

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201991412 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2019.11.29

(22) Дата подачи заявки  
2017.12.28

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 401/08 (2006.01)  
C07D 403/08 (2006.01)  
C07D 405/10 (2006.01)  
C07D 239/74 (2006.01)  
C07D 417/08 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
A61K 31/517 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ПОЛИ(АДФ-РИБОЗА)ПОЛИМЕРАЗЫ (PARP)

(31) 62/440,581

(32) 2016.12.30

(33) US

(86) PCT/US2017/068636

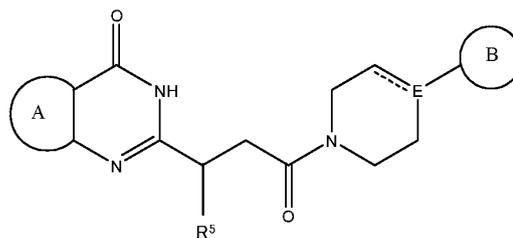
(87) WO 2018/125961 2018.07.05

(71) Заявитель:  
МИТОБРИДЖ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Такахаша Тайсуке (JP), Клуге Артур,  
Лагу Бхарат, Цзи Нань (US)

(74) Представитель:  
Костюшенкова М.Ю., Угрюмов В.М.,  
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,  
Лебедев В.В., Гизатуллина Е.М.,  
Парамонова К.В., Глухарёва А.О.,  
Христофоров А.А. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель и соединение, представленное следующей структурной формулой:



Настоящее изобретение также относится способу лечения субъекта, имеющего заболевание, которое может быть ослаблено путем ингибирования поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP). Определения переменных приведены в описании изобретения.

A1

201991412

201991412

A1

## **ИНГИБИТОРЫ ПОЛИ(АДФ-РИБОЗА)ПОЛИМЕРАЗЫ (PARP)**

### **ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной  
5 заявке на патент США № 62/440581, поданной 30 декабря 2016 года. Описание  
вышеупомянутой заявки включено во всей своей полноте в данную заявку  
посредством ссылки.

### **ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

10 Данная заявка относится к ингибиторам поли(АДФ-рибоза)полимеразы  
(PARP), в частности к ингибиторам PARP-1, и способам применения данных  
ингибиторов, таким как лечение или предупреждение одного или более чем  
одного PARP-ассоциированного заболевания.

### **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

15 Ядерный фермент поли(АДФ-рибоза)полимераза 1 (PARP-1) является  
членом семейства PARP-ферментов. Данное растущее семейство ферментов  
состоит из таких PARP, как, например, PARP-1, PARP-2, PARP-3 и Vault-PARP.

PARP участвует в репарации разрывов цепей ДНК, и поэтому  
20 ингибирование данного фермента является общепризнанным подходом при  
лечении рака. Ингибирование PARP может быть особенно эффективным в  
комбинации с ДНК-повреждающим лечением, например ионизирующим  
излучением, или после лечения с использованием ДНК-повреждающих агентов,  
таких как метилирующие агенты, ингибиторы топоизомеразы I и другие  
25 химиотерапевтические агенты, такие как цисплатин и блеомицин. Ингибирование  
ферментативной активности PARP будет приводить к повышению  
чувствительности опухолевых клеток к ДНК-повреждающему лечению. Согласно  
опубликованным данным, использование PARP-ингибиторов является  
эффективным при радиосенсибилизации (гипоксических) опухолевых клеток и  
30 эффективным для предотвращения регенерации опухолевых клеток после  
потенциально летального и сублетального повреждения ДНК в результате  
рентгенотерапии, предположительно благодаря их способности предотвращать  
восстановление разрывов цепей ДНК и воздействию на некоторые сигнальные  
пути, инициируемые повреждением ДНК.

Ингибирование PARP-2 может обеспечить защиту от оксидативного стресса (смотри Szanto, *et al.*, *Cell Mol. Life Sci.* 69:4079 (2012)). Соответственно, PARP-ингибиторы могут быть использованы для лечения заболеваний, характеризующихся оксидативным стрессом (например ишемически-реперфузионного повреждения, воспалительных заболеваний, ожога, паркинсонизма, болезни Гентингтона, болезни Альцгеймера и токсических инсультов).

PARP-1 и PARP-2 являются провоспалительными (смотри Rosado *et al.*, *Immunology* 139:428 (2013)). Соответственно, их ингибирование может быть использовано для лечения, например, астмы, артрита, колита, хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), атеросклероза, ремоделирования сердца после инфаркта миокарда, сепсиса, эндотоксического шока, геморрагического шока, гомологичного заболевания, энцефаломиелита и аутоиммунного нефрита.

Ингибирование PARP также может обеспечить защиту от вирусных инфекций (смотри Atasheva *et al.*, *J. Virol.* 88:2116 (2014) и Virag and Szabo *Pharmacol. Rev.* 54:375 (2002)), например от инфекций, вызываемых вирусом иммунодефицита человека 1, вирусом Венесуэльского конского энцефалита, вирусом простого герпеса, вирусом гепатита В человека и цитомегаловирусом человека (Virag and Szabo *Pharmacol. Rev.* 54:375 (2002)).

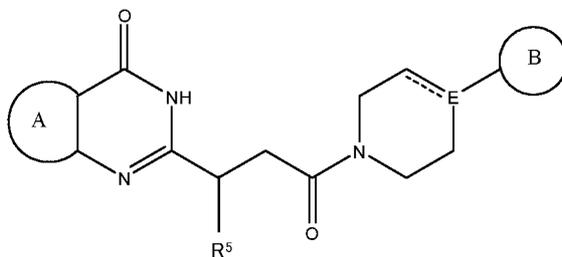
Ферменты PARP участвуют в контроле гомеостаза глюкозы (смотри Bai and Canto *Cell Metab.* 16:290 (2012), Riffel *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discovery* 11:923 (2012) и Yeh *et al.*, *Diabetes* 58:2476 (2009)). Например, ингибирование PARP-1 улучшает утилизацию глюкозы и чувствительность к инсулину (смотри Bai and Canto *Cell Metab.* 16:290 (2012) и Pirinen *et al.*, *Cell Metab.* 19:1034 (2014)). Соответственно, ингибирование PARP может быть использовано для лечения таких заболеваний и состояний, как метаболический синдром и диабет типа II, и их последующих осложнений, таких как диабетические неврологические, почечные и офтальмологические осложнения.

Соответственно, существует необходимость в новых и улучшенных PARP-ингибиторах, которые можно назначать по перечисленным выше и другим терапевтическим показаниям.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены новые соединения, которые являются эффективными ингибиторами PARP (смотри Примеры 1-53). В частности, они обладают избирательной ингибирующей активностью в отношении PARP-1 по сравнению с ингибированием PARP-2 (смотри Пример 54). Кроме того, показано, что некоторые из данных PARP-ингибиторов могут быть использованы для повышения количества  $NAD^+$  в клетках (смотри Пример 55).

Согласно первому варианту осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель и соединение, представленное следующей структурной Формулой:



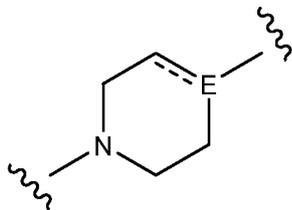
или его фармацевтически приемлемую соль, где

кольцо А представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил;

кольцо В представляет собой арил, 5-6-членный гетероарил или 5-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно имеет один или более чем один заместитель, представленный  $R^3$ ;

"-----" отсутствует или представляет собой связь;

Е представляет собой N или CH, когда "-----" отсутствует, или E представляет собой C, когда "-----" представляет собой связь;



необязательно имеет в качестве заместителя  $(C_1-C_5)$ алкил или гидрокси $(C_1-C_5)$ алкил;

каждый  $R^3$  независимо выбран из группы, состоящей из -галогена, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>d</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>i</sub>R<sup>e</sup>, -C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>i</sub>R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>i</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)OR<sup>e</sup>, -OC(=O)OR<sup>e</sup>, -C(=S)OR<sup>e</sup>, -O(C=S)R<sup>e</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,

-NR<sup>e</sup>C(=O)R<sup>f</sup>, -C(=S)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(=S)R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>(C=O)OR<sup>f</sup>, -O(C=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,  
 -NR<sup>e</sup>(C=S)OR<sup>f</sup>, -O(C=S)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>(C=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>(C=S)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=S)R<sup>e</sup>,  
 -C(=O)R<sup>e</sup>, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкила, при этом (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил,  
 представленный R<sup>3</sup>, необязательно имеет в качестве  
 5 заместителя -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>e</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>i</sub>R<sup>e</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>i</sub>R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>i</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,  
 -C(=O)OR<sup>e</sup>, -OC(=O)OR<sup>e</sup>, -C(=S)OR<sup>e</sup>, -O(C=S)R<sup>e</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(=O)R<sup>f</sup>,  
 -C(=S)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(=S)R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>(C=O)OR<sup>f</sup>, -O(C=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>(C=S)OR<sup>f</sup>,  
 -O(C=S)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>(C=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>(C=S)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=S)R<sup>e</sup> или -C(=O)R<sup>e</sup>;

R<sup>d</sup> представляет собой -H, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил, при этом  
 10 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил необязательно имеет в качестве заместителя гидроксил или  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси;

каждый R<sup>e</sup> независимо выбран из группы, состоящей из -H и (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкила,  
 необязательно имеющего в качестве заместителя гидроксил или (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси;

каждый R<sup>f</sup> независимо выбран из группы, состоящей из -H, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкила,  
 15 необязательно имеющего в качестве заместителя гидроксил или (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси,  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, необязательно имеющего в качестве заместителя  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкил, и 4-6-членного кислород-содержащего гетероциклила,  
 необязательно имеющего в качестве заместителя (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкил; или

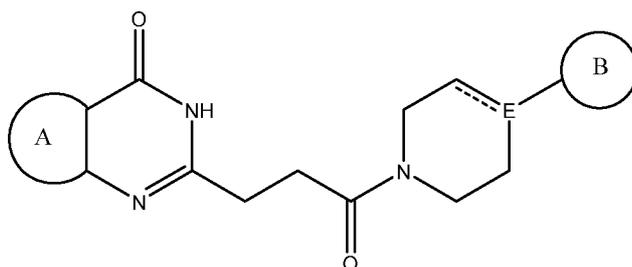
-NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> в целом представляет собой 4-6-членный гетероциклил,  
 20 необязательно имеющий в качестве заместителя (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) алкил; или

-C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> в целом представляет собой 4-6-членный гетероциклил,  
 необязательно имеющий в качестве заместителя R<sup>e</sup>;

R<sup>5</sup> представляет собой -H или (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил; и

i имеет значение 0, 1 или 2.

25 Согласно второму варианту осуществления настоящего изобретения  
 предложена фармацевтическая композиция по первому варианту осуществления  
 изобретения, которая содержит соединение, представленное следующей  
 структурной Формулой:



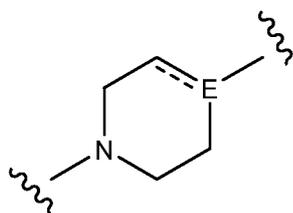
или его фармацевтически приемлемую соль, где

кольцо А представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил;

кольцо В представляет собой арил, 5-6-членный гетероарил или 5-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно имеет один или более чем один заместитель, представленный  $R^3$ ;

"-----" отсутствует или представляет собой связь;

Е представляет собой N или CH, когда "-----" отсутствует, или E представляет собой C, когда "-----" представляет собой связь;



необязательно имеет в качестве заместителя  $(C_1-C_5)$ алкил или гидрокси $(C_1-C_5)$ алкил;

каждый  $R^3$  независимо выбран из группы, состоящей из -галогена, -CN,  $-NO_2$ ,  $-OR^d$ ,  $-NR^eR^f$ ,  $-S(O)_iR^e$ ,  $-C(=NR^e)NR^eR^f$ ,  $-NR^eS(O)_iR^f$ ,  $-S(O)_iNR^eR^f$ ,  $-C(=O)OR^e$ ,  $-OC(=O)OR^e$ ,  $-C(=S)OR^e$ ,  $-O(C=S)R^e$ ,  $-C(=O)NR^eR^f$ ,  $-NR^eC(=O)R^f$ ,  $-C(=S)NR^eR^f$ ,  $-NR^eC(=S)R^f$ ,  $-NR^e(C=O)OR^f$ ,  $-O(C=O)NR^eR^f$ ,  $-NR^e(C=S)OR^f$ ,  $-O(C=S)NR^eR^f$ ,  $-NR^e(C=O)NR^eR^f$ ,  $-NR^e(C=S)NR^eR^f$ ,  $-C(=S)R^e$ ,  $-C(=O)R^e$ , галоген $(C_1-C_5)$ алкила и  $(C_1-C_5)$ алкила, при этом  $(C_1-C_5)$ алкил, представленный  $R^3$ , необязательно имеет в качестве заместителя -CN,  $-NO_2$ ,  $-OR^e$ ,  $-NR^eR^f$ ,  $-S(O)_iR^e$ ,  $-NR^eS(O)_iR^f$ ,  $-S(O)_iNR^eR^f$ ,  $-C(=O)OR^e$ ,  $-OC(=O)OR^e$ ,  $-C(=S)OR^e$ ,  $-O(C=S)R^e$ ,  $-C(=O)NR^eR^f$ ,  $-NR^eC(=O)R^f$ ,  $-C(=S)NR^eR^f$ ,  $-NR^eC(=S)R^f$ ,  $-NR^e(C=O)OR^f$ ,  $-O(C=O)NR^eR^f$ ,  $-NR^e(C=S)OR^f$ ,  $-O(C=S)NR^eR^f$ ,  $-NR^e(C=O)NR^eR^f$ ,  $-NR^e(C=S)NR^eR^f$ ,  $-C(=S)R^e$  или  $-C(=O)R^e$ ;

$R^d$  представляет собой -H, галоген $(C_1-C_5)$ алкил или  $(C_1-C_5)$ алкил, при этом  $(C_1-C_5)$ алкил необязательно имеет в качестве заместителя гидроксил или  $(C_1-C_3)$ алкокси;

каждый  $R^e$  независимо выбран из группы, состоящей из -H и  $(C_1-C_5)$ алкила, необязательно имеющего в качестве заместителя гидроксил или  $(C_1-C_3)$ алкокси;

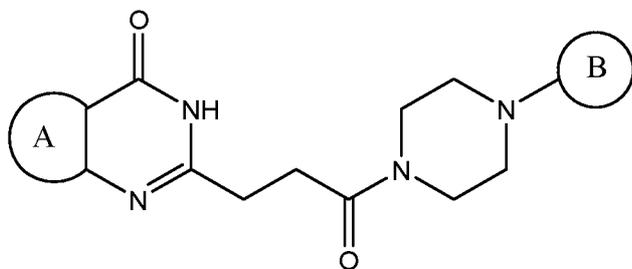
каждый  $R^f$  независимо выбран из группы, состоящей из -H,  $(C_1-C_5)$ алкила, необязательно имеющего в качестве заместителя гидроксил или  $(C_1-C_3)$ алкокси,  $(C_3-C_6)$ циклоалкила, необязательно имеющего в качестве заместителя

(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкил, и 4-6-членного кислород-содержащего гетероциклила, обязательно имеющего в качестве заместителя (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкил; или

-NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> в целом представляет собой 4-6-членный гетероциклил, обязательно имеющий в качестве заместителя (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкил; или

- 5 -C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> в целом представляет собой 4-6-членный гетероциклил, обязательно имеющий в качестве заместителя R<sup>e</sup>, при этом остальные переменные (например i) являются такими, как определено в первом варианте осуществления изобретения.

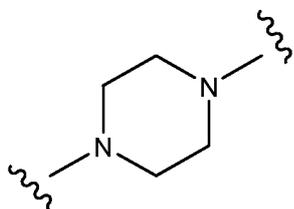
10 Согласно третьему варианту осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция по первому или второму варианту осуществления изобретения, которая содержит соединение, представленное следующей структурной Формулой:



или его фармацевтически приемлемую соль, где

- 15 кольцо А представляет собой обязательно замещенный фенил или обязательно замещенный 5-6-членный гетероарил;

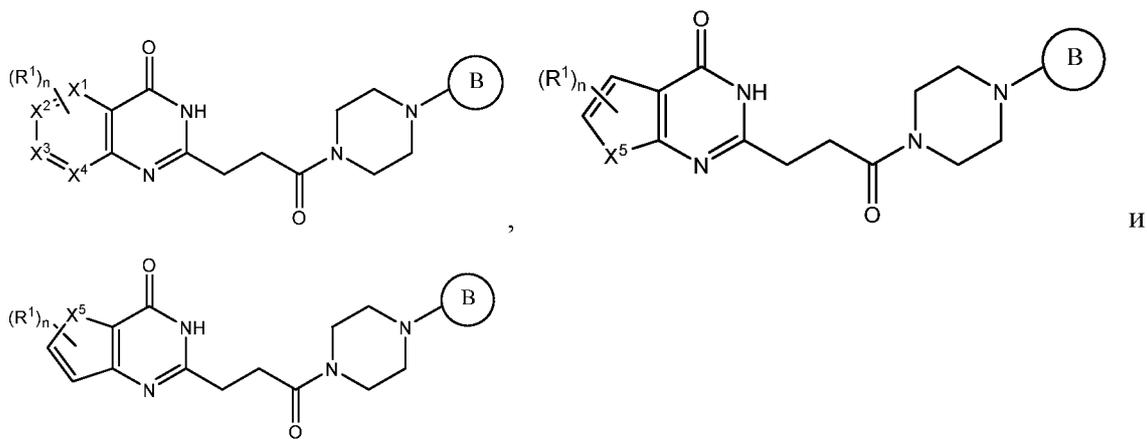
кольцо В представляет собой арил, 5-6-членный гетероарил или 5-6-членный гетероциклил, каждый из которых обязательно имеет один или более чем один заместитель, представленный R<sup>3</sup>; и



- 20 обязательно имеет в качестве заместителя (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил или гидрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил, при этом остальные переменные (например R<sup>3</sup>) являются такими, как определено в первом или втором варианте осуществления изобретения.

25 Согласно четвертому варианту осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция по первому, второму или третьему

варианту осуществления изобретения, которая содержит соединение, представленное структурной Формулой, выбранной из группы, состоящей из:

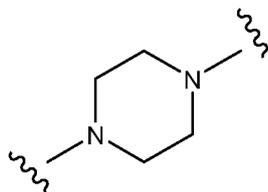


5 или его фармацевтически приемлемую соль, где

каждый из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  независимо выбран из группы, состоящей из N и CH, при условии что не более двух переменных из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  представляют собой N;

$X^5$  представляет собой  $NR^2$ , O или S;

10 кольцо B представляет собой арил, 5-6-членный гетероарил или 5-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно имеет один или более чем один заместитель, представленный  $R^3$ ;



необязательно имеет в качестве заместителя  $(C_1-C_5)$ алкил или гидроксид  $(C_1-C_5)$ алкил;

15 каждый  $R^1$  независимо выбран из группы, состоящей из -галогена, -CN,  $-NO_2$ ,  $-OR^c$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-S(O)_iR^a$ ,  $-NR^aS(O)_iR^b$ ,  $-S(O)_iNR^aR^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-OC(=O)OR^a$ ,  $-C(=S)OR^a$ ,  $-O(C=S)R^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(=O)R^b$ ,  $-C(=S)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(=S)R^b$ ,  $-NR^aC(=O)OR^b$ ,  $-O(C=O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(=S)OR^b$ ,  $-O(C=S)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(=O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(=S)NR^aR^b$ ,  $-C(=S)R^a$ ,  $-C(=O)R^b$ ,  
 20 галоген  $(C_1-C_5)$ алкила и  $(C_1-C_5)$ алкила, при этом  $(C_1-C_5)$ алкил, представленный  $R^1$ , необязательно имеет в качестве заместителя -CN,  $-NO_2$ ,  $-OR^c$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-S(O)_iR^a$ ,  $-NR^aS(O)_iR^b$ ,  $-S(O)_iNR^aR^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-OC(=O)OR^a$ ,  $-C(=S)OR^a$ ,  $-O(C=S)R^a$ ,  $-C(=O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(=O)R^b$ ,  $-C(=S)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(=S)R^b$ ,

$-\text{NR}^a(\text{C}=\text{O})\text{OR}^b$ ,  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a(\text{C}=\text{S})\text{OR}^b$ ,  $-\text{O}(\text{C}=\text{S})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a(\text{C}=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  
 $-\text{NR}^a(\text{C}=\text{S})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^a$  или  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ ;

$\text{R}^2$  представляет собой  $-\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-5}$  алкил, фенил,  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-5}$   
 алкил),  $-\text{C}(\text{O})(\text{фенил})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-5}$  алкил),  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{фенил})$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-5}$  алкил)  
 5 или  $-\text{S}(\text{O})_2(\text{фенил})$ , при этом каждый алкил в группах, представленных  $\text{R}^2$ ,  
 независимо от других необязательно имеет один или более чем один заместитель,  
 выбранный из группы, состоящей из атома галогена, гидроксид, циано, фенила, 5-  
 б-членного гетероарила,  $(\text{C}_{1-5})$  алкокси и галоген $(\text{C}_{1-5})$ алкокси, и при этом  
 каждый фенил в группах, представленных  $\text{R}^2$ , независимо от других  
 10 необязательно имеет один или более чем один заместитель, выбранный из  
 группы, состоящей из атома галогена, гидроксид, нитро, циано, амина,  
 $(\text{C}_{1-5})$ алкила, галоген $(\text{C}_{1-5})$ алкила,  $(\text{C}_{1-5})$ алкокси и галоген $(\text{C}_{1-5})$ алкокси;

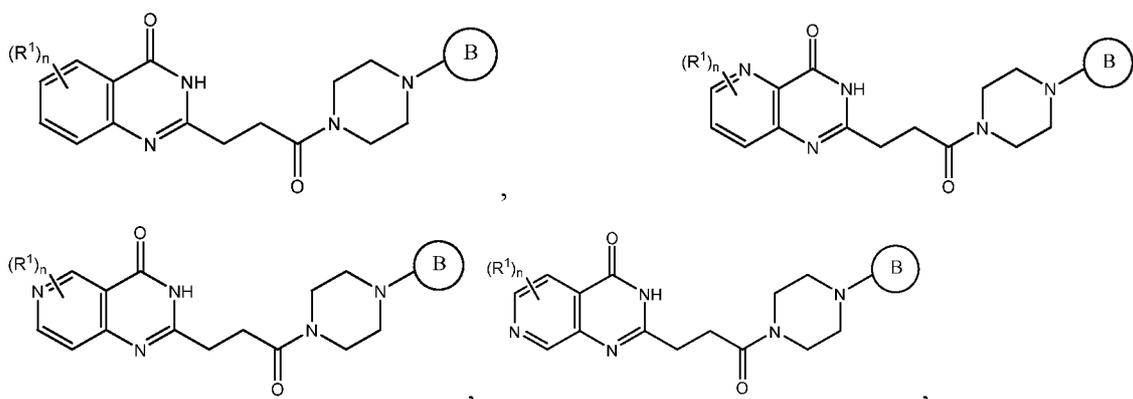
каждый  $\text{R}^a$  и каждый  $\text{R}^b$  независимо выбраны из группы, состоящей из  $-\text{H}$  и  
 $(\text{C}_{1-5})$ алкила, необязательно имеющего в качестве заместителя гидроксид или  
 15  $(\text{C}_{1-3})$ алкокси;

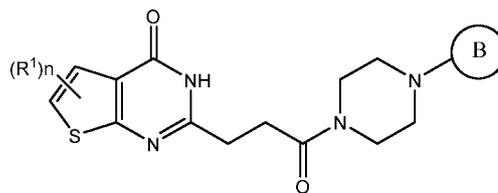
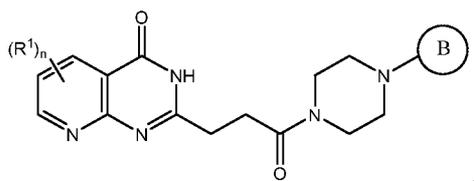
$\text{R}^c$  представляет собой  $-\text{H}$ , галоген $(\text{C}_{1-5})$ алкил или  $(\text{C}_{1-5})$ алкил, при этом  
 $(\text{C}_{1-5})$ алкил необязательно имеет в качестве заместителя гидроксид или  
 $(\text{C}_{1-3})$ алкокси;

$i$  имеет значение 0, 1, или 2; и

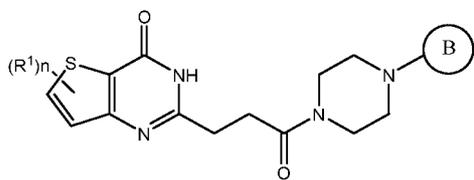
20  $n$  имеет значение 0, 1 или 2, при этом остальные переменные (например  $\text{R}^3$ )  
 являются такими, как определено в первом, втором или третьем варианте  
 осуществления изобретения.

Согласно пятому варианту осуществления настоящего изобретения  
 предложена фармацевтическая композиция по первому, второму, третьему или  
 25 четвертому варианту осуществления изобретения, которая содержит соединение,  
 представленное структурной Формулой, выбранной из группы, состоящей из:



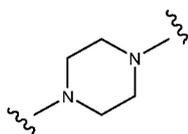


И



или его фармацевтически приемлемую соль, где

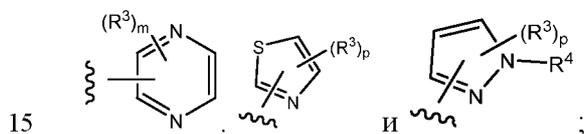
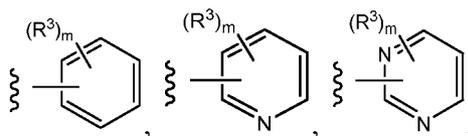
кольцо В представляет собой арил, 5-6-членный гетероарил или 5-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно имеет один или более чем один заместитель, представленный  $R^3$ ; и



необязательно имеет в качестве заместителя ( $C_1-C_5$ )алкил или гидрокси( $C_1-C_5$ )алкил, при этом остальные переменные (например  $R^3$ ) являются такими, как определено в первом, втором, третьем или четвертом варианте осуществления изобретения.

Согласно шестому варианту осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция по первому, второму, третьему, четвертому или пятому варианту осуществления изобретения, отличающаяся тем,

что кольцо В выбрано из группы, состоящей из

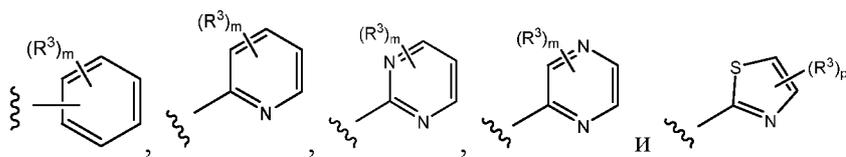


каждый  $R^4$  представляет собой -H, ( $C_1-C_5$ )алкил или гидрокси( $C_1-C_5$ )алкил, каждый p независимо имеет значение 0 или 1; и

каждый m имеет значение 0 или 1, или 2, при этом остальные переменные (например  $R^3$ ) являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом или пятом варианте осуществления изобретения.

Согласно седьмому варианту осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция по шестому варианту осуществления

изобретения, отличающаяся тем, что кольцо В выбрано из группы, состоящей из



, при этом остальные

переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом или шестом варианте осуществления изобретения.

5 Согласно восьмому варианту осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция по четвертому, пятому, шестому или седьмому варианту осуществления изобретения, отличающаяся тем, что

каждый  $R^1$  независимо представляет собой атом галогена,  $(C_1-C_5)$ алкил, галоген $(C_1-C_5)$ алкил,  $(C_1-C_5)$ алкокси, галоген $(C_1-C_5)$ алкокси или циано;

10 каждый  $R^3$  независимо выбран из группы, состоящей из -галогена, -CN,  $-C(=NR^e)NHR^f$ ,  $-C(=NR^d)NR^eR^f$ ,  $-S(O)_iNR^eR^f$ ,  $-C(=O)NR^eR^f$ ,  $-C(=S)NR^eR^f$ ,  $-O(C=O)NR^eR^f$ ,  $-O(C=S)NR^eR^f$ ,  $-NR^d(C=O)NR^eR^f$ ,  $-NR^d(C=S)NR^eR^f$  и  $(C_1-C_5)$ алкила, при этом остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом или седьмом варианте осуществления изобретения.

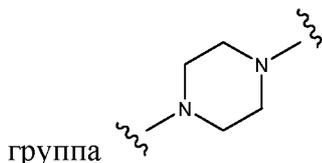
15 Согласно девятому варианту осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция по четвертому, пятому, шестому, седьмому или восьмому варианту осуществления изобретения, отличающаяся тем, что

20 каждый  $R^1$  независимо представляет собой атом галогена или  $(C_1-C_5)$ алкил; каждый  $R^3$  независимо выбран из группы, состоящей из -галогена, -CN,  $-C(=NR^d)NR^eR^f$ ,  $-C(=O)NR^eR^f$ ,  $-C(=NR^e)NHR^f$  и  $(C_1-C_5)$ алкила, при этом остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом или седьмом варианте осуществления изобретения.

