение X	50
Лактоза (Европейская фармакопея)	223,75
Кроскармеллоза-натрий	6,0
Кукурузный крахмал	15,0
Поливинилпирролидон (5% паста в отношении массы к объему)	2,25
Стеарат магния	3,0

(c) Таблетка III	мг/таблетку
Соединение X	1,0
Лактоза (Европейская фармакопея)	93,25
Кроскармеллоза-натрий	4,0
Кукурузный крахмал в виде пасты (5% паста в отношении массы к объему)	0,75
Стеарат магния	1,0

(d) Капсула	мг/капсулу
Соединение X	10
Лактоза (Европейская фармакопея)	488,5
Стеарат магния	1,5

(e) Инъекционный раствор I	50мг/мл
Соединение X (в отношении массы к объему)	5,0%
1N раствор гидроксида натрия (в объемном отношении)	15,0%
0,1N раствор хлористоводородной кислоты (до pH 7,6)	

Полиэтиленгликоль 400 (в отношении массы к объему)	4,5
Вода для инъекций до 100%	
(f) Инъекционный раствор II	10мг/мл
Соединение X (в отношении массы к объему)	1,0%
Фосфат натрия (Британская фармакопея) (в отношении массы к объему)	3,6%
0,1N раствор гидроксида натрия (в объемном отношении)	15,0%
Вода для инъекций до 100%	

(д) Инъекционный раствор III	1мг/мл
	забуференный до pH 6
Соединение X (в отношении массы к объему)	0,1%
Фосфат натрия (Британская фармакопея) (в отношении массы к объему)	2,26%
Лимонная кислота (в отношении массы к объему)	0,38%
Полиэтиленгликоль 400 (в отношении массы к объему)	3,5%
Вода для инъекций до 100%	

Примечание

Вышеуказанные композиции можно получить обычными способами, которые хорошо известны в фармацевтическом деле. На таблетки (а)-(с) может быть известными способами нанесено энтеросолюбильное покрытие, например, из ацетофталата целлюлозы.