25 Согласно десятому варианту осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция по четвертому, пятому, шестому, седьмому или восьмому варианту осуществления изобретения, отличающаяся тем, что

30 каждый  $R^1$  независимо представляет собой атом хлора, атом фтора или метил;

каждый  $R^3$  независимо выбран из группы, состоящей из атома хлора, атома фтора,  $-CN$ ,  $-C(=NR^d)NR^eR^f$ ,  $-C(=O)NR^eR^f$  и метила;

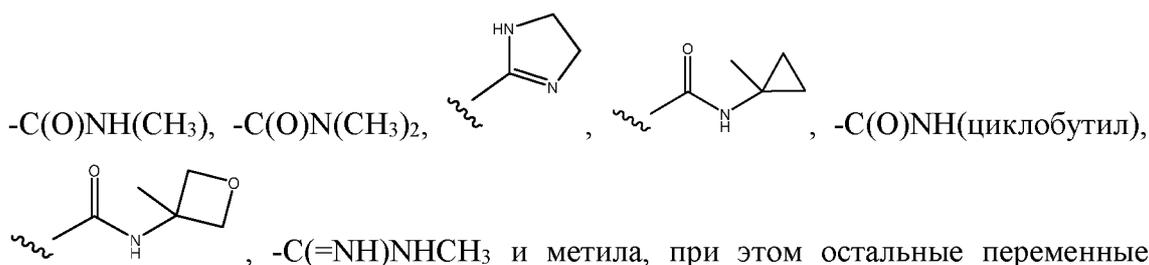


необязательно имеет в качестве заместителя метил или гидроксиметил, при этом остальные переменные являются такими, как  
5 определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом варианте осуществления изобретения.

Согласно одиннадцатому варианту осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция по шестому, седьмому, восьмому, девятому или десятому варианту осуществления изобретения, отличающаяся тем,  
10 что каждый  $R^e$  и каждый  $R^f$  независимо выбраны из группы, состоящей из  $-H$  и метила; или  $R^e$  представляет собой  $-H$  и  $R^f$  представляет собой  $(C_3-C_6)$ циклоалкил или 4-6-членный кислород-содержащий гетероцикл, каждый из которых  
15 обязательно имеет в качестве заместителя  $(C_1-C_2)$ алкил, при этом остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте осуществления изобретения.

Согласно двенадцатому варианту осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция по шестому, седьмому, восьмому, девятому или десятому варианту осуществления изобретения, отличающаяся тем,  
20 что каждый  $R^e$  и каждый  $R^f$  независимо выбраны из группы, состоящей из  $-H$  и метила; или  $R^e$  представляет собой  $-H$  и  $R^f$  представляет собой циклопропил, циклобутил или оксетанил, каждый из которых обязательно имеет в качестве заместителя метил, при этом остальные переменные являются такими, как  
25 определено в первом, втором, треть, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом или одиннадцатом варианте осуществления изобретения.

Согласно тринадцатому варианту осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция по шестому, седьмому, восьмому, девятому или десятому варианту осуществления изобретения, отличающаяся тем,  
30 что каждый  $R^3$  независимо выбран из группы, состоящей из атома хлора, атома фтора,  $-CN$ ,  $-C(O)NH$ (циклопропил),  $-C(O)NH_2$ ,



являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом или двенадцатом варианте осуществления изобретения.

Согласно четырнадцатому варианту осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция по четвертому варианту осуществления изобретения, отличающаяся тем, что  $\text{R}^2$  представляет собой -H или  $(\text{C}_1-\text{C}_5)$ алкил, предпочтительно -H или метил, при этом остальные переменные являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом или тринадцатом варианте осуществления настоящего изобретения.

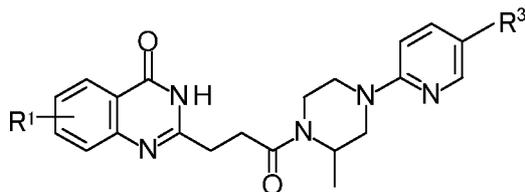
Согласно пятнадцатому варианту осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция по первому или второму варианту осуществления изобретения, отличающаяся тем, что соединение представляет собой 6-[(3*S*)-4-[3-(6-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]-3-метилпиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно шестнадцатому варианту осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция по первому или второму варианту осуществления изобретения, отличающаяся тем, что соединение представляет собой 6-[(3*R*)-4-[3-(6-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]-3-метилпиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно семнадцатому варианту осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция по первому или второму варианту осуществления изобретения, отличающаяся тем, что соединение представляет собой 6-[(3*S*)-4-[3-(5-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]-3-метилпиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

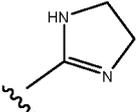
Согласно восемнадцатому варианту осуществления, настоящее изобретение также включает любое соединение, описанное в иллюстративных примерах или приведенное в Таблице Примера 55. Обе фармацевтически приемлемые соли данных соединений и соответствующая нейтральная форма этих соединений включены в объем настоящего изобретения.

Согласно девятнадцатому варианту осуществления настоящего изобретения предложено соединение следующей структурной Формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль, где

10  $R^1$  представляет собой F или метил; и

$R^3$  представляет собой -CN, -C(=NH)NHCH<sub>3</sub>,  или метил.

Согласно двадцатому варианту осуществления настоящего изобретения предложено соединение по девятнадцатому варианту осуществления изобретения, в котором  $R^1$  представляет собой F; и  $R^3$  представляет собой -CN.

15 Согласно двадцать первому варианту осуществления настоящего изобретения предложено соединение по двадцатому варианту осуществления изобретения, которое представляет собой 6-[(3*S*)-4-[3-(6-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]-3-метил-пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

20 Согласно двадцать второму варианту осуществления настоящего изобретения предложено соединение по двадцатому варианту осуществления изобретения, которое представляет собой 6-[(3*R*)-4-[3-(6-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]-3-метил-пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

25 Согласно двадцать третьему варианту осуществления настоящего изобретения предложено соединение по двадцатому варианту осуществления изобретения, которое представляет собой 6-[(3*S*)-4-[3-(5-фтор-4-оксо-3*H*-

хиназолин-2-ил)пропаноил]-3-метил-пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к фармацевтической соли, которая по результатам медицинской оценки является  
5 подходящей для использования в контакте с тканями человека и низших животных, не обладает чрезмерной токсичностью, не вызывает чрезмерного раздражения и аллергической реакции и соответствует разумному соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S. M. Berge с соавторами описывает  
10 фармакологически приемлемые соли в *J. Pharm. Sci.*, 1977, **66**, 1-19.

Настоящее изобретение включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данной заявке. Соединения, имеющие основные группы, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с  
15 фармацевтически приемлемой(ыми) кислотой(ами). Подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот соединений, описанных в данной заявке, включают соли неорганических кислот (таких как соляная кислота, бромистоводородная, фосфорная, метафосфорная, азотная и серная кислоты) и органических кислот (таких как уксусная кислота, бензолсульфоновая, бензойная, этансульфоновая, метансульфоновая, янтарная и  
20 трифторуксусная кислоты). Соединения по настоящему изобретению с кислотными группами, такие как карбоновые кислоты, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемым(ыми) основанием(ями). Подходящие фармацевтически приемлемые основные соли включают аммониевые соли, соли щелочных металлов (такие как соли натрия и  
25 калия) и соли щелочноземельных металлов (такие как соли магния и кальция).

В настоящем изобретении также предложен способ лечения субъекта, имеющего заболевание, которое может быть ослаблено путем ингибирования поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP), включающий введение данному субъекту  
30 эффективного количества одного или более чем одного соединения по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции согласно любому из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения.

В настоящем изобретении также предложено применение одного или более чем одного соединения по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции согласно любому из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения, для получения лекарства, предназначенного для лечения заболевания, которое может быть ослаблено путем ингибирования PARP.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения предложены соединения по изобретению, или их фармацевтически приемлемые соли, или фармацевтические композиции согласно любому из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения, для применения в лечении заболевания, которое может быть ослаблено путем ингибирования PARP.

Согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения субъекта с острым повреждением почек, включающий введение данному субъекту эффективного количества одного или более чем одного соединения по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции согласно любому из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения.

В настоящем изобретении также предложено применение одного или более чем одного соединения по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции согласно любому из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения, для получения лекарства, предназначенного для лечения острого повреждения почек.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения предложены соединения по изобретению, или их фармацевтически приемлемые соли, или фармацевтические композиции согласно любому из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения, для применения в лечении острого повреждения почек.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения субъекта, страдающего раком, включающий введение данному субъекту эффективного количества одного или более чем одного соединения по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции согласно любому из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения.

В настоящем изобретении также предложено применение одного или более чем одного соединения по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции согласно любому из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения, для получения лекарства, предназначенного для лечения рака.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения предложены соединения по изобретению, или их фармацевтически приемлемые соли, или фармацевтические композиции согласно любому из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения, для применения в лечении рака.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На Фигуре 1 показано, что PARP1-ингибиторы, описанные в Примере 29 и Примере 30, через 24 ч уменьшают уровень креатинина в плазме и уровень азота мочевины крови (BUN) в животной модели повреждения почек.

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

#### *Определения*

Термин "галоген" в контексте данного описания означает атом галогена и включает атом хлора, фтора, брома и иода.

Термин "алкил", используемый отдельно или как часть названия более крупной группировки, такой как "алкокси" или "галогеналкил" и тому подобное, означает одновалентный углеводородный радикал с насыщенной алифатической нормальной или разветвленной цепью. Если не указано иное, алкильная группа обычно содержит 1-5 атомов углерода, то есть представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил. В контексте данного описания группа "(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил" означает радикал, содержащий от 1 до 5 атомов углерода в нормальной или разветвленной конфигурации. Примеры включают метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил и тому подобное.

Термин "алкокси" относится к алкильному радикалу, присоединенному через связывающий атом кислорода, представленному -O-алкилом. Например, "(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси" включает метокси, этокси, пропокси и бутокси.

Термины "галогеналкил" и "галогеналкокси" означают алкил или алкокси, которые могут иметь в качестве заместителей один или более чем один атом галогена.

Термин "циклоалкил" относится к моноциклической насыщенной углеводородной кольцевой системе. Например, C<sub>3-6</sub> циклоалкил включает циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Если не указано иное, "циклоалкил" содержит от трех до шести атомов углерода.

5 Термин "гетероарил", "гетероароматический", "гетероарильное кольцо", "гетероарильная группа", "гетероароматическое кольцо" и "гетероароматическая группа", используемый отдельно или как часть названия более крупной группировки, такой как "гетероаралкил" или "гетероарилалкокси", относится к моноциклическим ароматическим кольцевым группам, содержащим пять или  
10 шесть кольцевых атомов (то есть к "5-6-членным" группам), выбранных из атома углерода и по меньшей мере одного (обычно 1-4, чаще 1 или 2) гетероатома (например атома кислорода, азота или серы).

Примеры моноциклических гетероарильных групп включают фуранил (например 2-фуранил, 3-фуранил), имидазолил (например *N*-имидазолил, 2-  
15 имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил), изоксазолил (например 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил), оксадиазолил (например 2-оксадиазолил, 5-оксадиазолил), оксазолил (например 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил), пиразолил (например 3-пиразолил, 4-пиразолил), пирролил (например 1-  
20 пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил), пиридил (например 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил), пиримидинил (например 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил), пиридазинил (например 3-пиридазинил), тиазолил (например 2-  
25 тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил), триазолил (например 2-триазолил, 5-триазолил), тетразолил (например тетразолил), тиенил (например 2-тиенил, 3-тиенил), пиримидинил, пиридинил и пиридазинил.

25 Термин "гетероциклил" относится к моноциклическому неароматическому кольцевому радикалу, содержащему от 4 до 6 кольцевых атомов (то есть к "4-6-членному" радикалу), выбранных из атома углерода и 1 или 2 гетероатомов. Каждый гетероатом независимо выбран из атома азота, четвертичного атома азота, окисленного атома азота (например NO), атома кислорода и атома серы,  
30 включая сульфоксид и сульфон. Типичные гетероциклические группы включают морфолинил, тиоморфолинил, пирролидинонил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, гидантоинил, валеролактамыл, оксиранил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидропиридинил,

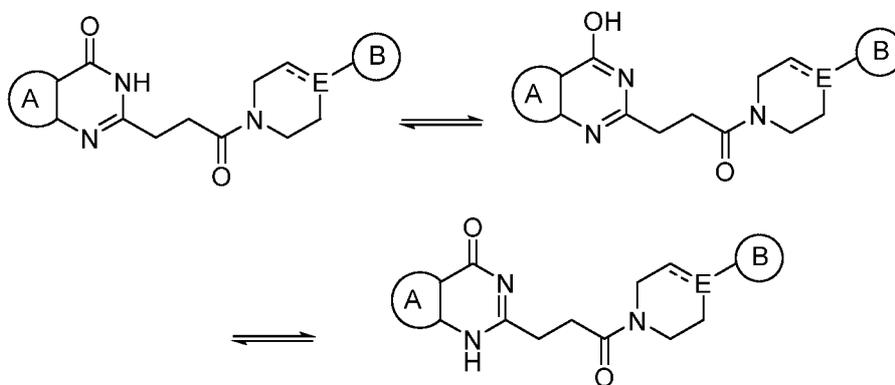
тетрагидропиримидинил, тетрагидротиофенил, тетрагидротиопиранил и тому подобное. "Замещенная гетероциклическая группа" имеет заместитель у любого одного или более чем одного кольцевого атома (способного иметь заместитель), который представляет собой кольцевой атом углерода или кольцевой атом азота, 5 связанный с атомом водорода.

В данном описании многие группировки (например алкил, алкилен, циклоалкил, циклоалкилен, арил, арилен, гетероарил, гетероарилен, гетероциклический или гетероциклический) упоминаются с определением "имеющие заместитель" или "необязательно имеющие заместитель". Когда название группировки 10 модифицировано одним из данных терминов, это означает, если не указано иное, что любая часть группировки, которая известна специалисту в данной области техники как способная иметь заместители, может иметь заместители, то есть иметь один или более чем один заместитель. Если присутствует более одного заместителя, каждый заместитель может быть выбран независимо от других 15 заместителей. Такой вариант замещения хорошо известен в данной области техники и/или описан в данном изобретении. Необязательные заместители могут представлять собой любые заместители, которые являются подходящими для присоединения к данной группировке.

Подходящими заместителями являются заместители, которые не 20 оказывают значительного неблагоприятного действия на способность соединения по изобретению ингибировать PARP. Когда подходящие заместители не перечислены прямо, типичные заместители включают, без ограничения, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)гидроксиалкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)галогеналкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)галогеналкокси, атом галогена, гидроксил, циано, 25 amino, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>i</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>i</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>i</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -OC(=O)OR<sup>a</sup>, -C(=S)OR<sup>a</sup>, -O(C=S)R<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=S)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=S)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>(C=O)OR<sup>b</sup>, -O(C=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>(C=S)OR<sup>b</sup>, -O(C=S)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>(C=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>(C=S)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(=S)R<sup>a</sup>, -C(=O)R<sup>a</sup>, фенил или 5-6-членный гетероарил. Каждый R<sup>a</sup> и каждый R<sup>b</sup> независимо выбраны из -H и (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкила, 30 необязательно имеющего в качестве заместителя гидроксил или (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси; R<sup>c</sup> представляет собой -H, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)галогеналкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил, при этом (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил необязательно имеет в качестве заместителя гидроксил или (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси.

Некоторые соединения, описанные в данной заявке, могут существовать в различных стереоизомерных или таутомерных формах. Стереоизомеры представляют собой соединения, которые отличаются только своим пространственным расположением. Когда название или изображенная структура соединения по изобретению не содержит указания на стереохимию, подразумевается, что данное название или структура включает все возможные стереоизомеры, геометрические изомеры, в том числе по существу чистые стереоизомеры или геометрические изомеры, а также их комбинации.

В некоторых случаях у соединений по изобретению существуют таутомерные формы, такие как таутомерные структуры, показанные ниже:



Необходимо понимать, что, когда соединение в данной заявке представлено структурной Формулой или определено с использованием химического названия, все другие таутомерные формы, которые могут существовать у данного соединения, включены посредством данной структурной Формулы.

Некоторые соединения по изобретению могут существовать в различных стереоизомерных формах. Стереоизомеры представляют собой соединения, которые отличаются только своим пространственным расположением. Энантиомеры представляют собой пары стереоизомеров, которые являются неналагающимися зеркальными отражениями, что чаще всего связано с наличием у них асимметрического атома углерода, который действует как хиральный центр. "Энантиомер" представляет собой одну из парных молекул, которые являются зеркальными отражениями друг друга, неналагающимися в пространстве. Диастереоизомеры представляют собой стереоизомеры, которые содержат два или более асимметрических атома углерода. "Геометрические изомеры" представляют собой стереоизомеры, которые отличаются расположением атомов

заместителей относительно двойной углерод-углеродной связи, карбоциклического кольца или мостиковой бициклической системы.

Когда геометрический изомер указан с использованием названия или структурной формулы, необходимо понимать, что изомерная чистота названного или изображенного геометрического изомера составляет по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по массе. Изомерную чистоту геометрического изомера определяют путем деления массы названного или изображенного геометрического изомера, присутствующего в смеси, на общую массу всех геометрических изомеров, присутствующих в смеси.

Когда стереохимия соединения по изобретению указана в названии или отображена в структурной формуле, чистота названного или изображенного стереоизомера составляет по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по массе относительно всех других стереоизомеров. Процентная чистота по массе относительно всех других стереоизомеров представляет собой отношение массы одного стереоизомера к массе других стереоизомеров. Когда отдельный энантиомер указан с использованием названия или структурной формулы, оптическая чистота (также называемая "энантиомерной чистотой") изображенного или названного энантиомера составляет по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по массе. Процентная оптическая чистота по массе представляет собой отношение массы данного энантиомера к сумме массы данного энантиомера и массы его оптического изомера.

Когда стереохимия соединения по изобретению указана в названии или отображена в структурной формуле и названная или изображенная структура включает более одного стереоизомера (например, как в случае диастереоизомерной пары), необходимо понимать, что включены один из указанных стереоизомеров или любая смесь указанных стереоизомеров. Необходимо также понимать, что стереоизомерная чистота названных или изображенных стереоизомеров составляет по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по массе относительно всех других стереоизомеров. Стереоизомерную чистоту в данном случае определяют путем деления общей массы стереоизомеров, соответствующих данному названию или структуре, присутствующих в смеси, на общую массу всех стереоизомеров, присутствующих в смеси.

Когда стереохимия соединения по изобретению не указана в названии или не отображена в структурной формуле и соединение имеет один хиральный центр, необходимо понимать, что данное название или структура включает один энантиомер соединения, свободный от соответствующего ему оптического изомера, рацемическую смесь соединения и смеси, обогащенные одним энантиомером относительно соответствующего ему оптического изомера.

Когда стереохимия соединения по изобретению не указана в названии или не отображена в структурной формуле и, например, соединение имеет по меньшей мере два хиральных центра, необходимо понимать, что данное название или структура включает один стереоизомер, свободный от других стереоизомеров, смеси стереоизомеров и смеси стереоизомеров, обогащенные одним или более чем одним стереоизомером относительно другого(их) стереоизомера(ов). Например, название или структура могут включать один стереоизомер, свободный от других диастереомеров, смеси стереоизомеров и смеси стереоизомеров, обогащенные одним или более чем одним диастереомером относительно другого(их) диастереомера(ов).

Энантиомерные и диастереоизомерные смеси могут быть разделены на составляющие их энантиомерные или стереоизомерные компоненты с использованием хорошо известных методик, таких как газовая хроматография на хиральной фазе, высокоэффективная жидкостная хроматография на хиральной фазе, кристаллизация соединения в виде хирального солевого комплекса или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Энантиомеры и диастереоизомеры также могут быть получены из диастереомерночистых или энантиомерночистых промежуточных соединений, реагентов и катализаторов с использованием хорошо известных методик асимметричного синтеза.

#### *Фармацевтические композиции*

Соединения, описанные в данной заявке, представляют собой PARP-ингибиторы (например PARP-1-ингибиторы). Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает один или более чем один PARP-ингибитор (например PARP-1-ингибиторы), или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

"Фармацевтически приемлемый носитель" и "фармацевтически приемлемый разбавитель" относятся к веществу, которое облегчает получение препарата, содержащего активный агент, и/или введение активного агента субъекту, и/или абсорбцию активного агента субъектом, и включение которого в композиции по настоящему изобретению не оказывает значительного неблагоприятного токсического действия на субъект. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых носителей и/или разбавителей включают воду, NaCl, физиологические растворы, раствор Рингера с лактатом, физиологические уровни сахарозы, физиологические уровни глюкозы, связующие вещества, наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, покрытия, подсластители, корригенты, солевые растворы (такие как раствор Рингера), спирты, масла, желатины, углеводы, такие как лактоза, амилоза или крахмал, сложные эфиры жирных кислот, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидин и красители, и тому подобное. Такие препараты могут быть стерилизованы и, при желании, смешаны со вспомогательными агентами, такими как смазывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, увлажняющие агенты, эмульгаторы, соли для регулировки осмотического давления, буферные агенты, красящие и/или ароматические вещества, и тому подобное, которые не вызывают неблагоприятного изменения или нарушения активности соединений по настоящему изобретению. Средний специалист в данной области техники должен понимать, что другие фармацевтические эксципиенты также подходят для использования с соединениями по изобретению.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению необязательно включают один или более чем один фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель, такой как лактоза, крахмал, целлюлоза и декстроза. Другие эксципиенты, например корригенты, подсластители и консерванты, такие как метил-, этил-, пропил- и бутил-парабены, также могут быть включены. Более полный список подходящих эксципиентов можно найти в *The Handbook of Pharmaceutical Excipients* (5th Ed., Pharmaceutical Press (2005)). Специалист в данной области техники должно быть известно, как получать препараты, подходящие для различных типов путей введения. Стандартные методики и ингредиенты для выбора и получения подходящих препаратов описаны, например, в *Remington's Pharmaceutical Sciences* (2003, 20th edition) и в *The United*

States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19), издание 1999 года. Носители, разбавители и/или эксципиенты являются "приемлемыми" в смысле их совместимости с другими ингредиентами фармацевтической композиции и безопасности для реципиента.

5

### Способы лечения

Ферменты PARP вовлечены во множество клеточных функций, включая репарацию ДНК, митохондриальный гомеостаз, защиту от окислительного стресса, воспаление, регуляцию обмена веществ, циркадные ритмы, дифференцировку и старение. Смотри, например, Peter Bai, *Molecular Cell* 58:947 (2015). Соответственно, PARP-ингибиторы обладают потенциалом для лечения широкого круга заболеваний, и несколько PARP-ингибиторов уже разрешены к использованию для лечения рака.

В настоящем изобретении предложен способ лечения субъекта, имеющего заболевание, которое может быть ослаблено путем ингибирования PARP, включающий введение субъекту эффективного количества одного или более чем одного соединения по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или соответствующей фармацевтической композиции.

Термин "субъект" относится к млекопитающему, предпочтительно человеку, но также может относиться к животному, нуждающемуся в ветеринарном лечении, например, к домашним животным (например собакам, кошкам и т. п.), сельскохозяйственным животным (например коровам, овцам, свиньям, лошадям и т. п.) и лабораторным животным (например крысам, мышам, морским свинкам, и т. п.).

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения, заболевания, которые могут быть ослаблены путем ингибирования PARP, представляют собой нарушение мышечной структуры, нарушение нейрональной активации, нарушение мышечного утомления, нарушение мышечной массы, заболевание, вызванное нарушением бета-окисления, нарушение обмена веществ, рак, сосудистое заболевание, сосудистое заболевание глаз, мышечное глазное заболевание или поражение почек.

Согласно одному аспекту данного варианта осуществления изобретения, нарушение мышечной структуры выбрано из миопатии Бетлема, болезни

центрального ядра, врожденной миопатии с диспропорцией типов волокон, дистальной мышечной дистрофии (MD), мышечной дистрофии Дюшенна и мышечной дистрофии Беккера, мышечной дистрофии Эймери-Дрейфуса, плечелопаточно-лицевой мышечной дистрофии, миопатии с гиалиновыми тельцами, конечностно-поясной мышечной дистрофии, нарушений натриевых каналов в мышцах, миотонической хондродистрофии, миотонической дистрофии, миотубулярной миопатии, немалиновой миопатии, окулофарингеальной мышечной дистрофии и недержания мочи при напряжении.

Согласно другому аспекту данного варианта осуществления изобретения, нарушение нейрональной активации выбрано бокового амиотрофического склероза, болезни Шарко-Мари-Тутса, синдрома Гийена-Барре, синдрома Итона-Ламберта, рассеянного склероза, *myasthenia gravis* (тяжелой миастении), поражения нерва, периферической невропатии, спинальной мышечной атрофии, позднего паралича локтевого нерва и токсического нарушения нервно-мышечного синапса.

Согласно другому аспекту данного варианта осуществления изобретения, нарушение мышечного утомления выбрано из синдрома хронической усталости, диабета (типа I или II), болезни накопления гликогена, фибромиалгии, наследственной атаксии Фридрейха, перемежающейся хромоты, миопатии при нарушениях накопления липидов, MELAS (митохондриальной миопатии, энцефаломиопатии, лактоцидоза и инсультоподобных эпизодов), мукополисахаридоза, болезни Помпе и тиреотоксической миопатии;

Согласно другому аспекту данного варианта осуществления изобретения, нарушение мышечной массы представляет собой кахексию, дегенерацию хряща, корковый паралич, синдром сдавления, миопатию критических состояний, миозит с включенными тельцами, мышечную атрофию (при отсутствии функциональной нагрузки на них), саркопению, стероидную миопатию и системную эритематозную волчанку.

Согласно другому аспекту данного варианта осуществления изобретения, заболевание, вызванное нарушением бета-окисления, выбрано из дефицита переносчика системного карнитина, дефицита карнитинпальмитилтрансферазы (CPT) II, дефицита ацил-CoA дегидрогеназы с очень длинной цепью (LCHAD или VLCAD), дефицита трифункционального белка, дефицита ацил-CoA

дегидрогеназы со средней цепью (MCAD), дефицита ацил-CoA дегидрогеназы с короткой цепью (SCAD) и рибофлафинреагирующих нарушений  $\beta$ -окисления (RR-MADD).

Согласно еще одному аспекту данного варианта осуществления изобретения, нарушение обмена веществ выбрано из гиперлипидемии, дислипидемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, гипохолестеринемии с ЛПВП (липопротеинами высокой плотности), гиперхолестеринемии с ЛПНП (липопротеинами низкой плотности) и/или гиперхолестеринемии с липопротеинами невысокой плотности (HLD non-cholesterolemia), гиперпротеинемии с ЛПОНП (липопротеинами очень низкой плотности), дислипопротеинемии, аполипопротеин А-I гипопропротеинемии, атеросклероза, заболевания, вызванного атеросклерозом, заболевания сердечно-сосудистой системы, цереброваскулярного заболевания, нарушения периферического кровообращения, метаболического синдрома, X-синдрома, ожирения, диабета (типа I или II), гипергликемии, резистентности к инсулину, нарушения толерантности к глюкозе, гиперинсулинизма, диабетического осложнения, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, кардиомиопатии, гипертензии, неалкогольной жировой дегенерации печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), тромба, болезни Альцгеймера, нейродегенеративного заболевания, демиелинизирующего заболевания, рассеянного склероза, адренолейкодистрофии (adrenal leukodystrophy), дерматита, псориаза, акне, старения кожи, трихоза, воспаления, артрита, астмы, синдрома гиперчувствительного кишечника (hypersensitive intestine syndrome), язвенного колита, болезни Крона и панкреатита.

Согласно другому аспекту данного варианта осуществления изобретения, сосудистое заболевание выбрано из периферической сосудистой недостаточности, заболевания периферических сосудов, перемежающейся хромоты, заболевания периферических сосудов (PVD), заболевания периферических артерий (PAD), окклюзионного поражения периферических артерий (PAOD) и периферической облитерирующей артериопатии.

Согласно другому аспекту данного варианта осуществления изобретения, сосудистое заболевание глаз выбрано из возрастной дегенерации желтого пятна (AMD), дегенерации желтого пятна Штаргардта, гипертензивной ретинопатии,

диабетической ретинопатии, ретинопатии, дегенерации желтого пятна, ретинального кровоизлияния и глаукомы.

Согласно другому аспекту данного варианта осуществления изобретения, мышечное глазное заболевание выбрано косоглазия, прогрессирующей наружной  
5 офтальмоплегии, сходящегося косоглазия, расходящегося косоглазия, нарушения рефракции и аккомодации, гиперметропии, миопии, астигматизма, анизометропии, пресбиопии, нарушений аккомодации и внутренней офтальмоплегии.

Согласно последнему аспекту данного варианта осуществления  
10 изобретения, поражение почек выбрано из гломерулонефрита, гломерулосклероза, нефротического синдрома, гипертензивного нефросклероза, острого нефрита, рецидивирующей гематурии, устойчивой гематурии, хронического нефрита, быстро прогрессирующего нефрита, острой почечной недостаточности (также известной как острое поражение почек), хронической почечной недостаточности,  
15 диабетической нефропатии и синдрома Бартера..

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, заболевание, которое может быть ослаблено путем ингибирования PARP, включает генетическую липодистрофию, неалкогольную жировую дегенерацию печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH),  
20 ишемическое/реперфузионное повреждение почек (IRI), мышечную дистрофию Дюшенна и мышечную дистрофию Беккера, диабет (типа I или типа II), ожирение и саркопению.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, заболевание, которое может быть ослаблено путем ингибирования PARP,  
25 включает болезнь Альперса, хроническую прогрессирующую наружную офтальмоплегию (CPEO), синдром Кирнса-Сейра (KSS), наследственную оптическую нейропатию Лебера (LHON), MELAS (митохондриальную миопатию, энцефаломиопатию, лактоцидоз и инсультоподобные эпизоды), MERRF (миоклоническую эпилепсию с рваными мышечными волокнами), NARP  
30 (нейрогенную мышечную слабость, атаксию и пигментный ретинит), синдром Пирсона, ототоксичность, индуцированную химиотерапией препаратами платины, синдром Коккейна, ксеродерму пигментную А, валлеровское перерождение и ВИЧ -индуцированную липодистрофию. Согласно еще одному

варианту осуществления настоящего изобретения, заболевание, которое может быть ослаблено путем ингибирования PARP, представляет собой острое поражение почек.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предложены способы применения соединений по изобретению и фармацевтических композиций, содержащих данные соединения. Соединения по изобретению и фармацевтические композиции, содержащие данные соединения, можно применять в различных лечебных целях, включая, например, лечение и/или облегчение целого ряда заболеваний и расстройств, включая, например, заболевания или расстройства, связанные со старением или стрессом, диабет, ожирение, нейродегенеративные заболевания, сердечно-сосудистое заболевание, нарушения свертываемости крови, воспаление, рак и/или приливы, и так далее. Данные способы включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества одного или более чем одного соединения по изобретению и/или фармацевтической композиции, содержащей данное соединение.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, соединения по изобретению и фармацевтические композиции, содержащие данные соединения, можно применять для обработки клеток, используемых для трансплантации или для клеточной терапии, включая, например, трансплантаты твердых тканей, трансплантаты органов, клеточные суспензии, стволовые клетки, клетки костного мозга и так далее. Клетки или ткань могут представлять собой ауто трансплантат, алло трансплантат, изо трансплантат или ксено трансплантат. Клетки или ткань могут быть обработаны с использованием соединений по изобретению и фармацевтических композиций, содержащих данные соединения, до введения/имплантации, одновременно с введением/имплантацией и/или после введения/имплантации субъекту. Клетки или ткань могут быть обработаны до извлечения клеток из организма донора, *ex vivo* после извлечения клеток или ткани из организма донора или после имплантации реципиенту. Например, донор или реципиент могут получать системное лечение препаратами никотинамидрибозиды хлорида или фармацевтическими композициями по изобретению или могут иметь субпопуляцию клеток/ткань, обработанную местно соединениями по изобретению и фармацевтическими композициями,

содержащими данные соединения. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, клетки или ткань (или донор/реципиент) дополнительно могут быть обработаны (получать лечение) другим терапевтическим агентом, используемым для удлинения сроков выживаемости трансплантата, таким как, например, иммунодепрессант, цитокин, ангиогенный фактор и так далее.

Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения, соединения по изобретению и/или фармацевтические композиции, содержащие данные соединения, можно применять для лечения кожных патологических состояний. Типичные кожные патологические состояния, которые можно лечить в соответствии со способами, описанными в данной заявке, включают расстройства или заболевания, ассоциированные с воспалением, повреждением, связанным с воздействием солнечных лучей, или естественным старением или вызванные данными причинами. Например, композиции по изобретению можно применять для лечения контактного дерматита (включая простой раздражительный контактный дерматит и аллергический контактный дерматит), атопического дерматита (также известного как аллергическая экзема), старческого кератоза, нарушений процессов кератинизации (включая экзему), различных типов буллезного эпидермолиза (включая пемфигус), эксфолиативного дерматита, себорейного дерматита, эритем (включая эритему многоформную и эритему узловатую), повреждения, вызванного солнечными лучами или излучением других источников света, дискоидной красной волчанки, дерматомиозита, псориаза, рака кожи и эффектов естественного старения. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, соединения по изобретению и фармацевтические композиции, содержащие данные соединения, можно применять для лечения ран и/или ожогов, способствующего их заживлению, включая, например, ожоги первой, второй или третьей степени и/или термические, химические или электрические ожоги.

Соединения по изобретению и фармацевтические композиции, содержащие данные соединения, также можно вводить субъектам для лечения заболеваний, например хронических заболеваний, ассоциированных с некрозом клеток, чтобы защитить клетки от гибели. Типичные заболевания включают заболевания, ассоциированные с гибелью нервных клеток, дисфункцией нейронов

или гибелью или дисфункцией мышечных клеток, такие как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз и мышечная дистрофия; СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита); фульминантный гепатит; заболевания, связанные с дегенерацией головного мозга, такие как болезнь Крейтцфельда-Якоба, пигментный ретинит и мозжечковая дегенерация; миелодисплазии, такие как апластическая анемия; ишемическую болезнь сердца, такую как инфаркт миокарда и инсульт; заболевания печени, такие как алкогольный гепатит, гепатит В и гепатит С; поражения суставов, такие как остеоартрит; атеросклероз; алопецию; повреждение кожи, вызванное УФ-излучением; красный плоский лишай; атрофию кожи; катаракту и отторжения трансплантатов. Некроз клеток также может быть вызван хирургическим вмешательством, лекарственной терапией, воздействием химическими веществами или воздействием излучения.

Соединения по изобретению и фармацевтические композиции, содержащие данные соединения, также могут быть введены субъекту, имеющему острое заболевание, например повреждение органа или ткани, например субъекту с инсультом или инфарктом миокарда или субъекту с повреждением спинного мозга. Соединения по изобретению и фармацевтические композиции, содержащие данные соединения, также можно применять для восстановления печени при алкогольном заболевании печени.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, предложен способ лечения сердечно-сосудистого заболевания путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, одного или более чем одного соединения по изобретению и/или фармацевтической композиции, содержащей данное соединение. Сердечно-сосудистые заболевания, которые можно лечить с применением соединений по изобретению и фармацевтических композиций, содержащих данные соединения, включают кардиомиопатию или миокардит, такие как идиопатическая кардиомиопатия, метаболическая кардиомиопатия, алкогольная кардиомиопатия, лекарственная кардиомиопатия, ишемическая кардиомиопатия и гипертензивная кардиомиопатия. Композиции и способы, описанные в данной заявке, также можно применять для лечения атероматозных повреждений главных кровеносных сосудов (макрососудистого заболевания), таких как аорта, коронарные артерии, сонные артерии, артерии головного мозга,

почечные артерии, подвздошные артерии, бедренные артерии и подколенные артерии. Другие сосудистые заболевания, которые можно лечить, включают сосудистые заболевания, относящиеся к агрегации тромбоцитов, артериолам сетчатки, клубочковым артериолам, *vasa nervorum* (кровеносным сосудам, несущим кровь к периферическим нервам), сердечным артериолам и ассоциированным капиллярным руслам глаза, почки, сердца и центральной и периферической нервной системы. Соединения по изобретению и фармацевтические композиции, содержащие данные соединения, также можно применять для повышения уровня ЛПВП в плазме индивидуума.

10

#### *Методики введения и лекарственные формы*

Точное количество вводимого соединения, которое является "эффективным количеством" для данного субъекта, зависит от пути введения, типа и тяжести рака и от характеристик субъекта, таких как общее состояние здоровья, возраст, пол, масса тела и толерантность к лекарствам. Специалист в данной области техники способен определить подходящие дозы в зависимости от указанных и других факторов. При введении в комбинации с другими терапевтическими агентами, например при введении в комбинации с противораковым агентом, "эффективное количество" любого(ых) дополнительного(ых) терапевтического(их) агента(ов) зависит от типа используемого лекарства. Подходящие дозы разрешенных к использованию терапевтических агентов известны и могут быть скорректированы специалистом в данной области техники в соответствии с состоянием субъекта, типом патологического(их) состояния(ий), которое(ые) требует(ют) лечения, и количеством применяемого соединения по изобретению на основе, например, доз, описанных в литературе и рекомендованных в *Physician's Desk Reference* (57-е издание, 2003).

20

Термин "эффективное количество" означает количество, которое при введении субъекту приводит к благоприятным или желаемым результатам, включая клинические результаты, например ингибирует, ослабляет или уменьшает симптомы патологического состояния у субъекта, которого лечат, в сравнении с контролем. Например, терапевтически эффективное количество может быть введено в стандартной лекарственной форме (и составляет, например,

30

от 0,1 мг до приблизительно 50 г в сутки, альтернативно от 1 мг до приблизительно 5 г в сутки и в другом случае от 10 мг до 1 г в сутки).

Термины "вводить", "введение (процесс)", "введение" и т. п. в контексте данного описания относятся к методикам, которые могут быть использованы для  
5 доставки композиций к желаемому месту биологического воздействия. Данные методики включают, без ограничения, интраартикулярный (в суставы), внутривенный, внутримышечный, внутриопухолевый, интрадермальный, интраперитонеальный, подкожный, пероральный, местный, интратекальный, ингаляционный, трансдермальный, ректальный пути введения и т. п. Методики  
10 введения, которые могут быть использован с агентами, и методики, приведенные в данном описании, можно найти, например, в Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (текущее издание); Pergamon; и Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (текущее издание), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

Кроме того, PARP-ингибиторы по настоящему изобретению могут быть  
15 введены вместе с другими терапевтическими агентами. В контексте данного описания термины "совместное введение", "введение в комбинации с" и их грамматические эквиваленты, означают, что включено введение двух или более терапевтических агентов одному субъекту, и подразумевают, что включены  
20 схемы лечения, в которых данные агенты вводят одинаковыми или разными путями введения или одновременно или в разное время. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, одно или более чем одно соединение, описанное в данной заявке, вводят вместе с другими агентами. Указанные термины включают введение двух или более агентов субъекту, так что  
25 оба агента и/или их метаболиты присутствуют в организме субъекта одновременно. Данные термины включают одновременное введение с использованием отдельных композиций, введение в разное время с использованием отдельных композиций и/или введение с использованием композиции, которая содержит оба агента. Соответственно, согласно некоторым  
30 вариантам осуществления настоящего изобретения, соединения, описанные в данной заявке, и другой(ие) агент(ы) вводят в составе одной композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, соединения, описанные в данной заявке. и другой(ие) агент(ы) смешаны в данной композиции.

Конкретный путь введения и режим введения доз обычно выбирает лечащий врач, принимая во внимание особенности каждого конкретного случая (например особенности субъекта, заболевания, сопутствующего болезненного состояния, конкретного лечения). Лечение может включать суточные, или  
5 многократные суточные, или более редкие чем суточные (например еженедельные или ежемесячные и так далее) дозы, вводимые в течение периода времени от нескольких суток до нескольких месяцев, или даже лет. Однако средний специалист в данной области техники, знакомый с дозами разрешенных к  
10 использованию композиций для лечения PARP-опосредованного заболевания, смог бы легко определить подходящие и/или эквивалентные дозы, используя для руководства данные описанные PARP-ингибиторы (например PARP-1-ингибиторы).

Соединения или соответствующие фармацевтические композиции, описанные в данной заявке, могут быть введены пациенту в различных  
15 лекарственных формах в зависимости от выбранного пути введения, как понятно специалистам в данной области техники. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены, например, с использованием перорального, парентерального, трансбуккального, сублингвального, назального, ректального  
20 введения, с помощью пластыря, дозатора или путем трансдермального введения, и фармацевтические композиции, содержащие данные соединения, представлены в соответствующей форме. Парентеральное введение включает внутривенный, интраперитонеальный, подкожный, внутримышечный, трансэпителиальный, назальный, внутрилегочный, интратекальный, ректальный и местный пути  
25 введения. Парентеральное введение может быть осуществлено путем непрерывной инфузии в течение выбранного периода времени.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представлена в форме препарата, совместимого с ее предполагаемым путем введения. Согласно  
30 одному из вариантов осуществления настоящего изобретения, данную композицию получают в соответствии со стандартными методиками в виде фармацевтической композиции, адаптированной для внутривенного, подкожного, внутримышечного, перорального, интраназального или местного введения человеку. Согласно предпочтительным вариантам осуществления настоящего

изобретения, фармацевтическая композиция представлена в форме препарата, предназначенного для внутривенного введения.

Обычно соединение согласно настоящему изобретению, предназначенное для перорального терапевтического введения, может быть объединено с  
 5    эксципиентом и использовано в форме проглатываемых таблеток, трансбуккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, вафель и т. п.

Обычно растворы соединения согласно настоящему изобретению, предназначенные для парентерального введения, могут быть получены в воде,  
 10    надлежащим образом смешанной с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть получены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, ДМСО и их смесях со спиртом или без спирта и в маслах. При стандартных условиях хранения и использования данные препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Для инъекционного введения обычно подходят стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки соединения, описанного в данной заявке, предназначенные для получения экстемпоральных стерильных  
 15    инъекционных растворов или дисперсий.

20

## ПРИМЕРЫ

### *Аббревиатуры*

Me	метил
Et	этил
Boc	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
25 Ac	ацетил
Ph	фенил
Tf	трифторметансульфонил
DIPEA	диизопропилэтиламин
EDC	3-(3-диметиламинопропил)-1-этилкарбодиимид
30 HOBt	1-гидроксибензотриазол
ДХМ	дихлорметан
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформаид
ДМСО	диметилсульфоксид

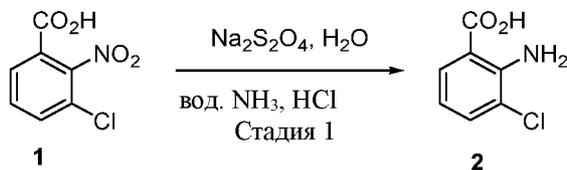
	ТФУ	трифторуксусная кислота	
	ТГФ	тетрагидрофуран	
	TMS	триметилсилан	
	TMSOTf	трифторметансульфоновой	кислоты
5		триметилсилиловый эфир	
	вод.	водный	
	М	концентрация, выраженная в моль/л	
	к. т.	комнатная температура	
	ТСХ	тонкослойная хроматография	
10	ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография	
	NMI	1-метилимидазол	
	ЖХ-МС	жидкостная хроматография/масс-спектрометрия	
	ESI+	значения $m/z$ в масс-спектрологии (ионизация ESI)	
	ESI-	значения $m/z$ в масс-спектрологии (ионизация ESI)	
15	$^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ )	$\delta$ (м.д.) пика $^1\text{H}$ ЯМР в ДМСО- $d_6$	
	s	синглет (спектра)	
	d	дублет (спектра)	
	t	триплет (спектра)	
	q	квартет (спектра)	
20	dd	двойной дуплет (спектра)	
	br	уширенная линия (спектра)	
	m	мультиплет (спектра)	
	4-ANI	4-амино-1,8-нафталимид	
	АДФ	аденозиндифосфат	
25	СРМ	число импульсов в минуту	
	ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота	
	DTT	DL-дителиотрейтол	
	FB	плоское дно	
	мг	миллиграмм	
30	мМ	миллимолярный	
	НАД	никотинамидадениндинуклеотид	
	нМ	наномолярный	
	нг	нанограмм	

	PARP 1	поли(АДФ-рибоза)полимераза 1
	SPA	сцинтилляционный анализ сближения
	мкКи	микрокюри
	мкл	микролитр
5	ТЗР	пропилфосфоновый ангидрид
	NMM	4-метилморфолин
	CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
	EtOAc	этилацетат
	TEMPO	2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинилокси
10	MTBE	<i>трет</i> -бутилметилловый эфир
	HATU	1-[бис(диметиламино)метилен]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат
	IPA	изопропиловый спирт
	DMA	<i>N,N</i> -диметилацетамид
15	BINAP	(1,1'-бинафталин-2,2'-диил)бис(дифенилфосфин)
	NMP	1-метил-2-пирролидинон
	Dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
	DMAP	4-(диметиламино)пиридин
	DIEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин

20

**Пример 1 – Синтез 3-хлор-4-(4-(3-(8-хлор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)пропаноил)пиперазин-1-ил)-*N*-циклопропилбензамида**

**Стадия 1:**



25

К перемешиваемому раствору 3-хлор-2-нитро-бензойной кислоты (15 г, 0,074 моль) в воде (105 мл) добавляли при комнатной температуре 30% водный раствор NH<sub>3</sub> (6 мл) и водный раствор дитионита натрия (52 г, 0,298 моль), и перемешивали в течение 1 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь подкисляли до pH = 3 концентрированной HCl (30 мл), экстрагировали EtOAc (2 x 500 мл), промывали

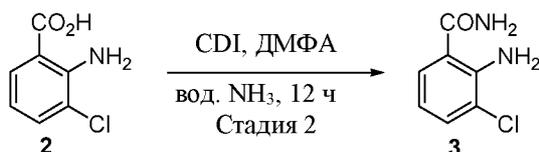
30

водой (2 x 100 мл) и соевым раствором (150 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который промывали Et<sub>2</sub>O (50 мл) с получением 2-амино-3-хлорбензойной кислоты (9 г, 70%) в виде желтоватого

5 твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 172,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:**



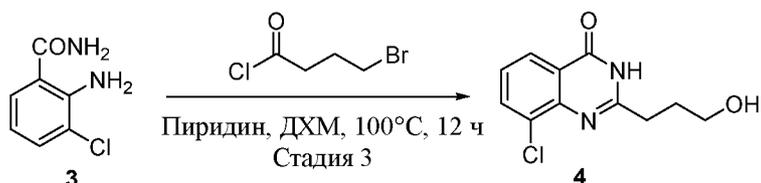
10 Перемешиваемый раствор 2-амино-3-хлор-бензойной кислоты (9 г, 0,052 моль) и CDI (9 г, 0,055 моль) в ДМФА (180 мл) нагревали до 70°C в течение 1 ч. Затем добавляли 30% водный раствор NH<sub>3</sub> (144 мл), поддерживая температуру при 70°C, и перемешивали в течение 16 ч (согласно ТСХ-анализу исходное

15 вещество было полностью израсходовано). Температуру реакционной смеси доводили до комнатной температуры, смесь вливали в ледяную воду (1 л), и экстрагировали EtOAc (2 x 250 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2 x 100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного

20 продукта, который промывали Et<sub>2</sub>O (2 x 30 мл) с получением 2-амино-3-хлор-бензамида (5,4 г, 60%) в виде желтоватого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 171,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3:**

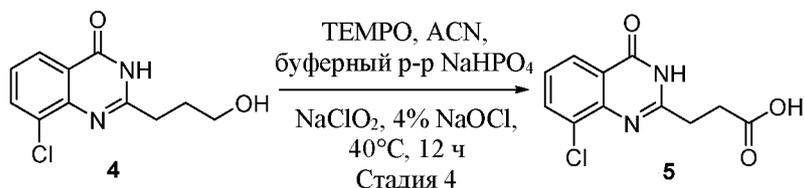


25 К перемешиваемому раствору 2-амино-3-хлор-бензамида (2 г, 11,76 ммоль) в пиридине (15 мл), находящемуся в герметично закрываемой пробирке, добавляли при 0°C 4-бромбутаноил хлорид (3,3 г, 17,64 ммоль) в ДХМ (5 мл). Данную реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 ч

(согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Температуру реакционной смеси доводили до комнатной температуры, смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 150 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (2 x 50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного желаемого соединения, которое промывали толуолом (20 мл), диэтиловым эфиром (2 x 10 мл) с получением 8-хлор-2-(3-гидроксипропил)-3*H*-хиназолин-4-она (600 мг, 21%) в виде желтоватого твердого вещества.

ЖХ-МС:  $m/z$ : 239,4 [M+1]<sup>+</sup>.

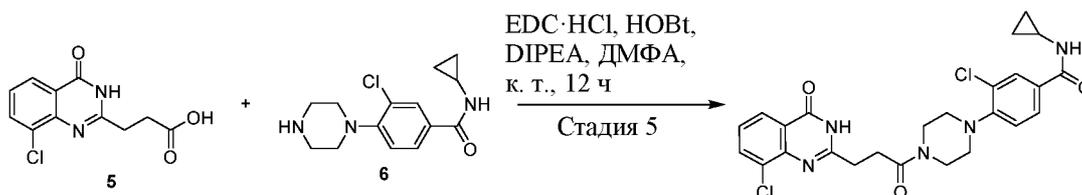
#### Стадия 4:



К перемешиваемому раствору 8-хлор-2-(3-гидроксипропил)-3*H*-хиназолин-4-она (500 мг, 2,10 ммоль) в ACN (ацетонитриле) (10 мл), добавляли при комнатной температуре TEMPO (65 мг, 0,414 ммоль) и буферный раствор фосфата натрия (8 мл, pH = 6,5), и нагревали до 40°C. Затем добавляли порциями при 40°C хлорит натрия (3,75 г в 15 мл воды) и раствор хлорита натрия (4% в H<sub>2</sub>O, 15 мл). Температуру реакционной смеси доводили до комнатной температуры, смесь подщелачивали до pH = 8 путем добавления 1 н. раствора NaOH, вливали в 1 н. раствор Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 мл), промывали МТВЕ (2 x 25 мл). Водный слой подкисляли до pH = 1 путем добавления 1 н. HCl и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(8-хлор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (250 мг, 47%), которую использовали на следующей стадии дополнительной очистки.

ЖХ-МС:  $m/z$ : 253,3 [M+1]<sup>+</sup>.

## Стадия 5:



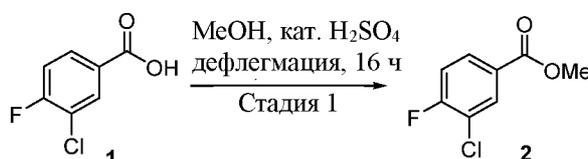
К перемешиваемому раствору 3-(8-хлор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (285 мг, 1,13 ммоль) и 3-хлор-*N*-циклопропил-4-пиперазин-1-ил-бензамида (308 мг, 1,1 ммоль) в ДМФА (2,6 мл), добавляли при комнатной температуре EDC·HCl (432 мг, 2,26 ммоль), HOBT (305 мг, 2,26 ммоль) и DIPEA (0,96 мл, 5,65 ммоль), и перемешивали в течение 12 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь разбавляли холодной водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл).  
 10 Объединенные органические слои промывали водой (25 мл), солевым раствором (25 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали путем хроматографии на Teledyne-ISCO Combiflash (5-7% MeOH-ДХМ, картридж 4 г) с получением 3-хлор-4-(4-(3-(8-хлор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)пропаноил)пиперазин-1-ил)-*N*-циклопропилбензамида  
 15 (100 мг, 85% согласно ЖХ-МС), который дополнительно очищали путем препаративной ВЭЖХ с выходом чистого соединения (25 мг, 5%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 12.54 (уш. s, 1H), 8.42 (d, *J* = 3.9 Гц, 1H), 8.05 -8.02 (m, 1H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.76 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Гц, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.8  
 20 Гц, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.08-2.92 (m, 2H), 2.8-2.79 (m, 7H), 0.71-0.62 (m, 2H), 0.60-0.52 (m, 2H).

ЖХ-МС: *m/z*: 514,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 2 – Синтез 3-хлор-4-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]бензамида  
 25

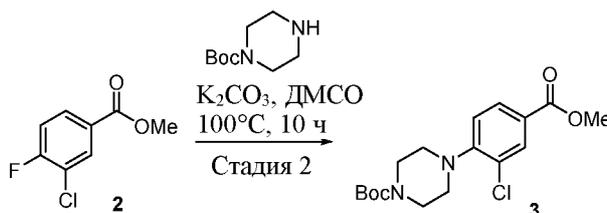
## Стадия 1:



В круглодонную колбу вносили 3-хлор-4-фтор-бензойную кислоту (2,0 г, 11,4 ммоль), серную кислоту (0,33 г, 3,4 ммоль), MeOH (20 мл), и данную смесь подвергали дефлегмации в течение 16 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении; остаток разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом, полученный неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 40 г, 10% EtOAc-гексан) с выходом метил 3-хлор-4-фтор-бензоата (1,5 г, 69%) в виде светло-желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, CDCl<sub>3</sub>]: δ 8.08 (dd, *J* = 6.9, 2.1 Гц, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.18 (t, *J* = 8.7 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H).

### Стадия 2:

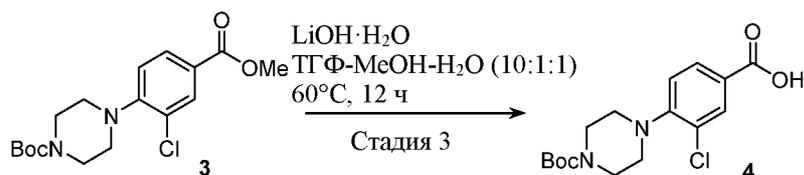


15

К метил 3-хлор-4-фтор-бензоату (1,5 г, 7,9 ммоль), находящемуся в герметично закрываемой пробирке, добавляли пиперазин-1-карбоновой кислоты *tert*-бутиловый эфир (1,48 г, 7,9 ммоль) и затем K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,29 г, 23 ммоль) и ДМСО (15 мл), и перемешивали в течение 10 ч при 100°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакцию смесь вливали в воду, охлажденную до 0°C (150 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (2 x 75 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, полученный неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 30 г, 10% EtOAc-гексан) с выходом *tert*-бутил 4-(2-хлор-4-метоксикарбонил-фенил)пиперазин-1-карбоксилата (2,1 г, 74%) в виде белого твердого вещества.

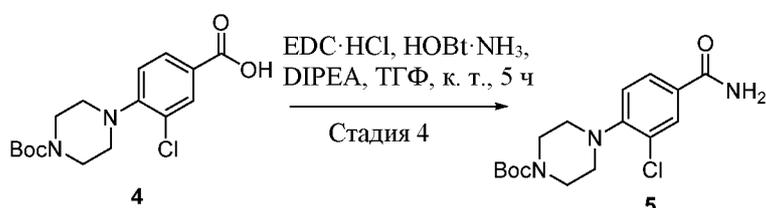
25

**ЖХ-МС:** *m/z*: 355,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3:**

К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(2-хлор-4-метоксикарбонил-фенил)пиперазин-1-карбоксилата (2 г, 5,6 ммоль) в смеси ТГФ:МеОН:Н<sub>2</sub>О (10:1:1, 24 мл), добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (0,47 г, 11,2 ммоль), данную смесь нагревали в течение 12 ч при 60°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (30 мл), охлажденной до 0°C, подкисляли до pH = 2-3 путем добавления 1 н. HCl. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили под вакуумом с получением 4-(4-*tert*-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)-3-хлор-бензойной кислоты (1,4 г, 73%) в виде белого твердого вещества.

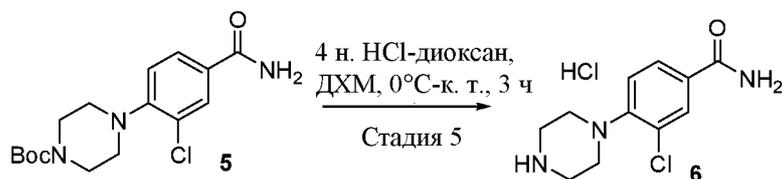
**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 341,4 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Стадия 4:**

К перемешиваемому раствору 4-(4-*tert*-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)-3-хлор-бензойной кислоты (0,5 г, 1,4 ммоль) в ТГФ (5 мл), добавляли в атмосфере аргона EDC·HCl (0,42 г, 2,2 ммоль), HOBT·NH<sub>3</sub> (0,33 г, 2,2 ммоль) и DIPEA (0,75 мл, 4,4 ммоль), и перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, и остаток разбавляли ледяной водой (100 мл) и EtOAc (150 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (2 x 50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Данный неочищенный остаток промывали Et<sub>2</sub>O (3 x 5 мл), пентаном (3 x 5 мл), сушили в условиях глубокого вакуума с получением *tert*-бутил 4-(4-карбамоил-2-хлор-фенил)пиперазин-1-карбоксилата (0,4 г, 80%) в виде белого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 340,4  $[M+H]^+$ .

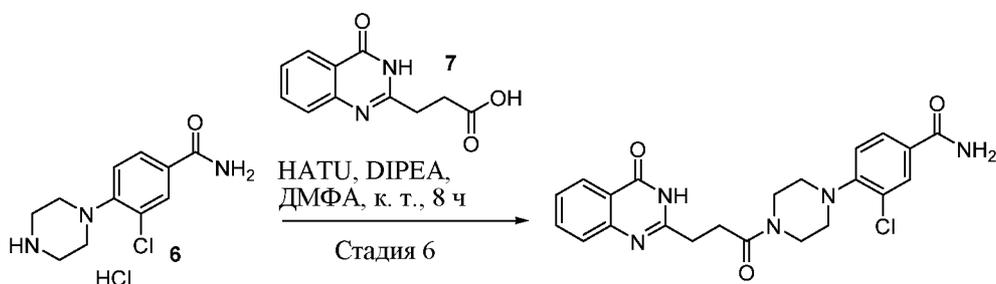
**Стадия 5:**



5 К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(4-карбамоил-2-хлор-фенил)пиперазин-1-карбоксилата (0,4 г, 1,0 ммоль) в ДХМ (4 мл), охлажденному до 0°C, добавляли 4 н. HCl-диоксан (0,4 мл), и перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Летучие компоненты удаляли при пониженном  
10 давлении, и остаток промывали Et<sub>2</sub>O (3 x 10 мл), пентаном (2 x 5 мл) и сушили в условиях глубокого вакуума с получением 3-хлор-4-пиперазин-1-ил-бензамида (300 мг, количественный выход) в виде белого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 240,4  $[M+H]^+$ .

15 **Стадия 6:**



К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-пиперазин-1-ил-бензамида (0,1 г, 0,45 ммоль) в ДМФА (1 мл), добавляли в атмосфере аргона 3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановую кислоту (0,13 г, 0,50 ммоль), HATU (0,26 г, 0,68  
20 ммоль) и DIPEA (0,23 мл, 1,37 ммоль), и перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь вливали в воду, охлажденную до 0°C (10 мл), выпавшее при этом в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали Et<sub>2</sub>O (3 x 5 мл), пентаном (3 x 5 мл),  
25 MeOH (2 x 5 мл), сушили в условиях глубокого вакуума с получением 3-хлор-4-

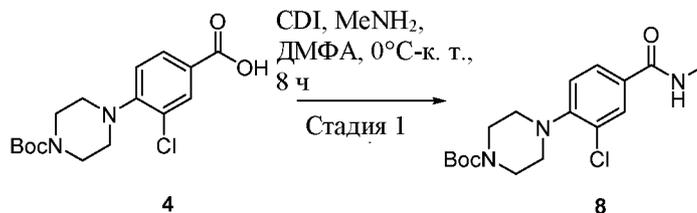
[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]бензамида (0,04 г, 20%) в виде желтоватого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 12.22 (уш. s, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Гц, 1H), 7.98 (уш. s, 1H), 7.93 (d, *J* = 1.8 Гц, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 1.2 Гц, 1H), 7.74-7.48 (m, 1H), 7.47 (уш. s, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 3.69-3.61 (m, 4H), 3.07-2.97 (m, 4H), 2.89 (уш. s, 4H).

ЖХ-МС: *m/z*: 440,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 3 – Синтез 3-хлор-*N*-метил-4-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]бензамида**

**Стадия 1:**



К перемешиваемому раствору 4-(4-*tert*-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)-3-хлор-бензойной кислоты (0,5 г, 1,4 ммоль) в ДМФА (5 мл), добавляли CDI (0,35 г, 2,2 ммоль), охлаждали до 0°C, перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, и добавляли раствор метиламина (1 М раствор в ТГФ, 1,46 мл, 1,4 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 8 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано), вливали в воду, охлажденную до 0°C (50 мл), и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл), солевым раствором (2 x 50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Данный неочищенный остаток промывали Et<sub>2</sub>O (3 x 10 мл) и пентаном (3 x 10 мл), сушили в условиях глубокого вакуума с получением *tert*-бутил 4-[2-хлор-4-(метилкарбамоил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (0,4 г, 77%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 8.44 (уш., 1H), 7.88 (d, *J* = 2.1 Гц, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 3.47 (t, *J* = 4.2 Гц, 4H), 2.98 (d, *J* = 4.8 Гц, 4H), 2.75 (d, *J* = 4.5 Гц, 3H), 1.42 (s, 9H).

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 354,4  $[M+H]^+$ .

**Стадия 2:**

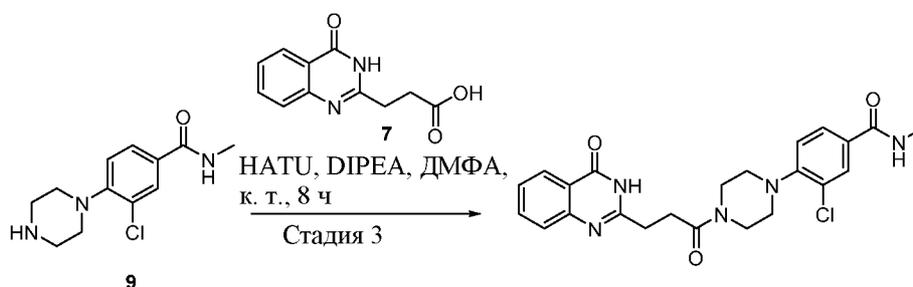


5 К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-[2-хлор-4-(метилкарбамоил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (0,4 г, 1,0 ммоль) в ДХМ (4 мл), охлажденному до 0°C, добавляли 4 н. НСl-диоксан (1,1 мл), нагревали до комнатной температуры, и перемешивали в течение 5 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Летучие компоненты

10 удаляли при пониженном давлении, и остаток промывали Et<sub>2</sub>O (2 x 5 мл) и пентаном (2 x 5 мл) и сушили под вакуумом с получением 3-хлор-*N*-метил-4-пиперазин-1-ил-бензамида (300 мг, 91%) в виде белого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 254,4  $[M+H]^+$ .

15 **Стадия 3:**



К перемешиваемому раствору 3-хлор-*N*-метил-4-пиперазин-1-ил-бензамида (0,1 г, 0,45 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли в атмосфере аргона 3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановую кислоту (0,14 г, 0,50 ммоль), НАТУ (0,26 г, 0,68

20 ммоль) и DIPEA (0,23 мл, 1,37 ммоль), и перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакцию смесь вливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические экстракты отделяли, промывали водой (30 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над

25 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Данный неочищенный остаток промывали Et<sub>2</sub>O (3 x 5 мл), пентаном (3 x 5 мл), 10% MeOH-ДХМ (3 x 5

мл) и сушили под вакуумом с получением 3-хлор-*N*-метил-4-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]бензамида (0,04 г, 19%) в виде желтоватого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 12.21 (уш. s, 1H), 8.45-8.44 (уш., 1H), 8.07 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Гц, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.1 Гц, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 3.69-3.59 (m, 4H), 3.07-2.97 (m, 4H), 2.89 (уш. s, 4H), 2.76 (d, *J* = 4.5 Гц, 3H).

ЖХ-МС: *m/z*: 454,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 10 Пример 4 – Синтез 3-хлор-*N*-циклопропил-4-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]бензамида

##### Стадия 1:

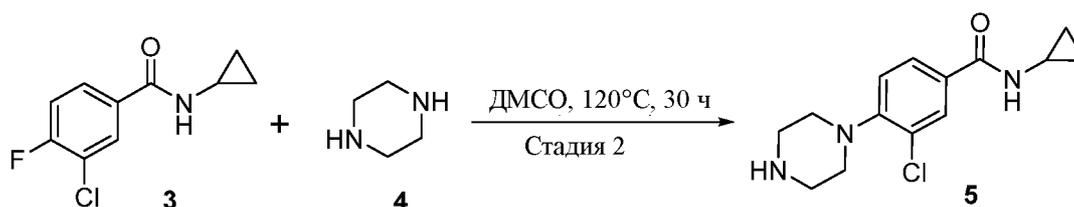


15 К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-фтор-бензойной кислоты (1 г, 5,73 ммоль) и циклопропанамин (0,47 мл, 6,76 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) добавляли при комнатной температуре в атмосфере аргона EDC·HCl (1,64 г, 8,56 ммоль), HOBT (1,2 г, 8,89 ммоль) и NMM (3,1 мл, 28,24 ммоль), и перемешивали в течение 4 ч. После завершения реакции (согласно ТСХ-анализу) реакционную смесь разбавляли холодной водой (25 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Образовавшееся твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали водой (50 мл) и сушили под вакуумом с получением 3-хлор-*N*-циклопропил-4-фтор-бензамида (0,85 г, выход: 70%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: *m/z*: 214,3 [M+H]<sup>+</sup>.

25

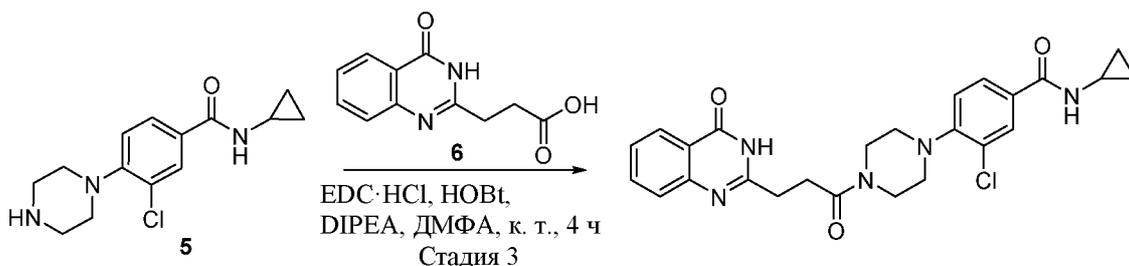
##### Стадия 2:



К перемешиваемому раствору 3-хлор-*N*-циклопропил-4-фтор-бензамида (3,1 г, 14,55 ммоль) в сухом ДМСО (25 мл) добавляли при комнатной температуре в атмосфере аргона пиперазин (6,26 г, 72,77 ммоль), и перемешивали в течение 30 ч при 120°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с использованием 10% IPA-ДХМ (5 x 100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали Et<sub>2</sub>O (2 x 20 мл) с получением 3-хлор-*N*-циклопропил-4-пиперазин-1-ил-бензамида (3,9 г, выход: 96%) в виде белого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 280,4 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 3:



К перемешиваемому раствору 3-хлор-*N*-циклопропил-4-пиперазин-1-ил-бензамида (100 мг, 0,36 ммоль) и 3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (94 мг, 0,43 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) добавляли при комнатной температуре в атмосфере аргона EDC·HCl (103 мг, 0,54 ммоль), HOBT (73 мг, 0,54 ммоль) и DIPEA (0,2 мл, 1,15 ммоль), и перемешивали в течение 4 ч. После завершения реакции (согласно ТСХ-анализу) реакционную смесь гасили холодной водой (20 мл), и перемешивали в течение 15 мин. Образовавшееся твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали водой (50 мл) и затем Et<sub>2</sub>O (2 x 5 мл) с получением соединения 3-хлор-*N*-циклопропил-4-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]бензамид (80 мг, выход: 47%) в виде белого твердого вещества.

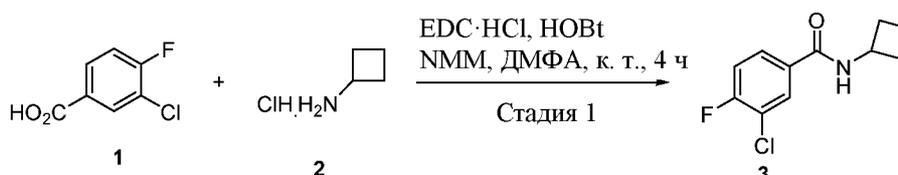
**<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]:** δ 12.31 (уш. s, 1H), 8.41 (уш. s, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79-7.40 (m, 2H), 7.57 (d,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 7.45 (t,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.88 (s, 4H), 2.85-2.81 (m, 1H), 0.71-0.65 (m, 2H), 0.56-0.55 (m, 2H).

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 480,5  $[M+H]^+$ .

**Пример 5 – Синтез 3-хлор-*N*-циклобутил-4-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]бензамида**

5

**Стадия 1:**



К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-фтор-бензойной кислоты (500 мг, 2,865 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли при комнатной температуре циклобутанамина гидрохлорид (369 мг, 3,438 ммоль), EDC·HCl (820 мг, 4,297 ммоль), HOBT (580 мг, 4,297 ммоль) и NMM (1,6 мл, 14,325 ммоль), и перемешивали в течение 4 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь разбавляли холодной водой (60 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 60 мл). Объединенные органические экстракты промывали холодной водой (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении с получением 3-хлор-*N*-циклобутил-4-фтор-бензамида (550 мг, 84%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

15

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 228,22  $[M+H]^+$ .

20

**Стадия 2:**



25

К перемешиваемому раствору 3-хлор-*N*-циклобутил-4-фтор-бензамида (550 мг, 2,422 ммоль) в ДМСО (5,5 мл) добавляли при комнатной температуре пиперазин (1,04 г, 12,114 ммоль), и нагревали в течение 16 ч при 120°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь вливали в воду, охлажденную до 0°C (40 мл), выпавшее в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования в атмосфере аргона с

получением неочищенного 3-хлор-*N*-циклобутил-4-пиперазин-1-ил-бензамида (410 мг, 58%). Данное неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 294,39 [M+H]<sup>+</sup>.

5

### Стадия 3:



К перемешиваемому раствору 3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (100 мг, 0,458 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли при комнатной температуре 3-хлор-*N*-циклобутил-4-пиперазин-1-ил-бензамид (134 мг, 0,458 ммоль), EDC·HCl (131 мг, 0,687 ммоль), HOBT (92 мг, 0,687 ммоль) и DIPEA (0,16 мл, 0,916 ммоль), и перемешивали в течение 16 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакцию смесь вливали в ледяную воду (20 мл), выпавшее при этом в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали Et<sub>2</sub>O (20 мл) и сушили под вакуумом с получением

3-хлор-*N*-циклобутил-4-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]бензамида (90 мг, 40%) в виде белого твердого вещества.

**<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]:** δ 12.2 (s, 1H), 8.60 (d,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 8.07 (d,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 7.45 (t,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 3.65 (d,  $J = 22.5$  Гц, 4H), 3.07 (уш. s, 2H), 2.97 (уш. s, 2H), 2.89 (s, 4H), 2.18 (уш. s, 2H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.67-1.65 (m, 2H).

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 494,70 [M+H]<sup>+</sup>.

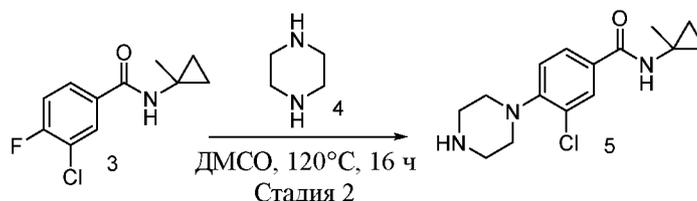
25

**Пример 6 – Синтез 3-хлор-*N*-(1-метилциклопропил)-4-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]бензамида**

**Стадия 1:**

К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-фтор-бензойной кислоты (50 мг, 0,29 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли при комнатной температуре 1-метилциклопропанамина гидрохлорид (36 мг, 0,34 ммоль), EDC·HCl (82 мг, 0,429 ммоль), HOBT (58 мг, 0,429 ммоль) и NMM (0,16 мл, 1,43 ммоль), и перемешивали в течение 4 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь разбавляли водой (25 мл), выпавшее при этом в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования. Данное твердое вещество промывали водой (20 мл) и сушили в условиях глубокого вакуума с получением 3-хлор-4-фтор-*N*-(1-метилциклопропил)бензамида (50 мг, 78%) в виде желтоватого твердого вещества.

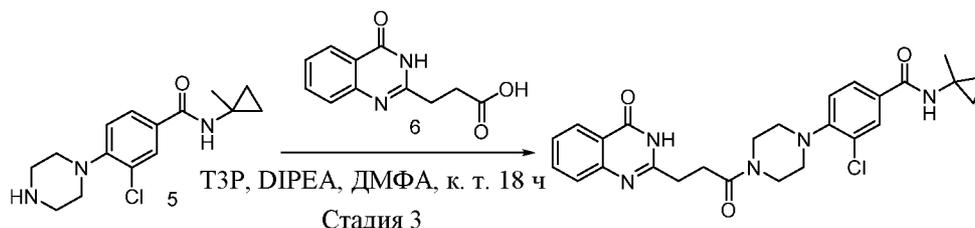
**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 228,19 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Стадия 2:**

Перемешиваемый раствор 3-хлор-4-фтор-*N*-(1-метилциклопропил)бензамида (500 мг, 2,21 ммоль) и пиперазина (951 мг, 11,06 ммоль) в ДМСО (5 мл) нагревали в течение 16 ч при 120°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл), промывали водой (1 x 100 мл) и солевым раствором (1 x 100 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, летучие компоненты удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного 3-хлор-*N*-(1-метилциклопропил)-4-пиперазин-1-ил-бензамида (800 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 294,35 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 3:



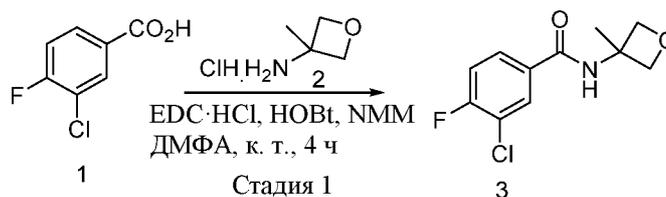
К перемешиваемому раствору 3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (300 мг, 1,37 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли при комнатной температуре 3-хлор-*N*-(1-метилциклопропил)-4-пиперазин-1-ил-бензамид (604 мг, 2,06 ммоль), ТЗР (0,87 мл, 2,75 ммоль, 50% раствор в ДМФА) и DIPEA (0,75 мл, 4,12 ммоль), и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл), промывали водой (1 x 100 мл) и соевым раствором (1 x 100 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, летучие компоненты выпаривали при пониженном давлении с получением желаемого неочищенного соединения, которое очищали путем препаративной ВЭЖХ с выходом 3-хлор-*N*-(1-метилциклопропил)-4-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]бензамида (140 мг, 20%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 12.20 (уш. s, 1H), 8.64 (уш. s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76-7.75 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 3.69 (уш. s, 2H), 3.61 (уш. s, 2H), 3.06 (уш. s, 2H), 2.96 (уш. s, 2H), 2.89 (s, 4H), 1.34 (s, 3H), 0.71 (уш. s, 2H), 0.60 (уш. s, 2H).

ЖХ-МС: *m/z*: 494,50 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 7 – Синтез 3-хлор-*N*-(3-метилоксетан-3-ил)-4-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]бензамида**

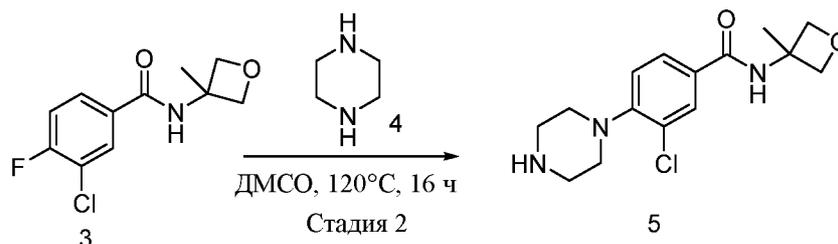
## Стадия 1:



К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-фтор-бензойной кислоты (500 мг, 2,86 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли при комнатной температуре 3-метилоксетан-3-амин гидрохлорид (420 мг, 3,43 ммоль), EDC·HCl (820 мг, 4,29 ммоль), HOBT (580 мг, 4,29 ммоль) и NMM (1,6 мл, 14,32 ммоль), и перемешивали в течение 4 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл), промывали водой (1 x 100 мл), соевым раствором (1 x 100 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, летучие компоненты выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 7 г, 70% EtOAc-гексан) с получением 3-хлор-4-фтор-*N*-(3-метилоксетан-3-ил)бензамида (610 мг, 87%) в виде твердого вещества кремового цвета.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 244,14 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 2:

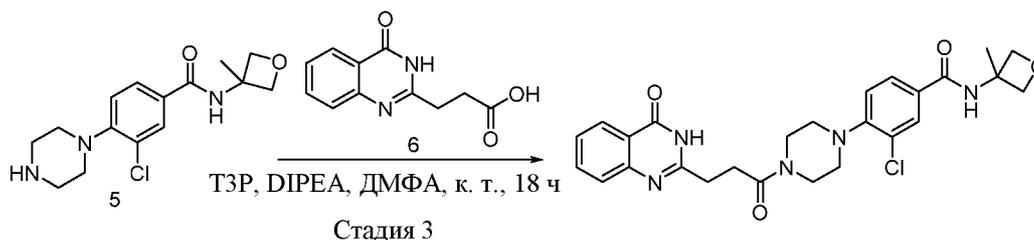


15

К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-фтор-*N*-(3-метилоксетан-3-ил)бензамида (600 мг, 2,46 ммоль) в ДМСО (6 мл) добавляли при комнатной температуре пиперазин (1 г, 12,34 ммоль), и нагревали в течение 16 ч при 120°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл), промывали водой (1 x 100 мл), соевым раствором (1 x 100 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, летучие компоненты выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 3-хлор-*N*-(3-метилоксетан-3-ил)-4-пиперазин-1-ил-бензамида (900 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

25

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 310,34 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3:**

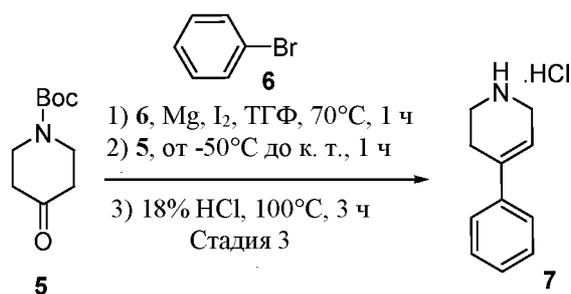
К перемешиваемому раствору 3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (200 мг, 0,917 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли при комнатной температуре 3-хлор-*N*-(3-метилоксетан-3-ил)-4-пиперазин-1-ил-бензамид (425 мг, 1,37 ммоль), ТЗР (0,58 мл, 1,83 ммоль, 50% раствор в ДМФА) и DIPEA (0,5 мл, 2,75 ммоль), и перемешивали в течение 18 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (1 x 100 мл), соевым раствором (1 x 100 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, летучие компоненты выпаривали при пониженном давлении с получением желаемого неочищенного соединения, которое очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлор-*N*-(3-метилоксетан-3-ил)-4-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]бензамида (100 мг, 21%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 12.30 (уш. s, 1H), 8.86 (уш. s, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Гц, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.8 Гц, 1H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 4.69 (d, *J* = 6.0 Гц, 2H), 4.36 (d, *J* = 6.3 Гц, 2H), 3.70 (уш. s, 2H), 3.62 (уш. s, 2H), 3.08 (уш. s, 2H), 2.98 (уш. s, 2H), 2.90 (s, 4H), 1.58 (s, 3H).

**ЖХ-МС:** *m/z*: 510,69 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 8 – Синтез 2-[3-оксо-3-(4-фенил-1-пиперидил)пропил]-3*H*-хиназолин-4-она**

## Стадия 1:

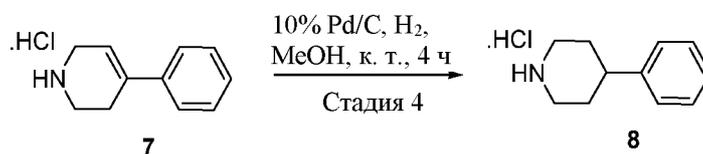


В высушенную в сушильном шкафу двугорлую круглодонную колбу объемом 100 мл вносили магниевые стружки (600 мг, 25 ммоль) и сухой ТГФ (5 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона. К данной смеси добавляли иод (20 мг), смесь нагревали до 70°C при интенсивном перемешивании, и добавляли раствор бромбензола (1,57 г, 10 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл), поддерживая температуру при 70°C, и реакцию продолжали в течение 1 ч в атмосфере аргона. Температуру реакционной смеси доводили до комнатной температуры, и смесь добавляли по каплям к предварительно охлажденному (-50°C) раствору *трет*-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (1 г, 5,0 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, перемешивали в течение 1 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано), гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (10 мл), соевым раствором (25 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, полученный неочищенный продукт переносили в 18%-й водный раствор HCl (15 мл) и нагревали в течение 3 ч при 100°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток промывали Et<sub>2</sub>O (20 мл) и EtOAc (20 мл) с получением 4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиперидина гидрохлорида (700 мг, 71%) в виде гигроскопичного желтоватого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 160,3 [M+H]<sup>+</sup>.

25

## Стадия 2:



К перемешиваемому раствору 4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина гидрохлорида (300 мг, 1,53 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли при комнатной температуре в атмосфере аргона 10% Pd-C (100 мг). Данную реакционную смесь продували H<sub>2</sub> (3 раза) и перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (баллон) в течение 4 ч.

5 После завершения реакции (согласно ЖХ-МС-анализу) реакционную смесь фильтровали через тонкую подушку диатомовой земли (Celite) и промывали MeOH (5 мл). Данный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток промывали сухим диэтиловым эфиром (2 x 5 мл) с получением 4-фенилпиперидина гидрохлорида (300 мг, 99%) в виде гигроскопичного

10 желтоватого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 162,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 3:



15 К перемешиваемому раствору 3-(4-оксо-3H-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (200 мг, 0,917 ммоль) и 4-фенилпиперидина гидрохлорида (217 мг, 1,1 ммоль) в сухом ДМФА (1,5 мл) добавляли при комнатной температуре в атмосфере аргона EDC·HCl (264 мг, 1,375 ммоль), HOBT (187 мг, 1,38 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (292 мг, 2,75 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в

20 течение 18 ч при комнатной температуре (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано), гасили путем добавления охлажденной до 0°C воды (15 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Осадок собирали путем фильтрования, и полученное твердое вещество промывали водой (10 мл) и сушили под вакуумом. Данный неочищенный продукт очищали путем

25 колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 25 г, 5% MeOH-ДХМ) с получением 2-[3-оксо-3-(4-фенил-1-пиперидил)пропил]-3H-хиназолин-4-она (30 мг, 25%) в виде желтоватого твердого вещества.

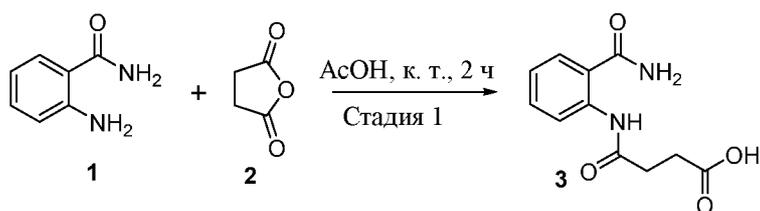
**<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>]:** δ 12.21 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 6.6 Гц, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.38-7.22 (m, 5H), 4.51 (d, *J*

= 12.6 Гц, 1H), 4.07 (d,  $J = 13.8$  Гц, 1H), 3.14 (t,  $J = 12.6$  Гц, 4H), 2.94-2.81 (m, 3H), 2.64-2.57 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.66-1.62 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 1H).

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 362,5  $[M+H]^+$ .

## 5 Пример 9 – Синтез 2-[3-оксо-3-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропил]-3H-хиназолин-4-она

### Стадия 1:



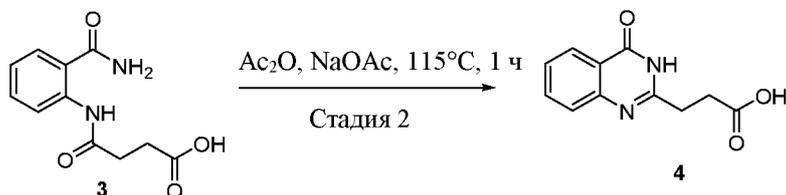
10 К перемешиваемому раствору 2-аминобензамида (5 г, 36,76 ммоль) в AcOH (уксусной кислоте) (10 мл) добавляли при комнатной температуре раствор янтарного ангидрида (3,67 г, 36,76 ммоль) в AcOH (10 мл). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано), разбавляли

15 холодной водой (100 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Осадок собирали путем фильтрования, промывали холодной водой (30 мл) и сушили под вакуумом с получением 4-(2-карбамоиланилино)-4-оксо-бутановой кислоты (8 г, 92%) в виде белого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 237,4  $[M+H]^+$ .

20

### Стадия 2:



25 Перемешиваемую суспензию 4-(2-карбамоиланилино)-4-оксо-бутановой кислоты (8 г, 33,86 ммоль) и NaOAc (2,78 г, 33,86 ммоль) в Ac<sub>2</sub>O (10 мл) нагревали в течение 1 ч при 120°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Температуру реакционной смеси доводили до комнатной температуры, смесь гасили водой (100 мл), и медленно добавляли 1 н.

раствор NaOH до pH = 10. Полученную смесь промывали EtOAc (30 мл), водный слой отделяли и подкисляли до pH = 5 путем добавления AcOH, перемешивали в течение 1 ч и фильтровали. Твердое вещество промывали гексанами (3 x 20 мл) и сушили под вакуумом с получением 3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (5,0 г, 68%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 219,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 3:



10

К перемешиваемому раствору 3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (100 мг, 0,458 ммоль) и 1-фенилпиперазина (90 мг, 0,55 ммоль) в сухом ДМФА (1,5 мл) добавляли при комнатной температуре в атмосфере аргона EDC·HCl (132 мг, 0,687 ммоль), HOBT (93 мг, 0,688 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (146 мг, 1,37 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано), гасили путем добавления охлажденной до 0°C воды (15 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Осадок собирали путем фильтрования, промывали водой (10 мл) и сушили под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 50 г, 5% MeOH-ДХМ) с выходом 2-[3-оксо-3-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропил]-3*H*-хиназолин-4-она (33 мг, 20%) в виде желтоватого твердого вещества.

15

20

25

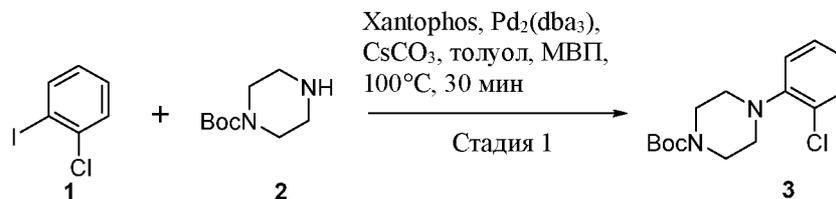
<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 12.21 (s, 1H), 8.07 (dd,  $J = 1.2, 8.1$  Гц, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.54 (d,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.23 (t,  $J = 7.5$  Гц, 2H), 6.92 (d,  $J = 8.1$  Гц, 2H), 6.81 (t,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 3.67-3.57 (m, 4H), 3.20-3.06 (m, 4H), 2.89 (s, 4H).

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 363,5 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 10 – Синтез 2-[3-[4-(2-хлорфенил)пиперазин-1-ил]-3-оксо-пропил]-

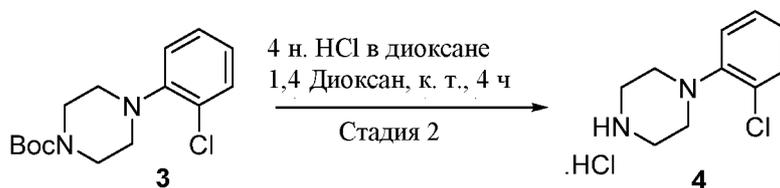
30

3*H*-хиназолин-4-она

**Стадия 1:**

К перемешиваемому раствору 1-хлор-2-иод-бензола (140 мг, 0,590 ммоль) и *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,537 ммоль) в сухом толуоле (2 мл) добавляли при комнатной температуре в атмосфере аргона хантофос (34 мг, 0,0590 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (24 мг, 0,0262 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (261 мг, 0,80 ммоль). Полученную смесь нагревали в течение 30 мин при 100°С в микроволновой печи (СЕМ) (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток разбавляли водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 10 г, 5% EtOAc-гексан) с получением *трет*-бутил 4-(2-хлорфенил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 63%) в виде желтоватого твердого вещества.

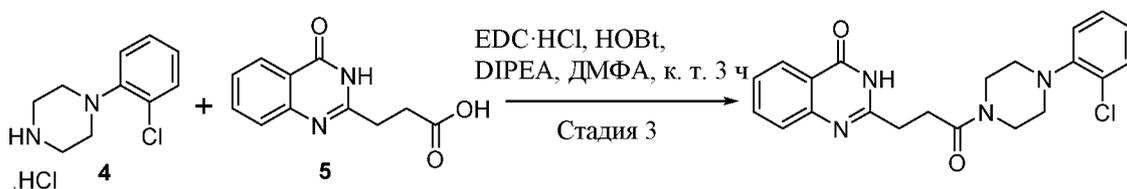
<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, CDCl<sub>3</sub>]: δ 7.37 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Гц, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.8, 1.2 Гц, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 3.60 (t, *J* = 5.1 Гц, 4H), 2.99 (t, *J* = 5.1 Гц, 4H), 1.48 (s, 9H).

**Стадия 2:**

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-(2-хлорфенил)пиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 0,844 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли по каплям при 0°С 4 н. НСl в 1,4-диоксане (0,9 мл, 3,60 ммоль). Данную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении с получением

неочищенного соединения, которое промывали диэтиловым эфиром (2 x 20 мл) и сушили в условиях глубокого вакуума с получением 1-(2-хлорфенил)пиперазина гидрохлорида (165 мг, 84%) в виде белого твердого вещества.

### 5 Стадия 3:



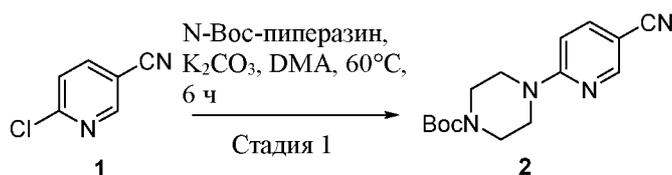
К перемешиваемому раствору 1-(2-хлорфенил)пиперазина гидрохлорида (119 мг, 0,510 ммоль) и 3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (111 мг, 0,509 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) добавляли при комнатной температуре EDC·HCl (98 мг, 0,511 ммоль), HOBT (69 мг, 0,510 ммоль) и DIPEA (0,18 мл, 1,03 ммоль), и перемешивали в течение 3 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь гасили холодной водой (20 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Образовавшийся осадок собирали путем фильтрования, и твердое вещество промывали Et<sub>2</sub>O (2 x 5 мл) с получением 2-[3-[4-(2-хлорфенил)пиперазин-1-ил]-3-оксо-пропил]-3*H*-хиназолин-4-она (90 мг, 44%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 12.20 (s, 1H), 8.08 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Гц, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.15-7.04 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.00 (s, 4H), 2.89 (s, 4H).

ЖХ-МС: *m/z*: 397,30 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 11 – Синтез 6-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила

#### 25 Стадия 1:



К перемешиваемому раствору 6-хлорпиридин-3-карбонитрила (2 г, 14,43 ммоль) в DMA (20 мл) добавляли при комнатной температуре в атмосфере аргона

К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub> (3,4 г, 24,63 ммоль), N-Вос-пиперазин (2,7 г, 14,50 ммоль), и перемешивали в течение 3 ч. Затем реакционную смесь нагревали в течение 3 ч при 60°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано) и вливали в ледяную воду (100 мл), выпавшее при этом в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали Et<sub>2</sub>O (3 x 10 мл), пентаном (3 x 10 мл) и сушили с получением *трет*-бутил 4-(5-циано-2-пиридил)пиперазин-1-карбоксилата (3 г, 73%), который использовали без дополнительной очистки.

**ЖХ-МС:** *m/z*: 289,3 [M+H]<sup>+</sup>.

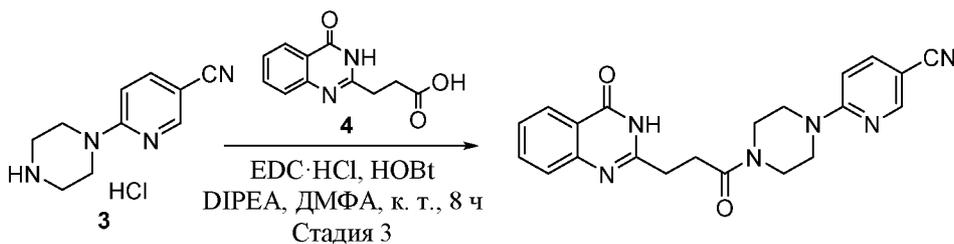
#### 10 Стадия 2:



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-(5-циано-2-пиридил)пиперазин-1-карбоксилата (0,5 г, 1,736 ммоль) в ДХМ добавляли по каплям 4 н. HCl в диоксане (0,5 мл), и перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток промывали Et<sub>2</sub>O (2 x 5 мл), ДХМ (2 x 5 мл), пентаном (2 x 5 мл) и сушили под вакуумом с получением 6-пиперазин-1-илпиридин-3-карбонитрила гидрохлорида (0,3 г, выход: 93%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>]:** δ 9.58 (уш. s, 2H), 8.54 (d, *J* = 2.8 Гц, 1H), 7.91-7.33 (dd, *J* = 3.2, 12.4 Гц, 1H), 7.02 (d, *J* = 12.0 Гц, 1H), 3.91 (t, *J* = 6.8 Гц, 4H), 3.14 (уш. s, 4H).

#### 25 Стадия 3:



К перемешиваемому раствору 6-пиперазин-1-илпиридин-3-карбонитрила гидрохлорида (0,2 г, 0,974 ммоль) и 3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (0,2 г, 0,913 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли при комнатной температуре EDC·HCl (0,35 г, 1,83 ммоль), HOBT (0,24 г, 1,83 ммоль) и DIPEA (0,8 мл, 4,59 ммоль), и перемешивали в течение 8 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь вливали в воду, охлажденную до 0°C (30 мл), и перемешивали в течение 15 мин, выпавшее при этом в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования и очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 10 г, 5% MeOH в ДХМ) с получением 6-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (0,025 г, 20%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 12.02 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 3.2 Гц, 1H), 8.08-8.05 (dd, *J* = 1.6, 10.4 Гц, 1H), 7.90-7.86 (dd, *J* = 3.2, 12.0 Гц, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 10.4 Гц, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 12.0 Гц, 1H), 3.77-3.75 (m, 2H), 3.64 (d, *J* = 4.8 Гц, 4H), 3.57-3.56 (m, 2H), 2.89 (s, 4H).

ЖХ-МС: *m/z*: 389,61 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 12 – Синтез 6-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



К перемешиваемому раствору 6-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (100 мг, 0,257 ммоль) в толуоле (1 мл) добавляли при комнатной температуре в атмосфере аргона H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (127 мг, 1,285 ммоль), и нагревали в течение 5 ч при 80°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергают дистилляции с толуолом (3 x 5 мл), подщелачивали до pH = 9 путем добавления 1 н. раствора NaOH, экстрагировали с использованием 10% MeOH-ДХМ (3 x 10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 15 г, 10% MeOH в ДХМ)

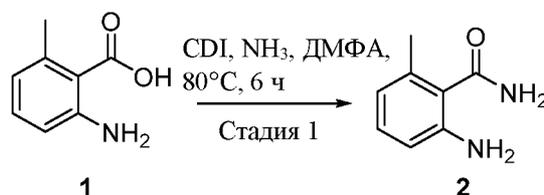
с получением 6-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (0,025 г, 20%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>]: δ 12.02 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 3.2 Гц, 1H), 8.08-8.05 (dd, *J* = 1.6, 10.4 Гц, 1H), 8.00-7.96 (dd, *J* = 3.2, 12.0 Гц, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 10.8 Гц, 1H), 7.44(t, *J* = 10.4 Гц, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 12 Гц, 1H), 3.69-3.64 (m, 4H), 3.56 (s, 4H), 2.89 (s, 4H).

ЖХ-МС: *m/z*: 407,5 [M+H]<sup>+</sup>.

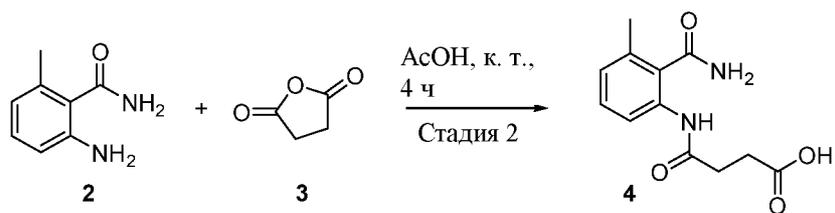
**Пример 13 – Синтез 6-[4-[3-(5-метил-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила**

**Стадия 1:**



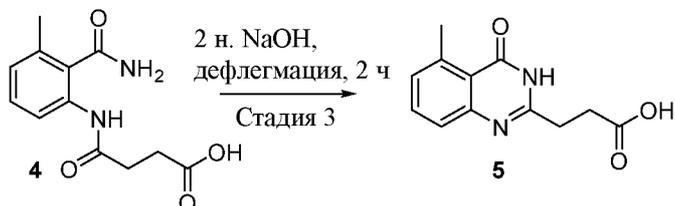
К перемешиваемому раствору 2-амино-6-метил-бензойной кислоты (0,5 г, 3,31 ммоль) в ДМФА (5 мл) при комнатной температуре добавляли CDI (0,53 г, 3,31 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали в течение 2 ч при 80°C, и затем к реакционной смеси осторожно добавляли водный раствор аммиака (25%, 10 мл), поддерживая температуру при 80°C, и реакцию продолжали в течение 4 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Температуру реакционной смеси медленно доводили до комнатной температуры, смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2 x 50 мл), соевым раствором (40 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, полученный неочищенный остаток промывали Et<sub>2</sub>O (10 мл) и сушили в условиях глубокого вакуума с получением 2-амино-6-метил-бензамида (200 мг, 40%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI<sup>+</sup>): *m/z*: 151,09 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:**

К перемешиваемому раствору 2-амино-6-метил-бензамида (0,2 г, 1,33 ммоль) в AcOH (3 мл) добавляли при комнатной температуре янтарный ангидрид, и перемешивали в течение 4 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь вливали в воду, охлажденную до 0°C (5 мл), и перемешивали в течение 30 мин, при этом выпадало в осадок твердое вещество. Данное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали водой (20 мл), холодным ацетоном (5 мл) и сушили в условиях глубокого вакуума с получением 4-(2-карбамоил-3-метил-анилино)-4-оксо-бутановой кислоты (250 мг, 75%) в виде белого твердого вещества.

**ЖХ-МС (ESI+):**  $m/z$ : 251,50 [M+H]<sup>+</sup>.

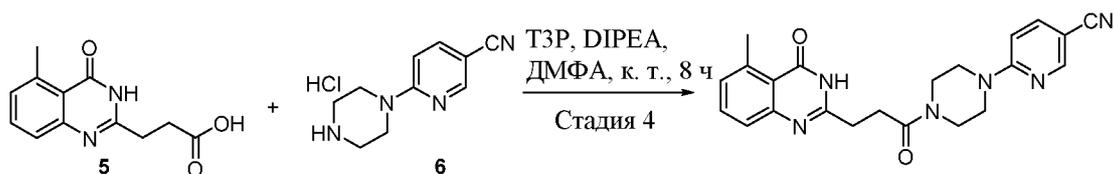
**Стадия 3:**

15

4-(2-Карбамоил-3-метил-анилино)-4-оксо-бутановую кислоту (0,25 г, 1,0 ммоль) добавляли в 2 н. водный раствор NaOH (5 мл), и перемешивали в течение 2 ч при 100°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь медленно охлаждали до 0°C и подкисляли до pH = 3-4 2 н. водным раствором HCl, при этом выпадало в осадок белое твердое вещество. Данную суспензию перемешивали в течение 30 мин при 0°C, фильтровали, промывали водой (20 мл), холодным ацетоном (2 мл) и сушили в условиях глубокого вакуума с получением 3-(5-метил-4-оксо-3H-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (150 мг, 64%) в виде желтоватого твердого вещества.

25

**ЖХ-МС (ESI+):**  $m/z$ : 233,49 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4:**

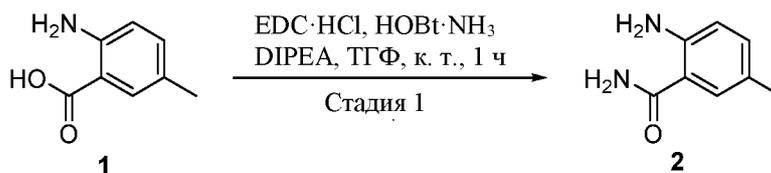
К перемешиваемому раствору 3-(5-метил-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (150 мг, 0,65 ммоль) и 6-пиперазин-1-илпиридин-3-карбонитрила гидрохлорида (145 мг, 0,77 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли при комнатной температуре DIPEA (0,3 мл, 1,94 ммоль) и ТЗР (50% раствор в EtOAc, 0,4 мл, 1,29 ммоль), и перемешивали в течение 8 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакцию смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали холодной водой (3 x 30 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, полученный неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 10 г, 5% MeOH-ДХМ) с выходом 6-[4-[3-(5-метил-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (60 мг, 27%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 11.98 (уш. s, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.1 Гц, 1H), 7.88 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Гц 1H), 7.55 (t, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 6.93 (d, *J* = 9.0 Гц, 1H), 3.77-3.76 (m, 2H), 3.64-3.62 (m, 4H), 3.57-3.55 (m, 2H), 2.88-2.83 (m, 4H), 2.75 (s, 3H).

ЖХ-МС (ESI<sup>+</sup>): *m/z*: 403,66 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 14 – Синтез 6-[4-[3-(6-метил-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила**

**Стадия 1:**



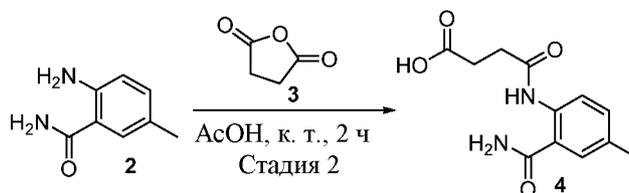
К перемешиваемому раствору 2-амино-5-метил-бензойной кислоты (100 мг, 0,66 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли при комнатной температуре EDC·HCl

(189 мг, 0,99 ммоль),  $\text{HOBT} \cdot \text{NH}_3$  (149 мг, 0,99 ммоль) и  $\text{DIPEA}$  (0,35 мл, 1,99 ммоль), и перемешивали в течение 1 ч (ТСХ-анализ указывал на полное превращение исходного вещества). Затем реакционную смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$  (1 x 50 мл), промывали водой (1 x 20 мл) и солевым раствором (1 x 20 мл).

5 Органический слой отделяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , летучие компоненты выпаривали при пониженном давлении, полученный неочищенный остаток очищали путем хроматографии на  $\text{Combiflash R}_f$  200 Teledyne ISCO (100%  $\text{EtOAc}$ , картридж 12 г) с выходом 2-амино-5-метил-бензамида (70 мг, 70%) в виде белого твердого вещества.

10 **ЖХ-МС (ESI+):**  $m/z$ : 151,13  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

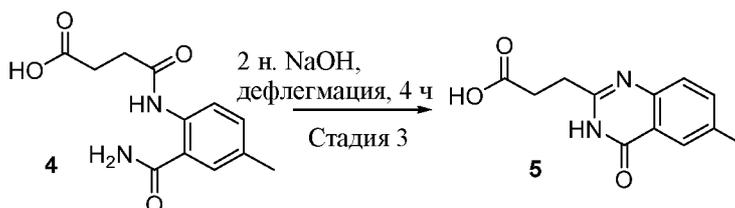
### Стадия 2:



К перемешиваемому раствору 2-амино-5-метил-бензамида (600 мг, 4,0 ммоль) в  $\text{AcOH}$  (6 мл) добавляли при комнатной температуре янтарный ангидрид (480 мг, 4,80 ммоль), и перемешивали в течение 2 ч (ТСХ-анализ указывал на полное превращение исходного вещества). Затем реакционную смесь разбавляли охлажденной до  $0^\circ\text{C}$  водой (1 x 50 мл), перемешивали в течение 30 мин, выпавшее при этом в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали водой (1 x 50 мл) и затем холодным ацетоном (1 x 20 мл) и сушили в условиях глубокого вакуума с получением 4-(2-карбамоил-4-метил-анилино)-4-оксобутановой кислоты (800 мг, 80%) в виде белого твердого вещества.

**ЖХ-МС (ESI+):**  $m/z$ : 273,56  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

### 25 Стадия 3:

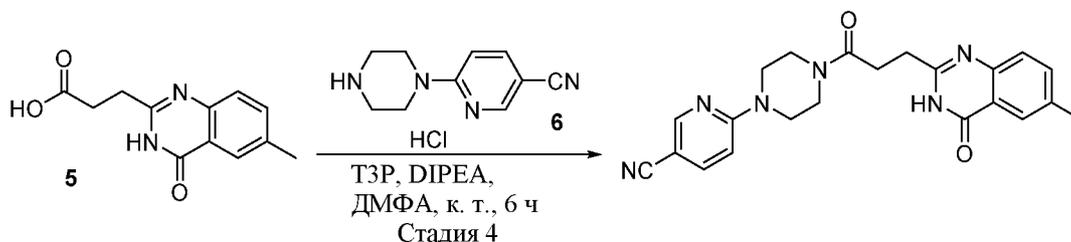


Перемешиваемый раствор 4-(2-карбамоил-4-метил-анилино)-4-оксо-бутановой кислоты (480 мг, 2,07 ммоль) в 2 н. водном растворе NaOH (15 мл) нагревали в течение 4 ч при 100°C (ТСХ-анализ указывал на полное превращение соединения 4). Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C, подкисляли до pH = 5

5 путем добавления AcOH, при этом выпадало в осадок твердое вещество. Данное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали водой (1 x 80 мл) и затем холодным ацетоном (1 x 20 мл) и сушили в условиях глубокого вакуума с получением 3-(6-метил-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (380 мг, 85%) в виде желтоватого твердого вещества.

10 **ЖХ-МС (ESI+):**  $m/z$ : 233,45 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 4:



К перемешиваемому раствору 3-(6-метил-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (250 мг, 1,077 ммоль) в ДМФА (5 мл) при комнатной

15 температуре добавляли 6-пиперазин-1-илпиридин-3-карбонитрила гидрохлорид (289 мг, 1,293 ммоль), ТЗР (50% в ДМФА, 0,68 мл, 2,15 ммоль) и DIPEA (0,57 мл, 3,23 ммоль), и перемешивали в течение 6 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь разбавляли

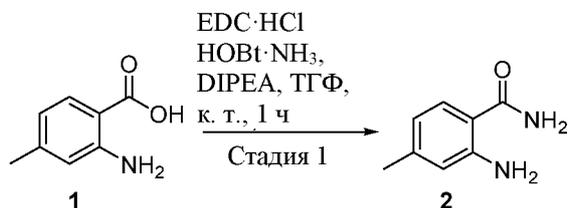
20 водой (1 x 80 мл), перемешивали в течение 5 мин, выпавшее при этом в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования. Данное твердое вещество промывали водой (1 x 70 мл) и сушили в условиях глубокого вакуума с получением 6-[4-[3-(6-метил-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (170 мг, 39%) в виде желтоватого твердого вещества.

25 **<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]:** δ 12.10 (уш. s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 6.94 (d,  $J = 9.3$  Гц, 1H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.68-3.62 (m, 4H), 3.59-3.54 (m, 2H), 2.87 (s, 4H), 2.41 (s, 3H).

**ЖХ-МС (ESI+):**  $m/z$ : 403,66 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 15 – Синтез 6-[4-[3-(7-метил-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила**

**Стадия 1:**



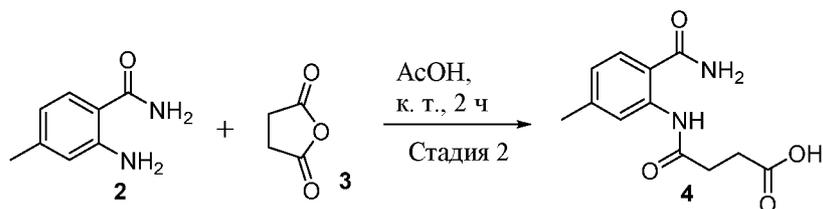
5

К перемешиваемому раствору 2-амино-4-метил-бензойной кислоты (300 мг, 1,99 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли при комнатной температуре EDC·HCl (569 мг, 2,98 ммоль), HOBT·NH<sub>3</sub> (447 мг, 2,98 ммоль) и DIPEA (1,06 мл, 5,96 ммоль), и перемешивали в течение 1 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь разбавляли водой (30 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного желаемого соединения, которое очищали путем колоночной флэш-хроматографии (100-200 силикагель, 5 г, 50% EtOAc-гексан) с выходом 2-амино-4-метил-бензамида (190 мг, 64%) в виде белого твердого вещества.

15

<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 7.62 (уш. s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 6.93 (уш. s, 1H), 6.54-6.46 (m, 3H), 6.30- 6.27 (m, 1H), 2.15 (s, 3H).

**Стадия 2:**



20

К перемешиваемому раствору 2-амино-4-метил-бензамида (190 мг, 1,27 ммоль) в AcOH (5 мл) добавляли при комнатной температуре янтарный ангидрид (151 мг, 1,52 ммоль), и перемешивали в течение 2 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), выпавшее в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили под вакуумом с получением желаемой 4-(2-карбамоил-5-

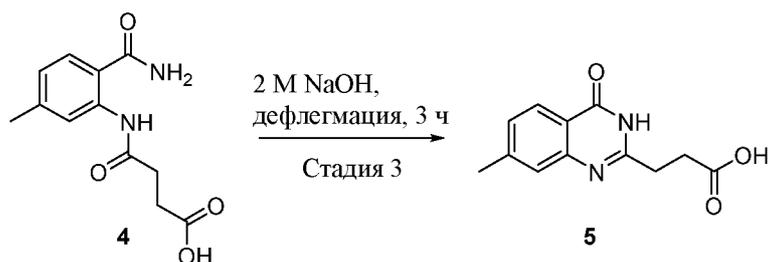
25

метил-анилино)-4-оксо-бутановой кислоты (250 мг, 89%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**$^1\text{H}$  ЯМР [300 МГц, ДМСО- $d_6$ ]:**  $\delta$  12.37 (уш. s, 1H), 11.88 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.91 (d,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 2.53-2.50 (m, 4H), 2.31 (s, 3H).

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 273,50  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

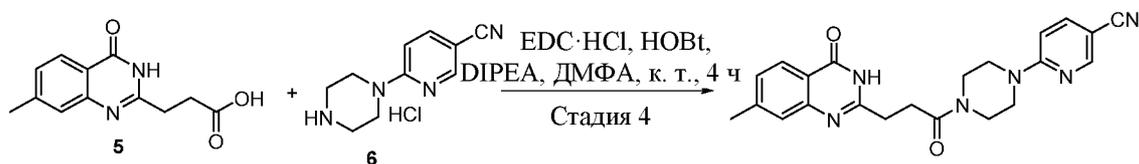
### Стадия 3:



4-(2-Карбамоил-5-метил-анилино)-4-оксо-бутановую кислоту (250 мг, 1 ммоль) добавляли в 2 н. раствор NaOH (10 мл) и подвергали дефлегмации в течение 3 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано), охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , и подкисляли до  $\text{pH} = 4$  путем добавления  $\text{AcOH}$ , при этом выпадало в осадок твердое вещество. Данное твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили под вакуумом с получением 3-(7-метил-4-оксо-3H-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (220 мг, 95%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 233,45  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Стадия 4:



К перемешиваемому раствору 3-(7-метил-4-оксо-3H-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (150 мг, 0,65 ммоль) и 6-пиперазин-1-илпиридин-3-карбонитрила гидрохлорида (173 мг, 0,78 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли при комнатной температуре EDC·HCl (185 мг, 0,97 ммоль), HOBT (130 мг, 0,97 ммоль) и DIPEA (0,46 мл, 2,58 ммоль), и перемешивали в течение 4 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную

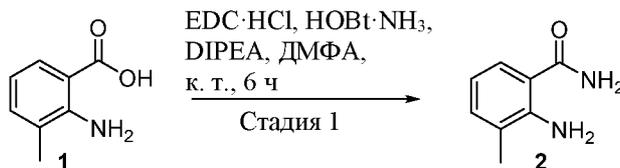
смесь вливали в холодную воду (25 мл), перемешивали в течение 10 мин, при этом выпадало в осадок твердое вещество. Данное твердое вещество собирали путем фильтрования, сушили под вакуумом, промывали Et<sub>2</sub>O (20 мл) и гексаном (20 мл) с получением 6-[4-[3-(7-метил-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (75 мг, 29%) в виде желтоватого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>]: δ 12.1 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.96-7.87 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 6.94 (d, *J* = 9.3 Гц, 1H), 3.78 (уш. s, 2H), 3.65 (уш. s, 4H), 3.57 (уш. s, 2H), 2.87 (уш. s, 4H), 2.39 (s, 3H).

ЖХ-МС: *m/z*: 403,69 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 16 – Синтез 6-[4-[3-(8-метил-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила

#### 15 Стадия 1:



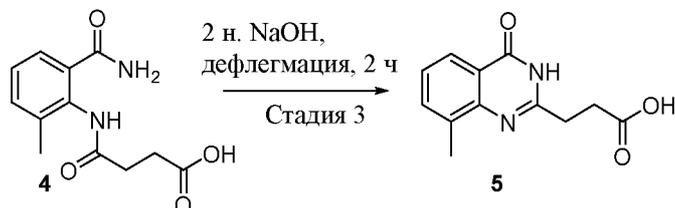
К перемешиваемому раствору 2-амино-3-метил-бензойной кислоты (0,5 г, 3,31 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли при комнатной температуре EDC·HCl (0,948 г, 4,97 ммоль), HOBT·NH<sub>3</sub> (0,745 г, 4,97 ммоль) и DIPEA (1,76 мл, 9,93 ммоль), и перемешивали в течение 6 ч (ТСХ-анализ указывал на полное превращение исходного вещества). Затем реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2 x 50 мл), солевым раствором (40 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества. Данное неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 20 г, 50% EtOAc-гексан) с получением 2-амино-3-метил-бензамида (0,3 г, 60%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: *m/z*: 151,09 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:**

К перемешиваемому раствору 2-амино-3-метил-бензамида (0,3 г, 2,0 ммоль) в АсОН (3 мл) добавляли при комнатной температуре янтарный ангидрид, и перемешивали в течение 4 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь вливали в воду, охлажденную до 0°C (10 мл), и перемешивали в течение 30 мин, при этом выпадало в осадок твердое вещество. Данное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали водой (20 мл), холодным ацетоном (5 мл) и сушили в условиях глубокого вакуума с получением 4-(2-карбамоил-6-метил-анилино)-4-оксо-бутановой кислоты (280 мг, 56%) в виде белого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 251,48  $[M+H]^+$ .

**Стадия 3:**

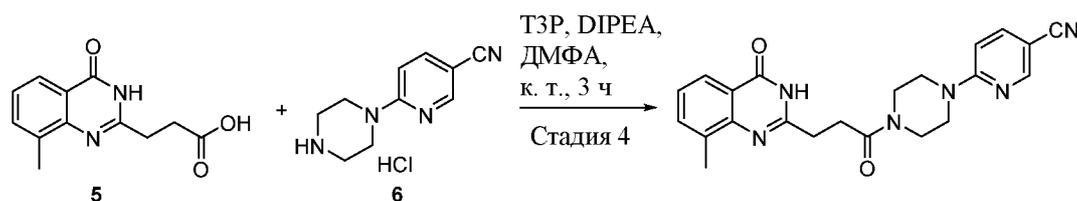
15

4-(2-Карбамоил -6-метил-анилино)-4-оксо-бутановую кислоту (0,28 г, 1,12 ммоль) в 2 н. водном растворе NaOH (5 мл) перемешивали в течение 2 ч при 100°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и подкисляли до pH = 3-4 2 н. водным раствором HCl, при этом выпадало в осадок белое твердое вещество. Данную суспензию перемешивали в течение 30 мин при 0°C, фильтровали, промывали водой (20 мл), холодным ацетоном (5 мл) и сушили в условиях глубокого вакуума с получением 3-(8-метил-4-оксо-3H-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (180 мг, 69%) в виде желтоватого твердого вещества.

25

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 233,45  $[M+H]^+$ .

## Стадия 4:

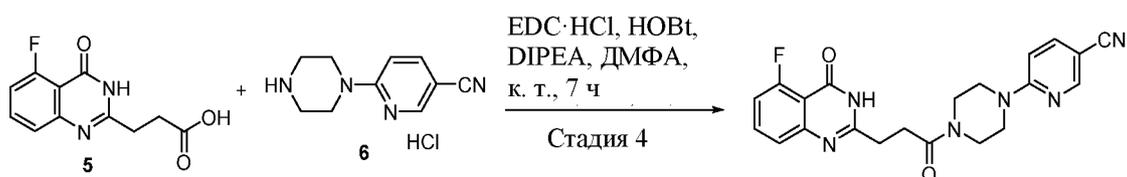


К перемешиваемому раствору 3-(8-метил-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (100 мг, 0,43 ммоль) и 6-пиперазин-1-илпиридин-3-карбонитрила гидрохлорида (97 мг, 0,52 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли при комнатной температуре DIPEA (0,23 мл, 1,29 ммоль) и ТЗР (0,27 мл, 0,86 ммоль), и перемешивали в течение 3 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 60 мл). Объединенные органические экстракты промывали холодной водой (3 x 30 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества. Данное неочищенное вещество перекристаллизовывали из ацетонитрила (5 мл) с получением 6-[4-[3-(8-метил-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (60 мг, 34%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 12.20 (уш. s, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.1 Гц, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 6.9 Гц, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Гц, 1H), 6.93 (d, *J* = 9.0 Гц, 1H), 3.77-3.75 (m, 2H), 3.66-3.65 (m, 4H), 3.59-3.57 (m, 2H), 2.90 (s, 4H), 2.46 (s, 3H).

ЖХ-МС: *m/z*: 403,68 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 17 – Синтез 6-[4-[3-(5-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила**



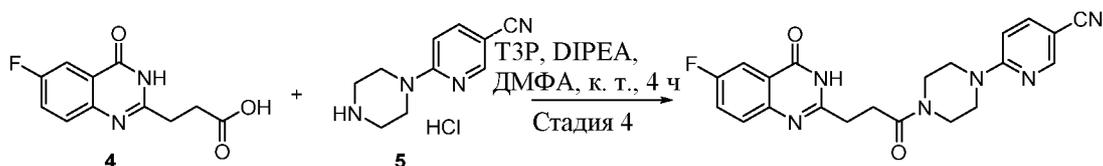
К перемешиваемому раствору 3-(5-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (250 мг, 1,054 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли при комнатной температуре 6-пиперазин-1-илпиридин-3-карбонитрила гидрохлорид (283 мг, 1,265 ммоль), EDC·HCl (302 мг, 1,582 ммоль), HOBT (213 мг, 1,582 ммоль)

и DIPEA (0,56 мл, 3,164 ммоль), и перемешивали в течение 7 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь разбавляли водой (1 x 80 мл), перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре, выпавшее при этом в осадок твердое вещество собирали  
 5 путем фильтрования, промывали водой (1 x 70 мл), сушили в условиях глубокого вакуума с получением 6-[4-[3-(5-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (120 мг, 23%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>]: δ 12.20 (уш. s, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.1 Гц, 1H),  
 10 7.88 (dd, *J* = 9.3, 2.4 Гц, 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H) 7.21-7.15 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 9.3 Гц, 1H), 3.81-3.74 (m, 2H), 3.68-3.62 (m, 4H), 3.58-3.53 (m, 2H), 2.87 (s, 4H).

ЖХ-МС: *m/z*: 407,60 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Пример 18 – Синтез 6-[4-[3-(6-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила**



К перемешиваемому раствору 3-(6-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (100 мг, 0,42 ммоль) и 6-пиперазин-1-илпиридин-3-карбонитрила гидрохлорида (95 мг, 0,51 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли при  
 20 комнатной температуре DIPEA (0,2 мл, 1,27 ммоль) и ТЗР (0,3 мл, 0,85 ммоль), и перемешивали в течение 4 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали в EtOAc (3 x 40 мл). Объединенные органические экстракты  
 25 промывали холодной водой (3 x 30 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества. Данное неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 10 г, 5% MeOH-ДХМ) с выходом  
 30 6-[4-[3-(6-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (60 мг, 35%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР [400 МГц, ДМСО- $d_6$ ]:  $\delta$  12.33 (уш. s, 1H), 8.51 (d,  $J = 2.1$  Гц, 1H), 7.88 (dd,  $J = 9.0, 2.1$  Гц, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 6.93 (d,  $J = 9.3$  Гц, 1H), 3.77-3.56 (m, 8H), 2.88 (s, 4H).

ЖХ-МС:  $m/z$ : 407,61  $[\text{M}+1]^+$ .

5

**Пример 19 – Синтез 6-[4-[3-(7-фтор-4-оксо-3H-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила**

**Стадия 1:**



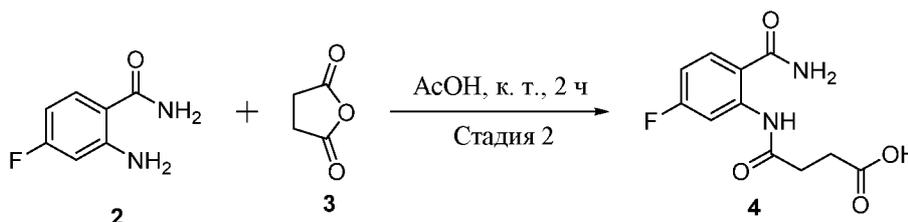
10

К перемешиваемому раствору 2-амино-4-фтор-бензойной кислоты (300 мг, 1,93 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли при комнатной температуре EDC·HCl (553 мг, 2,90 ммоль), HOBT·NH<sub>3</sub> (435 мг, 2,90 ммоль), DIPEA (1,03 мл, 5,79 ммоль), и перемешивали в течение 1 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении, полученный неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель 100-200 меш, 5 г, 50% EtOAc-гексан) с выходом 2-амино-4-фтор-бензамида (195 мг, 65%) в виде белого твердого вещества.

15

$^1\text{H}$  ЯМР [300 МГц, ДМСО- $d_6$ ]:  $\delta$  7.71 (уш. s, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.07 (уш. s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.42 (dd,  $J = 2.7, 12.0$  Гц, 1H), 6.30-6.23 (m, 1H).

**Стадия 2:**



25

К перемешиваемому раствору 2-амино-4-фтор-бензамида (195 мг, 1,26 ммоль) в AcOH (4 мл) добавляли при комнатной температуре янтарный ангидрид

(151 мг, 1,51 ммоль), и перемешивали в течение 2 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), при этом выпадало в осадок твердое вещество. Данное твердое вещество собирали путем фильтрования, сушили под вакуумом с получением 4-(2-карбамоил-5-фтор-анилино)-4-оксо-бутановой кислоты (260 мг, 81%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>]:** δ 12.10 (s, 1H), 8.40-8.26 (m, 3H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.79 (уш. s, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 2.56-2.49 (m, 4H).

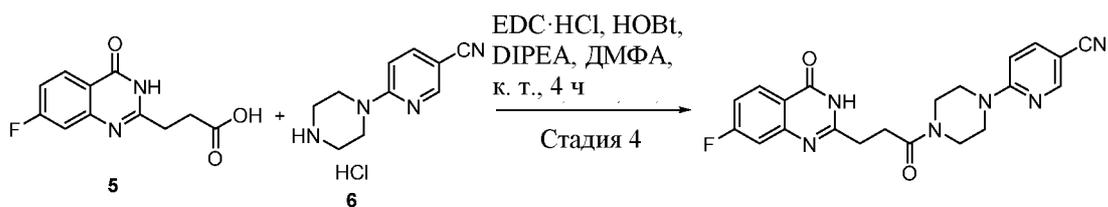
### 10 Стадия 3:



Перемешиваемый раствор 4-(2-карбамоил-5-фтор-анилино)-4-оксо-бутановой кислоты (250 мг, 0,98 ммоль) в 2 н. NaOH (10 мл) подвергали дефлегмации в течение 3 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C, подкисляли до pH = 4 путем добавления AcOH, при этом выпадало в осадок твердое вещество. Данное твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили под вакуумом с получением 3-(7-фтор-4-оксо-3H-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (210 мг, 90%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**ЖХ-МС:** *m/z*: 237,43 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 4:



К перемешиваемому раствору 3-(7-фтор-4-оксо-3H-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (150 мг, 0,63 ммоль) и 6-пиперазин-1-илпиридин-3-

карбонитрила гидрохлорида (174 мг, 0,76 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли при комнатной температуре EDC·HCl (181 мг, 0,95 ммоль), HOBT (130 мг, 0,95 ммоль) и DIPEA (0,45 мл, 2,54 ммоль), и перемешивали в течение 4 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь вливали в холодную воду (25 мл), при этом выпадало в осадок твердое вещество. Данное твердое вещество собирали путем фильтрования, сушили под вакуумом и промывали Et<sub>2</sub>O (20 мл), гексаном (20 мл), пентаном (20 мл), EtOAc (15 мл) и снова сушили под вакуумом с получением 6-[4-[3-(7-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (110 мг, 43%) в виде желтоватого твердого вещества.

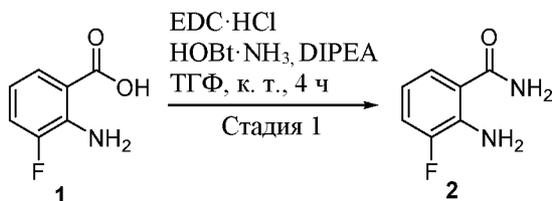
<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 12.30 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.1 Гц, 1H), 8.15-8.10 (m, 1H), 7.88 (dd, *J* = 2.4, 9.6 Гц, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 9.0 Гц, 1H), 3.80-3.73 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 4H), 3.59-3.53 (m, 2H), 2.89 (s, 4H).

ЖХ-МС: *m/z*: 407,61 [M+H]<sup>+</sup>.

15

### Пример 20 – Синтез 6-[4-[3-(8-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила

#### Стадия 1:



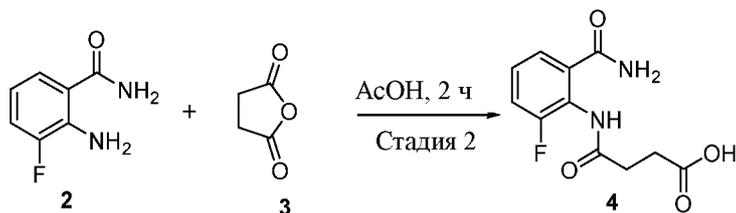
20

К перемешиваемому раствору 2-амино-3-фтор-бензойной кислоты (400 мг, 2,57 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли при комнатной температуре EDC·HCl (738 мг, 3,86 ммоль), HOBT·NH<sub>3</sub> (580 мг, 3,86 ммоль) и DIPEA (1,38 мл, 7,73 ммоль), и перемешивали в течение 4 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 40 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного желаемого соединения, которое очищали путем колоночной флэш-хроматографии (силикагель 100-200 меш, 5 г, 50% EtOAc-гексан) с выходом 2-амино-3-фтор-бензамида (250 мг, 63%) в виде белого твердого вещества.

30

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 155,42  $[M+H]^+$ .

**Стадия 2:**

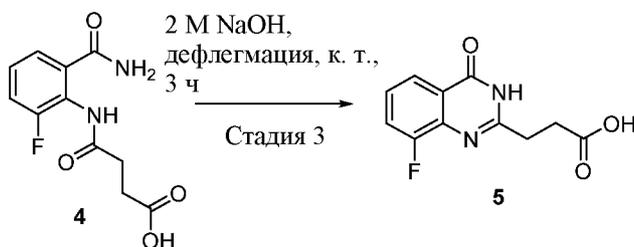


5 К перемешиваемому раствору 2-амино-3-фтор-бензамида (250 мг, 1,62 ммоль) в AcOH (5 мл) добавляли при комнатной температуре янтарный ангидрид (389 мг, 3,89 ммоль), и перемешивали в течение 2 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), при этом выпадало в осадок твердое вещество. Данное

10 твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили под вакуумом с получением 4-(2-карбамоил-6-фтор-анилино)-4-оксо-бутановой кислоты (400 мг, 97%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 255,42  $[M+H]^+$ .

15 **Стадия 3:**



4-(2-Карбамоил-6-фтор-анилино)-4-оксо-бутановую кислоту (400 мг, 1,57 ммоль) добавляли в 2 н. раствор NaOH (10 мл) и нагревали в течение 3 ч при 100°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью

20 израсходовано). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0°C, подкисляли до pH = 4 путем добавления AcOH, при этом выпадало в осадок твердое вещество. Данное твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили под вакуумом с получением 3-(8-фтор-4-оксо-3H-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (250 мг, 67%), которую использовали на следующей

25 стадии без дополнительной очистки.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 237,39  $[M+H]^+$ .

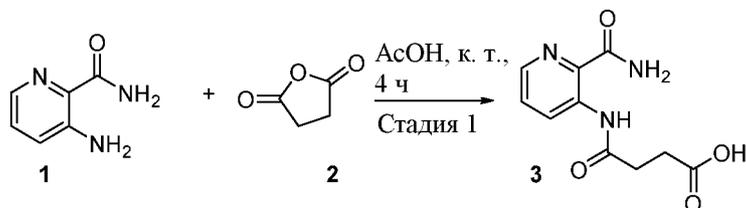
**Стадия 4:**

К перемешиваемому раствору 3-(8-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (150 мг, 0,63 ммоль) и 6-пиперазин-1-илпиридин-3-карбонитрила гидрохлорида (170 мг, 0,76 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли при комнатной температуре ТЗР (0,3 мл, 0,95 ммоль) и DIPEA (0,45 мл, 2,54 ммоль), и перемешивали в течение 4 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь вливали в холодную воду (25 мл), при этом выпадало в осадок твердое вещество. Данное твердое вещество собирали путем фильтрования, сушили под вакуумом, промывали гексаном (30 мл), хлороформом (30 мл) и снова сушили под вакуумом с получением 6-[4-[3-(8-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (80 мг, 23%) в виде желтоватого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 8.51 (d, *J* = 2.1 Гц, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 9.0 Гц, 1H), 3.77 (уш. s, 2H), 3.64 (уш. s, 4H), 3.57 (уш. s, 2H), 2.90 (s, 4H).

ЖХ-МС: *m/z*: 407,61 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 21 – Синтез 6-[4-[3-(4-оксо-3*H*-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила**

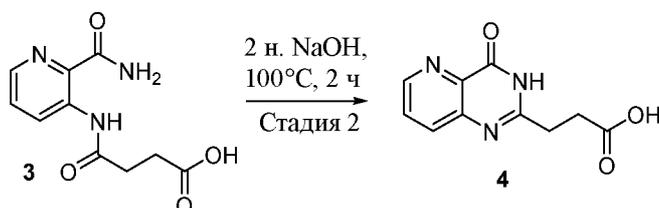
**Стадия 1:**

К перемешиваемому раствору 3-аминопиридин-2-карбоксамид (0,3 г, 2,19 ммоль) в AcOH (3 мл) добавляли при комнатной температуре янтарный ангидрид (0,26 г, 2,63 ммоль), и перемешивали в течение 4 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь

вливали в воду, охлажденную до 0°C (5 мл), и перемешивали в течение 30 мин, при этом выпадало в осадок твердое вещество. Данное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали водой (10 мл), холодным ацетоном (5 мл) и сушили в условиях глубокого вакуума с получением 4-[(2-карбамоил-3-пиридил)амино]-4-оксо-бутановой кислоты (320 мг, 61%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 238,41 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 2:



10

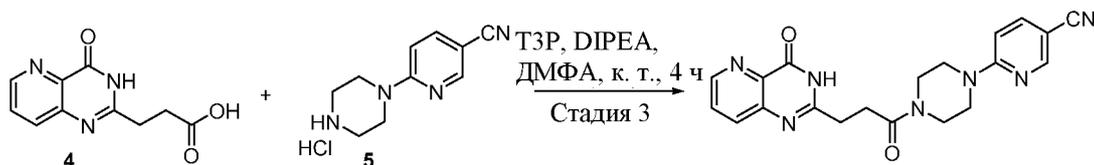
4-[(2-Карбамоил-3-пиридил)амино]-4-оксо-бутановую кислоту (300 мг, 1,27 ммоль) добавляли в 2 н. водный раствор NaOH (5 мл) и перемешивали в течение 2 ч при 100°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и подкисляли до pH = 3-4 2 н. водным раствором HCl, при этом выпадало в осадок белое твердое вещество. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали водой (10 мл), холодным ацетоном (4 мл) и сушили в условиях глубокого вакуума с получением 3-(4-оксо-3H-пиридо[3,2-d]пиримидин-2-ил)пропановой кислоты (200 мг, 72%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

15

20

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 220,46 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 3:



25

К перемешиваемому раствору 3-(4-оксо-3H-пиридо[3,2-d]пиримидин-2-ил)пропановой кислоты (100 мг, 0,46 ммоль) и 6-пиперазин-1-илпиридин-3-карбонитрила гидрохлорида (104 мг, 0,55 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли при комнатной температуре DIPEA (0,3 мл, 1,37 ммоль) и T3P (0,23 мл, 0,92 ммоль), и

перемешивали в течение 4 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали холодной водой (3 x 20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества. Данное неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 10 г, 5% MeOH-ДХМ) с выходом 6-[4-[3-(4-оксо-3*H*-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (60 мг, 36%) в виде белого твердого вещества.

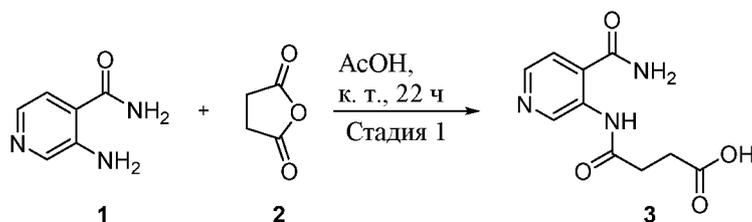
<sup>1</sup>H ЯМР [400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 12.50 (уш. s, 1H), 8.71 (dd, *J* = 4.0, 1.2 Гц, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Гц, 1H), 7.88 (dd, *J* = 9.2, 1.6 Гц, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Гц, 1H), 6.93 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 3.77-3.75 (m, 2H), 3.66-3.63 (m, 4H), 3.57-3.55 (m, 2H), 2.90 (s, 4H).

ЖХ-МС: *m/z*: 390,69 [M+H]<sup>+</sup>.

15

### Пример 22 – Синтез 6-[4-[3-(4-оксо-3*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила

#### Стадия 1:



20

К перемешиваемому раствору 3-аминопиридин-4-карбоксамид (300 мг, 2,18 ммоль) в AcOH (6 мл) добавляли при комнатной температуре янтарный ангидрид (262 мг, 2,62 ммоль), и перемешивали в течение 22 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), при этом выпадало в осадок твердое вещество. Данное твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили под вакуумом с получением 4-[(4-карбамоил-3-пиридил)амино]-4-оксо-бутановой кислоты (430 мг, 83%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

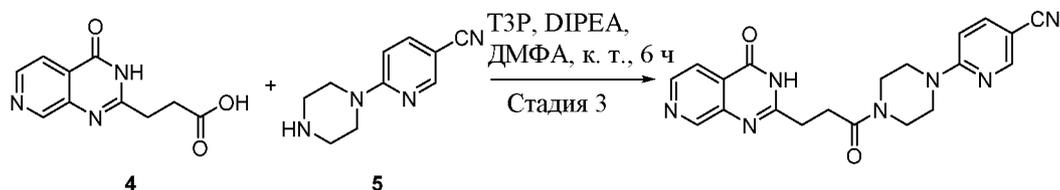
30

ЖХ-МС: *m/z*: 238,52 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:**

4-[(4-Карбамоил-3-пиридил)амино]-4-оксо-бутановую кислоту (430 мг, 1,81 ммоль) добавляли в 2 н. раствор NaOH (8,6 мл) и подвергали дефлегмации в течение 4 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0°C, подкисляли до pH = 4 путем добавления AcOH, при этом выпадало в осадок твердое вещество. Данное твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили под вакуумом с получением 3-(4-оксо-3*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)пропановой кислоты (380 мг, 96%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 220,42 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Стадия 3:**

К перемешиваемому раствору 3-(4-оксо-3*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)пропановой кислоты (200 мг, 0,91 ммоль) и 6-пиперазин-1-илпиридин-3-карбонитрила гидрохлорида (245 мг, 1,09 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли при комнатной температуре ТЗР (0,87 мл, 1,36 ммоль), DIPEA (0,64 мл, 3,65 ммоль), и перемешивали в течение 4 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь разбавляли (30 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного желаемого соединения, которое очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 4 г, 5% MeOH-ДХМ) с выходом 6-[4-[3-

(4-оксо-3*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (45 мг, 13%) в виде белого твердого вещества.

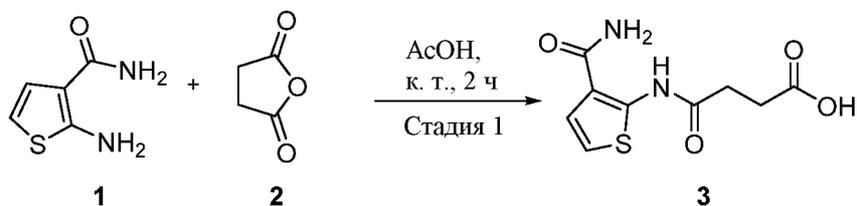
<sup>1</sup>H ЯМР [400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 12.55 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 4.8 Гц, 1H), 8.51-8.50 (m, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 3.77 (уш. s, 2H), 3.65 (уш. s, 4H), 3.56 (уш. s, 2H), 2.92 (уш. s, 4H).

ЖХ-МС: *m/z*: 390,70 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 23 – Синтез 6-[4-[3-(4-оксо-3*H*-тиено[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила**

10

**Стадия 1:**

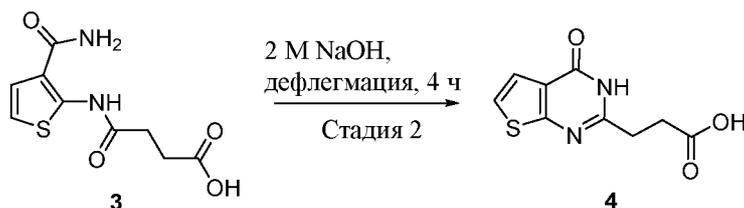


К перемешиваемому раствору 2-аминотиофен-3-карбоксамид (300 мг, 2,11 ммоль) в уксусной кислоте (3 мл) добавляли янтарный ангидрид (253 мг, 2,53 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), происходило образование осадка. Смесь фильтровали, и полученное твердое вещество сушили под вакуумом с выходом 4-[(3-карбамоил-2-тиенил)амино]-4-оксо-бутановой кислоты (410 мг, 69%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР [400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 12.20 (s, 1H), 12.14 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.50 (уш. s, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.6 Гц, 1H), 6.93 (d, *J* = 6.0 Гц, 1H), 2.67 (t, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.56 (t, *J* = 6.8 Гц, 2H).

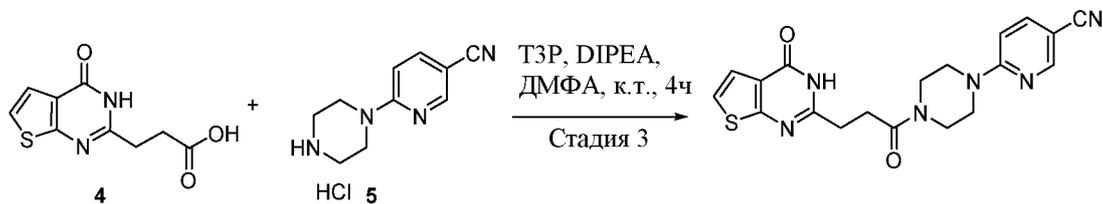
ЖХ-МС: *m/z*: 265,40 [M+Na]<sup>+</sup>.

25

**Стадия 2:**

- 4-[(3-Карбамоил-2-тиенил)амино]-4-оксо-бутановую кислоту (350 мг, 1,44 ммоль) суспендировали в 2 н. растворе NaOH (7 мл) при комнатной температуре.
- 5 Полученную смесь нагревали в течение 4 ч при 100°C. (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). После завершения реакции реакцию смесь охлаждали до 0°C, подкисляли путем добавления AcOH (pH=4). Образовавшееся твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили под вакуумом с получением 3-(4-оксо-3*H*-тиено[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)пропановой кислоты (290 мг, 90%), которую использовали на следующей
- 10 стадии без дополнительной очистки.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 225,38 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3:**

- 15 К перемешиваемому раствору 3-(4-оксо-3*H*-тиено[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)пропановой кислоты (200 мг, 0,89 ммоль) и 6-пиперазин-1-илпиридин-3-карбонитрила гидрохлорида (239 мг, 1,07 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли ТЗР (0,85 мл, 1,33 ммоль), DIPEA (0,62 мл, 3,568 ммоль) при комнатной температуре.
- 20 Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакцию смесь разбавляли (30 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного желаемого соединения.
- 25 Полученное неочищенное соединение очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 4 г, 5% MeOH-ДХМ) с выходом 6-[4-[3-(4-оксо-3*H*-

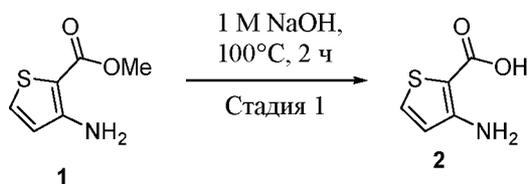
тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (80 мг, 22%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>]: δ 12.38 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 7.88 (dd, *J* = 2.4, 9.2 Гц, 1H), 7.45 (d, *J* = 6.0 Гц, 1H), 7.32 (d, *J* = 5.6 Гц, 1H), 6.93 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.65-3.62 (m, 4H), 3.57-3.55 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 4H).

ЖХ-МС: *m/z*: 395,62 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 24 – Синтез 6-[4-[3-(4-оксо-3*H*-тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила**

**Стадия 1:**

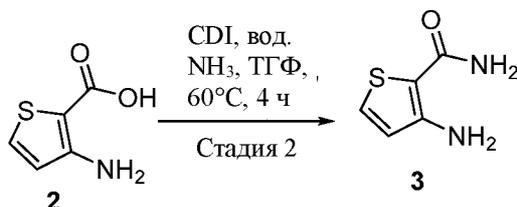


Перемешиваемый раствор метил 3-аминотиофен-2-карбоксилата (2 г, 12,72 ммоль) в 1 М гидроксиде натрия (14 мл, 14 ммоль) нагревали в течение 2 ч при 100°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Температуру реакционной смеси доводили до комнатной температуры, смесь подкисляли до pH = 2 путем добавления 1 н. HCl и экстрагировали с использованием 50% ТГФ-EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который промывали *n*-пентаном (2 x 20 мл) с выходом 3-аминотиофен-2-карбоновой кислоты (1,4 г, 77%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (ESI<sup>+</sup>): *m/z*: 144,30 [M+H]<sup>+</sup>.

25

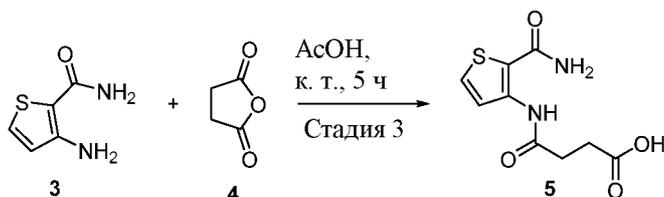
**Стадия 2:**



Раствор 3-аминотиофен-2-карбоновой кислоты (1 г, 6,99 ммоль) и CDI (1,24 г, 7,69 ммоль) в ТГФ (20 мл) нагревали в течение 1 ч при 60°C, затем добавляли 25% водный раствор аммиака (16 мл), и продолжали реакцию в течение 3 ч при 60°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Температуру реакционной смеси доводили до комнатной температуры, и смесь экстрагировали EtOAc (2 x 75 мл), объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества, которое очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 20 г, 50-75% EtOAc-гексан) с выходом 3-аминотиофен-2-карбоксамид (400 мг, 40%) в виде желтоватого твердого вещества.

**ЖХ-МС (ESI+):**  $m/z$ : 143,33 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 3:



15

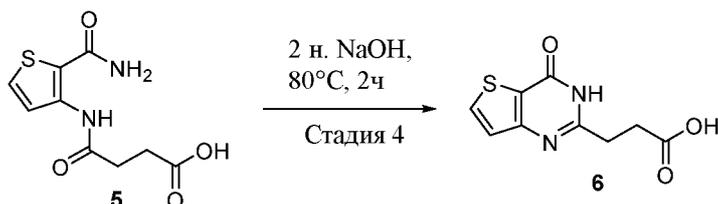
К перемешиваемой суспензии 3-аминотиофен-2-карбоксамид (390 мг, 2,74 ммоль) в AcOH (10 мл) добавляли янтарный ангидрид (277 мг, 2,77 ммоль), и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь гасили водой (40 мл), перемешивали в течение 15 мин, осадок собирали путем фильтрования, промывали водой (10 мл) и сушили с получением 4-[(2-карбамоил-3-тиенил)амино]-4-оксо-бутановой кислоты (585 мг, 88%) в виде белого твердого вещества.

20

**ЖХ-МС (ESI+):**  $m/z$ : 243,40 [M+H]<sup>+</sup>.

25

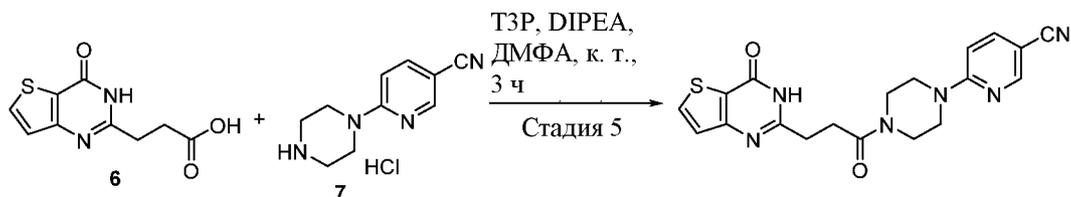
### Стадия 4:



Раствор 4-[(2-карбамоил-3-тиенил)амино]-4-оксо-бутановой кислоты (500 мг, 2,07 ммоль) в 2 н. растворе гидроксида натрия (16 мл, 32 ммоль) перемешивали в течение 2 ч при 80°C (согласно ЖХ-МС-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Температуру реакционной смеси доводили до комнатной температуры, смесь подкисляли до pH = 5 путем добавления AcOH, белый осадок собирали путем фильтрования, промывали водой (20 мл), сушили при пониженном давлении с получением 3-(4-оксо-3*H*-тиено[3,2-*d*]пиримидин-2-ил)пропановой кислоты (330 г, 72%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI+):  $m/z$ : 225,42 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 5:



К перемешиваемому раствору 3-(4-оксо-3*H*-тиено[3,2-*d*]пиримидин-2-ил)пропановой кислоты (200 мг, 0,89 ммоль), 6-пиперазин-1-илпиридин-3-карбонитрила гидрохлорида (240 мг, 1,07 ммоль) и DIPEA (0,31 мл, 1,78 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли при комнатной температуре 50% раствор ТЗР в EtOAc (0,85 мл, 1,34 ммоль), и перемешивали в течение 3 ч (согласно ЖХ-МС-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь гасили водой (60 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 20 г, 2-4% MeOH-ДХМ) с выходом 6-[4-[3-(4-оксо-3*H*-тиено[3,2-*d*]пиримидин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (60 мг, 17%) в виде желтоватого твердого вещества.

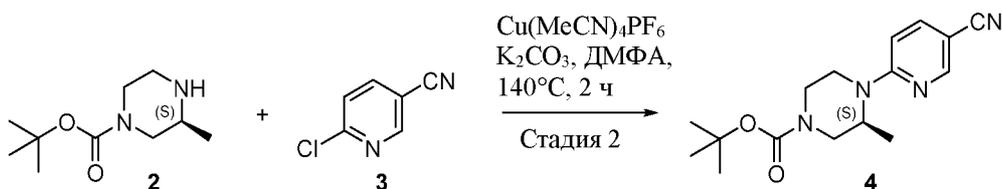
<sup>1</sup>H ЯМР [400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 12.37 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 8.12 (d, *J* = 5.2 Гц, 1H), 7.88 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Гц, 1H), 7.29 (d, *J* = 5.2 Гц, 1H), 6.93 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.68-3.61 (m, 4H), 3.59-3.55 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 4H).

**ЖХ-МС (ESI+):**  $m/z$ : 395,63 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 25 – Синтез 6-[(2*S*)-2-метил-4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила**

5

**Стадия 1:**



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил (3*S*)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 2,50 ммоль) и 6-хлорпиридин-3-карбонитрила (415 мг, 3,0 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (863 мг, 6,25 ммоль) и  $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$  (18 мг, 0,05 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали в течение 2 ч при  $140^\circ\text{C}$  (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Температуру реакционной смеси доводили до комнатной температуры, смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2 x 30 мл) и солевым раствором (40 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества, которое очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 15 г, 30% EtOAc-гексан) с выходом *трет*-бутил (3*S*)-4-(5-циано-2-пиридил)-3-метил-пиперазин-1-карбоксилата (260 мг, 34%) в виде желтоватого твердого вещества.

20

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 303,60 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:**



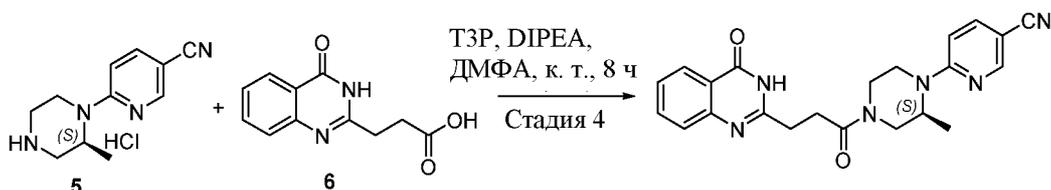
25

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил (3*S*)-4-(5-циано-2-пиридил)-3-метил-пиперазин-1-карбоксилата (260 мг, 0,86 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли охлажденный до  $0^\circ\text{C}$  4 н. раствор HCl в диоксане (5 мл). Температуру реакционной смеси доводили до комнатной температуры, и перемешивали в

течение 4 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества, которое промывали Et<sub>2</sub>O (5 мл) и сушили в условиях глубокого вакуума с выходом 6-[(2*S*)-2-метилпиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила гидрохлорида (120 мг, 68%) в виде желтоватого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 203,45 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 3:



10

К перемешиваемому раствору 6-[(2*S*)-2-метилпиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила гидрохлорида (100 мг, 0,46 ммоль) и 3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (111 мг, 0,55 ммоль) в ДМФА (5 мл), охлажденному до 0°C, добавляли ТЗР (0,3 мл, 0,92 ммоль, 50% раствор в ДМФА) и DIPEA (0,25 мл, 1,38 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 8 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 60 мл). Объединенные органические экстракты промывали холодной водой (3 x 30 мл), солевым раствором (40 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества, которое очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 8 г, 5% MeOH-EtOAc) с выходом 6-[(2*S*)-2-метил-4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (40 мг, 21%) в виде белого твердого вещества.

15

20

25

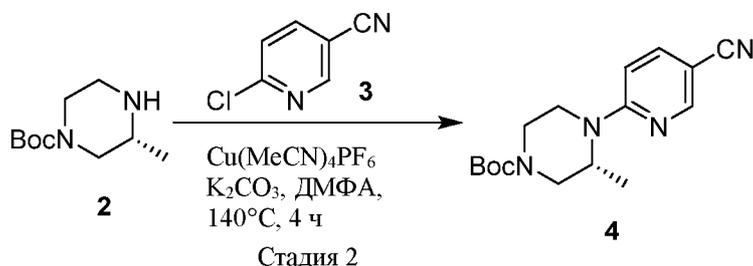
**<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>]:** δ 12.28 (s, 1H), 8.52 (d,  $J = 1.8$  Гц, 1H), 8.06 (d,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 7.88 (dd,  $J = 1.8$  Гц,  $J = 9.0$  Гц, 1H), 7.76-7.17 (m, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 7.44 (t,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 6.90 (d,  $J = 9.0$  Гц, 1H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.25-4.14 (m, 2H), 4.05-3.87 (m, 1H), 3.47 (d,  $J = 10.5$  Гц, 1H), 3.12-2.99 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 4H), 1.20-.98 (m, 3H).

30

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 403,66 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 26 – Синтез 6-[(2*R*)-2-метил-4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила**

**Стадия 1:**



5

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил (3*R*)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 2,5 ммоль), 6-хлорпиридин-3-карбонитрила (415 мг, 3 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляли при комнатной температуре карбонат калия (690 мг, 5 ммоль), Cu (MeCN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (18 мг, 0,05 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали в течение 4 ч при 140°C (согласно ТСХ-анализу исходные вещества были полностью израсходованы), температуру реакционной смеси доводили до комнатной температуры, смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (30 мл), солевым раствором (40 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного желаемого соединения. Данное неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 7 г, 30% EtOAc-гексан) с получением *трет*-бутил (3*R*)-4-(5-циано-2-пиридил)-3-метил-пиперазин-1-карбоксилата (415 мг, 55%) в виде желтоватого твердого вещества.

15

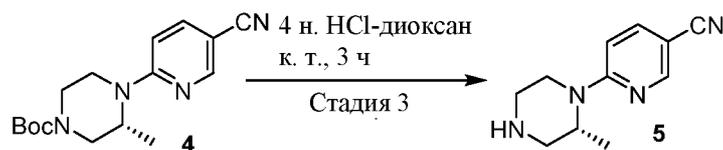
<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, CDCl<sub>3</sub>]: δ 8.39 (d, *J* = 2.4 Гц, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 9.0 Гц, 1H), 4.51 (уш. s, 1H), 4.13-3.89 (m, 3H), 3.27-3.13 (m, 2H), 3.00 (уш. s, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.23-1.16 (m, 3H).

20

**ЖХ-МС:** *m/z*: 247,46 [M-tBu]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:**

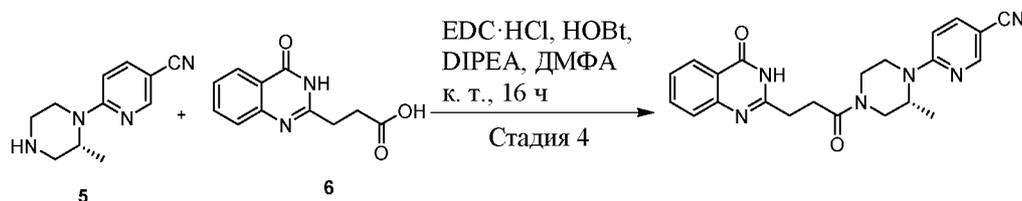
25



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил (3*R*)-4-(5-циано-2-пиридил)-3-метил-пиперазин-1-карбоксилата (410 мг, 1,35 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл), охлажденному до 0°C, добавляли 4 н. раствор HCl в диоксане (1,35 мл, 5,43 ммоль). Температуру реакционной смеси медленно доводили до комнатной температуры, и смесь перемешивали в течение 3 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного 6-[(2*R*)-2-метилпиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (310 мг, 96%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС:  $m/z$ : 203,41 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 3:



К перемешиваемому раствору 3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (100 мг, 0,45 ммоль), 6-[(2*R*)-2-метилпиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (93 мг, 0,45 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли при комнатной температуре EDC·HCl (131 мг, 0,68 ммоль), HOBT (92 мг, 0,68 ммоль) и DIPEA (0,16 мл, 0,91 ммоль), и перемешивали в течение 16 ч (согласно ТСХ-анализу исходные вещества были полностью израсходованы). Затем реакционную смесь разбавляли холодной водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали холодной водой (1 x 30 мл), соевым раствором (40 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного желаемого соединения. Данный неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 4 г, 3% MeOH-ДХМ) с получением 6-[(2*R*)-2-метил-4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (60 мг, 33%) в виде бледно-розового твердого вещества.

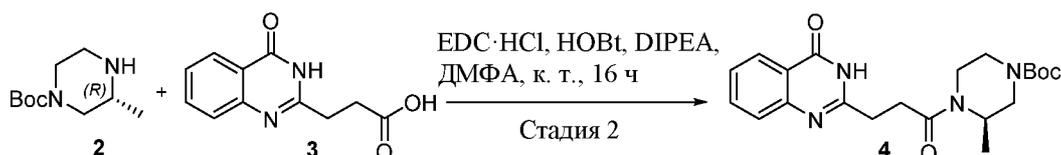
<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 12.30 (уш. s, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.1 Гц, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.88 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.5 Гц, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.0 Гц, 1H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.24-

4.14 (m, 2H), 4.05-3.87 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 3.05-2.72 (m, 6H), 1.20-0.98 (m, 3H).

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 403,66 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Пример 27 – Синтез 6-[3*R*]-3-метил-4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила**

**Стадия 1:**

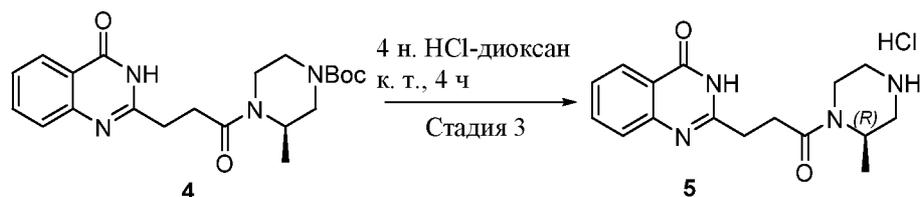


10 К перемешиваемому раствору 3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой  
кислоты (1 г, 4,58 ммоль), *трет*-бутил (3*R*)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата  
(917 мг, 4,58 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли EDC·HCl (1,3 г, 6,88 ммоль),  
HOBT (928 мг, 6,88 ммоль) и DIPEA (1,6 мл, 9,17 ммоль), и перемешивали в  
15 течение 16 ч при комнатной температуре (согласно ТСХ-анализу исходные  
вещества были полностью израсходованы). Затем реакцию смесь разбавляли  
холодной водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 40 мл). Объединенные  
органические экстракты промывали холодной водой (50 мл), соевым раствором  
(40 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с  
получением неочищенного желаемого соединения. Данное неочищенное  
20 соединение очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш,  
10 г, 3% MeOH в ДХМ) с получением *трет*-бутил (3*R*)-3-метил-4-[3-(4-оксо-3*H*-  
хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-карбоксилата (410 мг, 22%) в виде  
желтоватого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 401,67 [M+H]<sup>+</sup>.

25

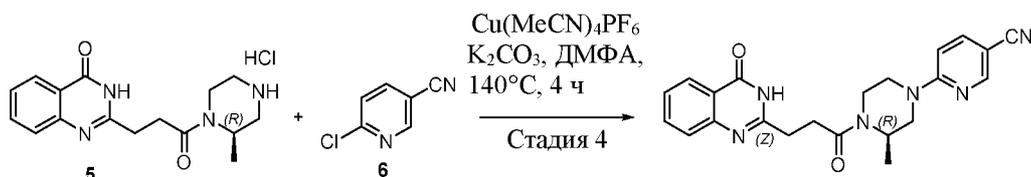
**Стадия 2:**



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил (3*R*)-3-метил-4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-карбоксилата (410 мг, 1 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл), охлажденному до 0°C, добавляли 4 н. раствор HCl в диоксане (1,0 мл, 4 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного 2-[3-[(2*R*)-2-метилпиперазин-1-ил]-3-оксо-пропил]-3*H*-хиназолин-4-она гидрохлорида (310 мг, количественный выход), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 301,61 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 3:



К перемешиваемому раствору 2-[3-[(2*R*)-2-метилпиперазин-1-ил]-3-оксо-пропил]-3*H*-хиназолин-4-она гидрохлорида (200 мг, 0,66 ммоль), 6-хлорпиридин-3-карбонитрила (110 мг, 0,79 ммоль) в ДМСО (4 мл) добавляли при комнатной температуре карбонат калия (183 мг, 1,33 ммоль), Cu(MeCN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (5 мг, 0,013 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали в течение 4 ч при 140°C (согласно ТСХ-анализу исходные вещества были полностью израсходованы), температуру реакционной смеси медленно доводили до комнатной температуры, смесь разбавляли холодной водой (30 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали холодной водой (30 мл), солевым раствором (40 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного желаемого соединения. Данное неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 4 г, 5% MeOH-ДХМ) с получением 6-[(3*R*)-3-метил-4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (65 мг, 24%) в виде желтоватого твердого вещества.

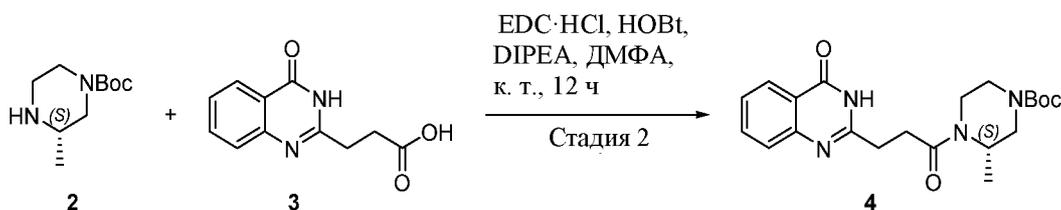
<sup>1</sup>H ЯМР [400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 12.20 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.06 (d,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 7.86 (d,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 7.73 (уш. s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.44 (t,  $J = 2.0$  Гц,

1H), 6.93 (уш. s, 1H), 4.56 (уш. s, 1H), 4.37 - 4.14 (m, 3H), 3.52-3.31 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 5H), 1.20-1.00 (m, 3H).

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 403,62 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Пример 28 – Синтез 6-[3-(3S)-3-метил-4-[3-(4-оксо-3H-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила**

**Стадия 1:**



10 К перемешиваемому раствору *tert*-бутил (2*R*)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (0,55 г, 2,75 ммоль) и 3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (0,5 г, 2,29 ммоль) в ДМФА (10 мл), охлажденному до 0°C, добавляли EDC·HCl (0,657 г, 3,44 ммоль), HOBT (0,464 г, 3,44 ммоль) и DIPEA (1,2 мл, 6,88 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, 15 перемешивали в течение 12 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано), гасили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 60 мл). Объединенные органические экстракты промывали холодной водой (3 x 30 мл), соевым раствором (40 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного желаемого соединения. 20 Данное неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 15 г, 5% MeOH-EtOAc) с получением *tert*-бутил (3*S*)-3-метил-4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-карбоксилата (0,3 г, 32%).

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 401,67 [M+H]<sup>+</sup>.

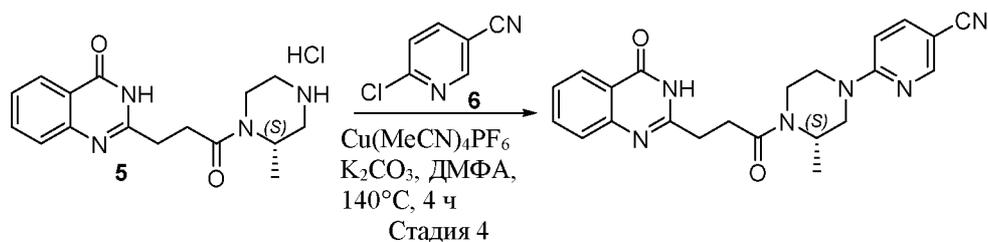
25 **Стадия 2:**



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил (3*S*)-3-метил-4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-карбоксилата (0,2 г, 0,5 ммоль) в ДХМ (5 мл), охлажденному до 0°C, добавляли 4 н. раствор HCl в диоксане (5 мл). Данную реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением в остатке неочищенного вещества, которое промывали Et<sub>2</sub>O (5 мл) и сушили в условиях глубокого вакуума с выходом 2-[3-[(2*S*)-2-метилпиперазин-1-ил]-3-оксо-пропил]-3*H*-хиназолин-4-она гидрохлорида (120 мг, 80%) в виде желтоватого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 301,61 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 3:



Раствор 2-[3-[(2*S*)-2-метилпиперазин-1-ил]-3-оксо-пропил]-3*H*-хиназолин-4-она гидрохлорида (100 мг, 0,33 ммоль), 6-хлорпиридин-3-карбонитрила (55 мг, 0,39 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (138 мг, 0,10 ммоль) и Cu(MeCN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (2 мг, 0,006 ммоль) в ДМСО (3 мл) перемешивали в течение 4 ч при 140°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Температуру реакционной смеси доводили до комнатной температуры, смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2 x 30 мл), солевым раствором (1 x 30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества, которое очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 10 г, 5% MeOH-EtOAc) с выходом 6-[3-[(3*S*)-3-метил-4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (30 мг, 22%) в виде белого твердого вещества.

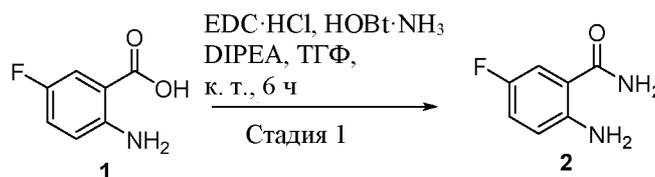
**<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]:** δ 12.24 (s, 1H), 8.49 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 8.06 (d,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 7.87 (dd,  $J = 9.0, 2.4$  Гц, 1H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.55-7.42 (m, 2H),

7.01-6.91 (m, 1H), 4.61-4.51 (m, 1H), 4.38-4.15 (m, 2H), 3.95-3.85 (d,  $J = 12.9$  Гц, 1H), 3.51-3.40 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 1H), 3.05 -2.81 (m, 5H), 1.22-0.99 (m, 3H).

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 403,63  $[M+H]^+$ .

5 **Пример 29 – Синтез 6-[(3*S*)-4-[3-(6-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]-3-метил-пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила**

**Стадия 1:**



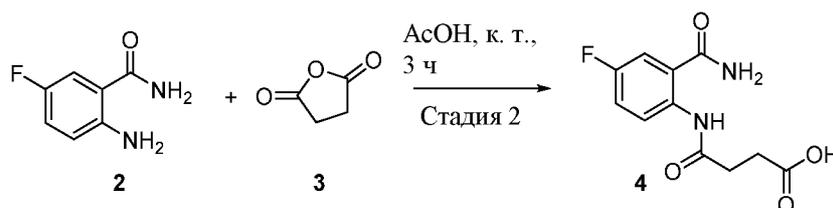
10 К перемешиваемому раствору 2-амино-5-фтор-бензойной кислоты (15 г, 96,69 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли при комнатной температуре EDC·HCl (27,70 г, 145,03 ммоль), HOBT·NH<sub>3</sub> (21,75 г, 145,03 ммоль) и DIPEA (51,0 мл, 290,07 ммоль), и перемешивали в течение 6 ч (согласно ТСХ-анализу исходное

15 вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества, которое разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 150 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2 x 100 мл), солевым раствором (1 x 100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества.

20 Данное неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 300 г, 40% EtOAc-гексан) с получением 2-амино-5-фтор-бензамида (10,0 г, 67%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 155,38  $[M+H]^+$ .

25 **Стадия 2:**



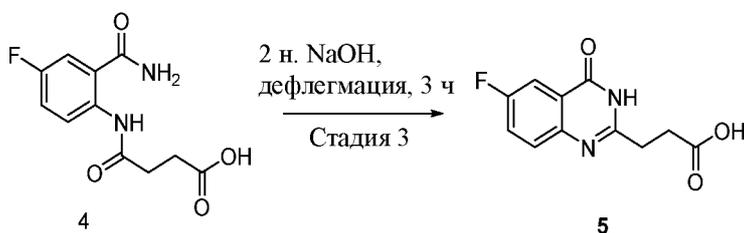
К перемешиваемому раствору 2-амино-5-фтор-бензамида (7,0 г, 45,45 ммоль) в AcOH (35 мл) добавляли при комнатной температуре янтарный

ангидрид (5,45 г, 54,54 ммоль), и перемешивали в течение 3 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь вливали в воду, охлажденную до 0°C (250 мл), выпавшее в осадок твердое вещество перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, собирали

5 путем фильтрования, промывали водой (50 мл), холодным ацетоном (20 мл) и сушили в условиях глубокого вакуума с получением 4-(2-карбамоил-4-фтор-анилино)-4-оксо-бутановой кислоты (9,0 г, 77%) в виде белого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 255,57 [M+H]<sup>+</sup>.

### 10 Стадия 3:



Перемешиваемый раствор 4-(2-карбамоил-4-фтор-анилино)-4-оксо-бутановой кислоты (9,0 г, 35,43 ммоль) в 2 н. водном растворе NaOH (100 мл) нагревали в течение 3 ч при 100°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество

15 было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и подкисляли до pH= 4-5 2 н. водным раствором HCl, происходило образование белого осадка. Полученную суспензию перемешивали в течение 30 мин при 0°C, фильтровали, промывали водой (2 x 50 мл) и холодным ацетоном (20 мл). Твердое

20 вещество сушили в условиях глубокого вакуума с получением 3-(6-фтор-4-оксо-3H-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (7,0 г, 83%) в виде желтоватого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 237,43 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 4:



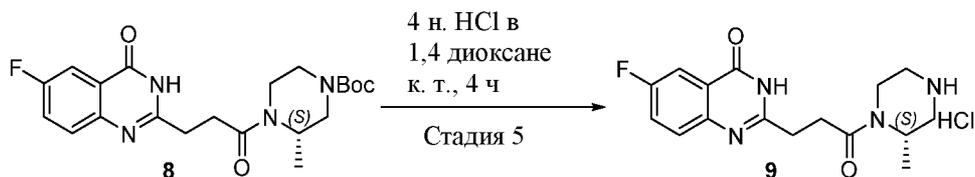
25

К перемешиваемому раствору 3-(6-фтор-4-оксо-3H-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (5,0 г, 21,19 ммоль) и *tert*-бутил (3S)-3-

метилпиперазин-1-карбоксилата (4,2 г, 21,19 ммоль) в ДМФА (50 мл), охлажденному до 0°C, добавляли EDC·HCl (6,06 г, 31,78 ммоль), HOBT (4,29 г, 31,78 ммоль) и DIPEA (11,2 мл, 63,56 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 12 ч (согласно  
 5 ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано), гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 200 мл). Объединенные органические экстракты промывали холодной водой (3 x 50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением в  
 10 остатке неочищенного вещества, которое очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 80 г, 5% MeOH-ДХМ) с выходом *трет*-бутил (3*S*)-4-[3-(6-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]-3-метил-пиперазин-1-карбоксилата (4,0 г, 45%) в виде желтоватого твердого вещества.

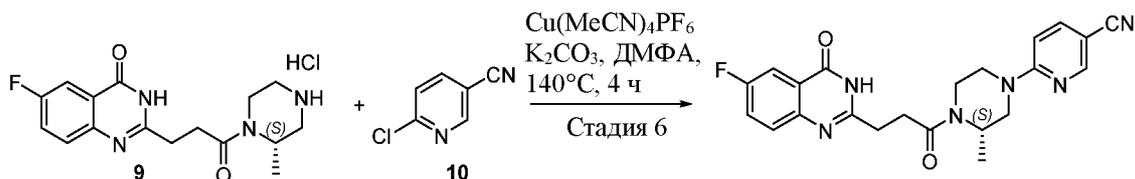
**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 419,73 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Стадия 5:**



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил (3*S*)-4-[3-(6-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]-3-метил-пиперазин-1-карбоксилата (4,0 г, 9,57 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл), охлажденному до 0°C, добавляли 4 н. раствор HCl в  
 20 диоксане (10 мл, 40,0 ммоль). Температуру реакционной смеси довели до комнатной температуры, и смесь перемешивали в течение 4 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества, которое промывали Et<sub>2</sub>O (10 мл), сушили в условиях  
 25 глубокого вакуума с выходом 6-фтор-2-[3-[(2*S*)-2-метилпиперазин-1-ил]-3-оксо-пропил]-3*H*-хиназолин-4-она гидрохлорида (2,0 г, 65%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 319,63 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6:**

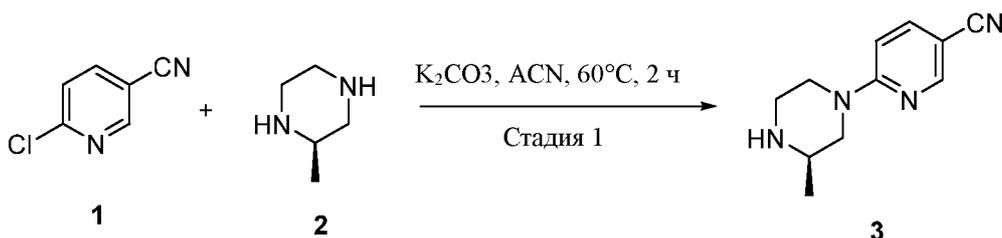
К перемешиваемому раствору 6-фтор-2-[3-[(2*S*)-2-метилпиперазин-1-ил]-3-оксо-пропил]-3*H*-хиназолин-4-она гидрохлорида (2,5 г, 7,86 ммоль), 6-хлорпиридин-3-карбонитрила (1,08 г, 7,86 ммоль) и  $K_2CO_3$  (3,2 г, 23,58 ммоль) в ДМСО (20 мл) добавляли  $Cu(MeCN)_4PF_6$  (58 мг, 0,16 ммоль), и перемешивали в течение 4 ч при 140°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Температуру реакционной смеси довели до комнатной температуры, смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 150 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2 x 100 мл), солевым раствором (1 x 10 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества. Данный неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 40 г, 5% MeOH-ДХМ) с получением желаемого соединения, 6-[(3*S*)-4-[3-(6-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]-3-метил-пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (1,3 г, 40%), в виде белого твердого вещества.

$^1H$  ЯМР [400 МГц, ДМСО- $d_6$ ]:  $\delta$  12.31 (s, 1H), 8.48 (d,  $J = 2.4$  Гц, 1H), 7.86 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Гц, 1H), 7.73 (dd,  $J = 8.8, 2.8$  Гц, 1H), 7.68-7.55 (m, 2H), 6.97-6.88 (s, 1H), 4.56-4.36 (m, 1H), 4.30-4.14 (m, 3H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.95-2.80 (s, 4H), 1.25-0.94 (m, 3H).

ЖХ-МС:  $m/z$ : 421,72  $[M+H]^+$ .

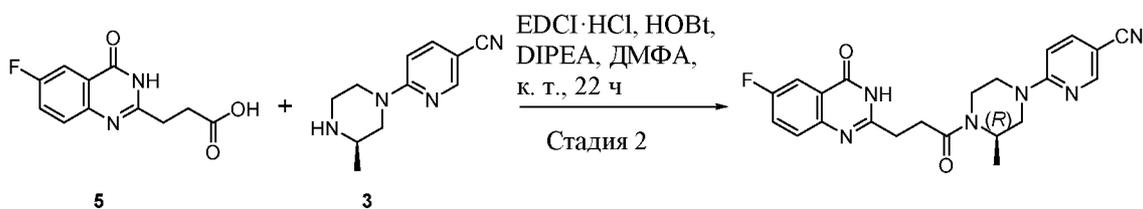
**Пример 29а – Синтез 6-[(3*R*)-4-[3-(6-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]-3-метил-пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила**

25

**Стадия 1:**

К смеси 6-хлорпиридин-3-карбонитрила (10 г, 0,06 моль) и (2*R*)-метилпиперазина (6,35 г, 0,06 моль) в ацетонитриле (80 мл) добавляли при комнатной температуре K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12,0 г, 0,09 моль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Температуру реакционной смеси доводили до комнатной температуры, смесь гасили водой (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 80 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 5% MeOH-ДХМ) с получением 6-[(3*R*)-3-метил-пиперазин-1-ил]-пиридин-3-карбонитрила (10,0 г, выход: 69%).

### Стадия 2:

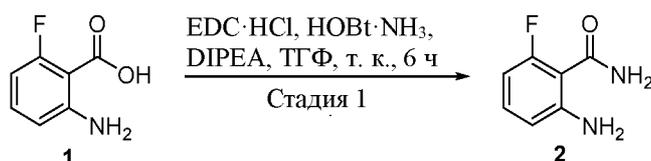


К перемешиваемому раствору 3-(6-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (5,0 г, 21,19 ммоль, полученной на стадии 3 Примера 29,) в сухом ДМФА (40 мл, ~8 об.), добавляли при 10-15°C 6-[(3*R*)-3-метил-пиперазин-1-ил]-пиридин-3-карбонитрил (4,06 г, 20 ммоль), EDCI·HCl (6,08 г, 31,6 ммоль), HOBT (3,43 г, 25,4 ммоль) и DIPEA (14,5 мл, 84,5 ммоль), и перемешивали в течение 22 ч. Затем реакционную смесь гасили водой, охлажденной до 0°C (500 мл), и экстрагировали EtOAc (3 x 70 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного желаемого соединения. Данное неочищенное соединение перемешивали с EtOAc (50 мл) в течение 1 ч при комнатной температуре, фильтровали и сушили досуха. Полученное твердое вещество снова суспендировали в EtOAc. Твердое вещество собирали путем фильтрования и промывали EtOAc (50 мл) с получением (50 мл) 6-[(3*R*)-4-[3-(6-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]-3-метил-пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила ((3,8 г, выход: 43%). Выполняли хиральную ВЭЖХ, чтобы подтвердить, что данное соединение представляет собой энантиомер соединения 29. Колонка: Lux, 5 микрон, целлюлоза-4 (250 x 4,6 мм, 5 микрон), подвижная фаза: 50:50 н-

гексан:(0,1% HCOOH в смеси этанол:метанол (1:1)), скорость потока: 1,0 мл/мин, температура: 25°C. Время удерживания R-энантиомера = 12,9 мин; время удерживания соединения 29 = 13,4 мин.

5 **Пример 30 – Синтез 6-[(3*S*)-4-[3-(5-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]-3-метил-пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила**

**Стадия 1:**

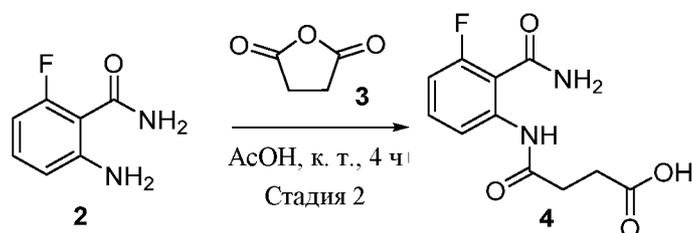


10 К перемешиваемому раствору 2-амино-6-фтор-бензойной кислоты (15 г, 96,77 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли при комнатной температуре EDC·HCl (27 г, 145,16 ммоль), HOBT·NH<sub>3</sub> (21 г, 145,16 ммоль) и DIPEA (52 мл, 290,32 ммоль), и перемешивали в течение 6 ч (ТСХ-анализ указывал на полное превращение соединения 1). Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (300 мл) и промывали

15 водой (3 x 100 мл), соевым раствором (1 x 150 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, летучие компоненты выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который промывали, используя 10% EtOAc-гексаны (2 x 150 мл), сушили в условиях глубокого вакуума с выходом 2-амино-6-фтор-бензамида (12,2 г, 80%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

20 **ЖХ-МС:** *m/z*: 155,42 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:**



25 К перемешиваемому раствору 2-амино-6-фтор-бензамида (12 г, 77,92 ммоль) в AcOH (120 мл) добавляли при комнатной температуре янтарный ангидрид (9,3 г, 93,50 ммоль), и перемешивали в течение 4 ч (ТСХ-анализ указывал на полное превращение исходного вещества). Затем реакционную смесь

разбавляли охлажденной до 0°C водой (1 x 200 мл), перемешивали в течение 30 мин, при этом выпадало в осадок твердое вещество. Данное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали водой (1 x 150 мл) и затем холодным ацетоном (1 x 100 мл) и сушили в условиях глубокого вакуума с получением 4-(2-карбамоил-3-фтор-анилино)-4-оксо-бутановой кислоты (16 г, 81%) в виде желтоватого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 277,46  $[M+Na]^+$ , 238,49  $[M-NH_2]^+$ .

### Стадия 3:



10

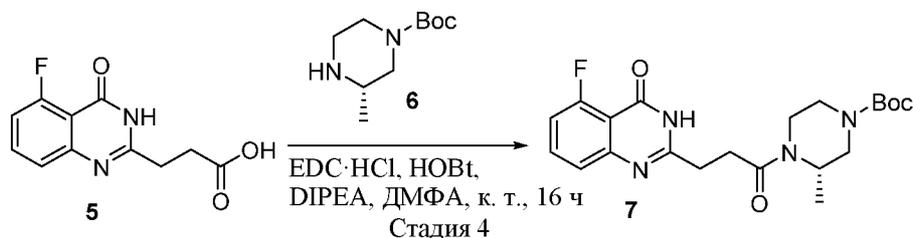
Перемешиваемый раствор 4-(2-карбамоил-3-фтор-анилино)-4-оксо-бутановой кислоты (15,5 г, 6,10 ммоль) в 2 н. водном растворе NaOH (160 мл) нагревали в течение 4 ч при 100°C (ТСХ-анализ указывал на полное превращение исходного вещества). Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C, подкисляли до pH = 5 путем добавления AcOH, при этом выпадало в осадок твердое вещество. Данное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали водой (250 мл) и затем холодным ацетоном (1 x 100 мл) и сушили в условиях глубокого вакуума с получением 3-(5-фтор-4-оксо-3H-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (11 г, 80%) в виде желтоватого твердого вещества.

15

20

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 237,47  $[M+H]^+$ .

### Стадия 4:



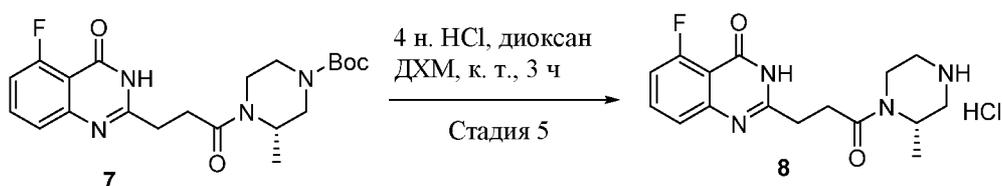
25

К перемешиваемому раствору 3-(5-фтор-4-оксо-3H-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (5,2 г, 22 ммоль) в ДМФА (52 мл) добавляли при комнатной температуре *tert*-бутил (3S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (6,6 г,

33,05 ммоль), EDC·HCl (6,2 г, 33,05 ммоль), HOBT (4,4 г, 33,05 ммоль) и DIPEA (12 мл, 66,10 ммоль), и перемешивали в течение 16 ч (ТСХ-анализ указывал на полное превращение исходного вещества). Затем реакционную смесь гасили охлажденной до 0°C водой (160 мл), перемешивали в течение 30 мин, при этом выпадало в осадок твердое вещество, которое отфильтровывали. Полученный фильтрат экстрагировали EtOAc (3 x 200 мл), и объединенные органические экстракты промывали водой (1 x 200 мл), соевым раствором (1 x 200 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества, которое очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 60 г, 5% MeOH-ДХМ) с выходом *трет*-бутил (3*S*)-4-[3-(5-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]-3-метил-пиперазин-1-карбоксилата (4 г, 43%) в виде твердого вещества кремового цвета.

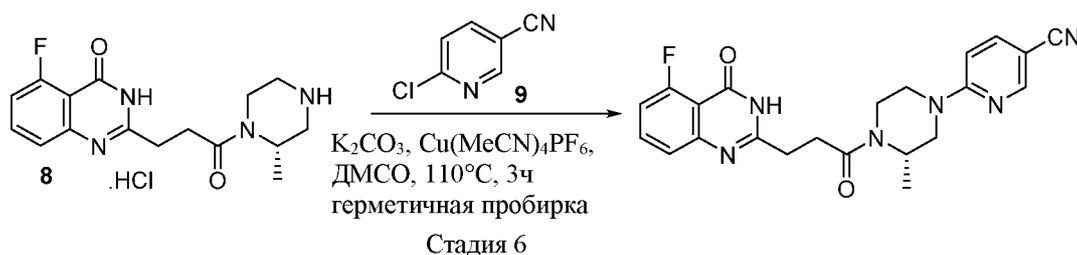
**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 419,73 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 15 Стадия 5:



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил (3*S*)-4-[3-(5-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]-3-метил-пиперазин-1-карбоксилата (6 г, 14,35 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляли при комнатной температуре 4 н. раствор HCl в диоксане (60 мл), и перемешивали в течение 3 ч (ТСХ-анализ указывал на полное превращение исходного вещества). Летучие компоненты выпаривали при пониженном давлении, неочищенный остаток подвергали дистилляции с толуолом (2 x 100 мл), и сушили в условиях глубокого вакуума с получением 5-фтор-2-[3-[(2*S*)-2-метилпиперазин-1-ил]-3-оксо-пропил]-3*H*-хиназолин-4-она гидрохлорида (4,7 г, 94%) в виде белого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 319,59 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6:**

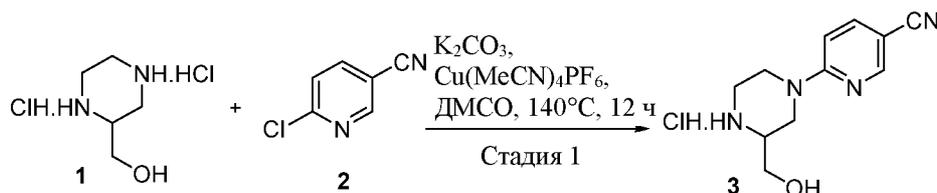
К перемешиваемому раствору 5-фтор-2-[3-[(2*S*)-2-метилпиперазин-1-ил]-3-оксо-пропил]-3*H*-хиназолин-4-она гидрохлорида (5,2 г, 14,73 ммоль) в ДМСО (52 мл), находящемся в герметично закрываемой пробирке, добавляли при комнатной температуре  $K_2CO_3$  (4 г, 29,40 ммоль), 6-хлорпиридин-3-карбонитрил (2 г, 14,73 ммоль) и тетраakis(ацетонитрил)меди (I) гексафторфосфат (109 мг, 0,29 ммоль). Данную реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 5 мин и перемешивали в течение 3 ч при 110°C (ЖХ-МС-анализ указывал на полное превращение исходного вещества). Затем реакционную смесь гасили водой (300 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 200 мл). Объединенные органические экстракты промывали холодной водой (1 x 200 мл), солевым раствором (1 x 200 мл), органический слой отделяли, сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества, которое очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 60 г, 5% MeOH-ДХМ) с выходом желтоватого твердого вещества. Данное твердое вещество промывали, используя 5% MeOH-EtOAc, с получением 6-[3*S*]-4-[3-(5-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]-3-метил-пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (1,4 г, 23%) в виде белого твердого вещества.

$^1H$  ЯМР [400 МГц, ДМСО- $d_6$ ]:  $\delta$  12.22 (s, 1H), 8.47 (d,  $J = 2.0$  Гц, 1H), 7.85 (dd,  $J = 9.2, 2.4$  Гц, 1H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.32 (t,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 4.55-4.35 (m, 1H), 4.29-4.11 (m, 3H), 3.48 (t,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 3.26-3.18 (m, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 4H), 1.21-0.98 (m, 3H).

ЖХ-МС:  $m/z$ : 421,72  $[M+H]^+$ .

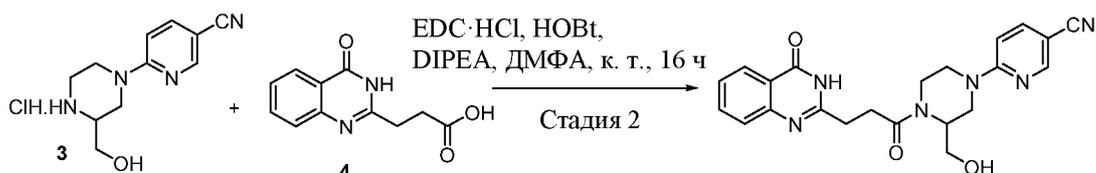
25

**Пример 31 – Синтез 6-[3-(гидроксиметил)-4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила**

**Стадия 1:**

К перемешиваемому раствору пиперазин-2-илметанола дигидрохлорида (100 мг, 0,53 ммоль) в ДМСО (3 мл) добавляли при комнатной температуре 6-хлорпиридин-3-карбонитрил (88 мг, 0,63 ммоль),  $K_2CO_3$  (146 мг, 1,062 ммоль) и  $Cu(MeCN)_4PF_6$  (3,9 мг, 0,01 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали в течение 12 ч при  $140^\circ C$  (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано), гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества, которое очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 5 г, 5% MeOH-ДХМ) с выходом 6-[3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила гидрохлорида (50 мг, 32%) в виде белого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 219  $[M+H]^+$ .

**Стадия 2:**

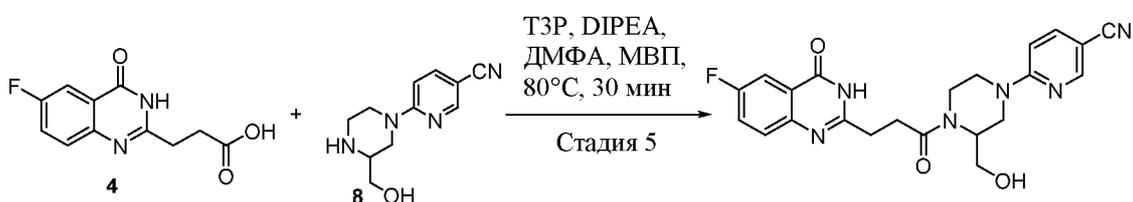
К перемешиваемому раствору 6-[3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила гидрохлорида (120 мг, 0,55 ммоль) и 3-(4-оксо-3H-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (120 мг, 0,55 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) добавляли при комнатной температуре EDC·HCl (157 мг, 0,825 ммоль), HOBT (113 мг, 0,825 ммоль) и DIPEA (0,2 мл, 1,1 ммоль), и перемешивали в течение 16 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь гасили холодной водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ с выходом 6-[3-(гидроксиметил)-4-[3-(4-оксо-3H-

хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (26 мг, 11%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>]: δ 12.17 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.74 (t, *J* = 8 Гц, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 6.93-6.86 (m, 1H), 5.0-4.82 (m, 2H), 4.42-3.88 (m, 4H), 3.56-3.47 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 6H).

ЖХ-МС: *m/z*: 419,76 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Пример 32 – Синтез 6-[4-[3-(6-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила**



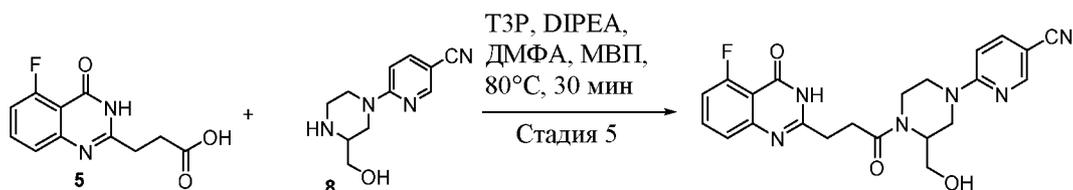
К перемешиваемому раствору 3-(6-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (300 мг, 1,27 ммоль) и 6-[3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (277 мг, 1,27 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли при 15 комнатной температуре DIPEA (0,68 мл, 3,81 ммоль), T3P (0,8 мл, 2,54 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали в течение 30 мин при 80°C в микроволновой печи (СЕМ) (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано), температуру реакционной смеси медленно доводили до комнатной температуры, смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc 20 (3 x 60 мл). Объединенные органические экстракты промывали холодной водой (3 x 30 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества. Данное неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 15 г, 5-10% MeOH-ДХМ) с выходом 6-[4-[3-(6-фтор-4-оксо-3*H*- 25 хиназолин-2-ил)пропаноил]-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (90% ЖХ-МС, 300 мг), который дополнительно очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением чистого соединения (154 мг, 27%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>]: δ 12.31 (уш. s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Гц, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 1H),

5.07-4.84 (m, 2H), 4.44-4.37 (m, 1H), 4.33-4.16 (m, 4H), 3.94-3.86(m, 1H), 3.12-2.78 (m, 6H).

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 437,75  $[M+H]^+$ .

5 **Пример 33 – Синтез 6-[4-[3-(5-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила**



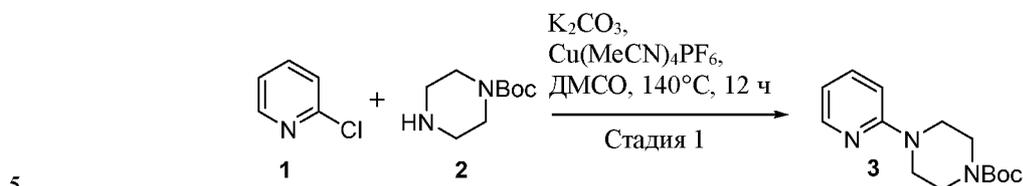
К перемешиваемому раствору 3-(5-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (400 мг, 1,69 ммоль) и 6-[3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (369 мг, 1,69 ммоль) в ДМФА (4 мл) при комнатной температуре добавляли DIPEA (0,88 мл, 5,08 ммоль) и затем T3P (1,0 мл, 3,39 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали в течение 30 мин при 80°C в микроволновой печи (СЕМ) (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано), температуру реакционной смеси медленно доводили до комнатной температуры, смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 60 мл). Объединенные органические экстракты промывали холодной водой (3 x 30 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества. Остаток очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 15 г, 5-10% MeOH-ДХМ) с выходом 6-[4-[3-(5-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (90% ЖХ-МС, 300 мг), который очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением чистого соединения (160 мг, 21%) в виде белого твердого вещества.

**<sup>1</sup>H ЯМР [400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]:** δ12.36 (уш. s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.86 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Гц, 1H), 7.70 (q,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.93-6.86 (m, 1H), 5.02-4.81(m, 1H), 4.42-4.39 (m, 1H), 4.33-3.88 (m, 3H), 3.53-3.41(m, 2H), 2.95-2.87 (m, 6H).

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 437,75  $[M+H]^+$ .

**Пример 34 – Синтез 2-[3-оксо-3-[4-(2-пиридил)пиперазин-1-ил]пропил]-3H-хиназолин-4-она**

**Стадия 1:**



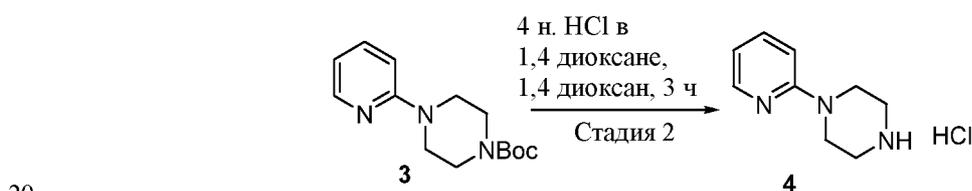
К перемешиваемому раствору 2-хлорпиридина (750 мг, 6,60 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляли при комнатной температуре *tert*-бутил пиперазин-1-карбоксилат (1,4 г, 7,92 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,8 г, 13,27 ммоль) и  $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$  (49 мг, 0,132 ммоль), и нагревали в течение 12 ч при  $140^\circ\text{C}$  (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакцию смесь гасили водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 60 мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного желаемого соединения, которое очищали путем флэш-хроматографии (100-200 силикагель, 8 г, 20% EtOAc-гексаны) с выходом *tert*-бутил 4-(2-пиридил)пиперазин-1-карбоксилата (350 мг, 20%) в виде желтого масла.

10

15

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 264,55  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 2:**



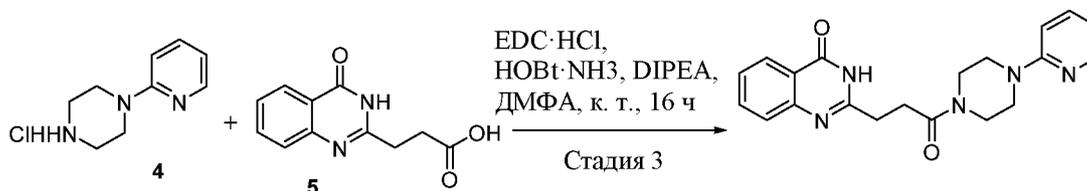
К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(2-пиридил)пиперазин-1-карбоксилата (350 мг, 1,32 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере аргона 4 н. раствор HCl в диоксане (1,3 мл, 5,30 ммоль). Данную реакцию смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного желаемого соединения, которое промывали

25

Et<sub>2</sub>O (50 мл) с выходом 1-(2-пиридил)пиперазина гидрохлорида (210 мг, 96%) в виде белого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 164,48 [M+H]<sup>+</sup>.

### 5 Стадия 3:



К перемешиваемому раствору 1-(2-пиридил)пиперазина гидрохлорида (100 мг, 0,609 ммоль) и 3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (121 мг, 0,609 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) добавляли при комнатной температуре EDC·HCl (174 мг, 0,913 ммоль), HOBT (123 мг, 0,913 ммоль) и DIPEA (0,2 мл, 1,2 ммоль), и перемешивали в течение 16 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь гасили холодной водой (20 мл), перемешивали в течение 15 мин, выпадало в осадок твердое вещество, которое собирали путем фильтрования, промывали Et<sub>2</sub>O (2 x 5 мл) и сушили под вакуумом с получением 2-[3-оксо-3-[4-(2-пиридил)пиперазин-1-ил]пропил]-3*H*-хиназолин-4-она (55 мг, 24%) в виде белого твердого вещества.

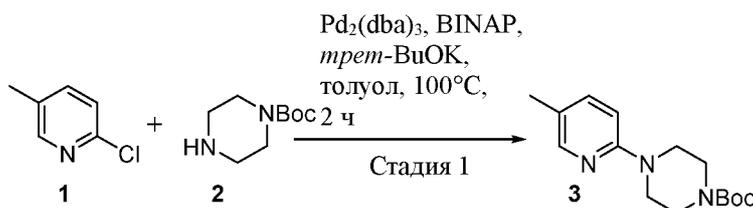
<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 12.20 (s, 1H), 8.13-8.11 (dd,  $J = 4.8, 1.5$  Гц, 1H), 8.08 (dd,  $J = 7.8, 1.2$  Гц, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.7$  Гц, 1H), 6.68-6.64 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.59-3.51 (m, 4H), 3.46-3.46 (m, 2H), 2.89 (уш. s, 4H).

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 364,62 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 35 – Синтез 2-[3-[4-(5-метил-2-пиридил)пиперазин-1-ил]-3-оксопропил]-3*H*-хиназолин-4-она

25

#### Стадия 1:



К перемешиваемому раствору 2-хлор-5-метил-пиридина (500 мг, 2,68 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли при комнатной температуре *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилат (409 мг, 3,22 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (122 мг, 0,13 ммоль), BINAP (167 мг, 0,27 ммоль) и *трет*-BuOK (903 мг, 8,06 ммоль), и нагревали в течение 2 ч при 100°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали путем флэш-хроматографии (100-200 силикагель, 8 г, 30% EtOAc-гексаны) с получением *трет*-бутил 4-(5-метил-2-пиридил)пиперазин-1-карбоксилата (560 мг, 92%) в виде желтого масла.

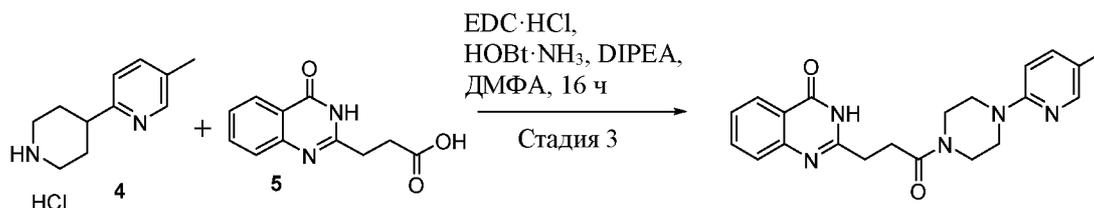
### Стадия 2:



К перемешиваемому раствору 1-(5-метил-2-пиридил)пиперазина (560 мг, 1,80 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл), охлажденному до 0°C, добавляли в атмосфере аргона 4 н. раствор HCl в диоксане (1,8 мл, 7,22 ммоль), и перемешивали в течение 3 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, полученный остаток промывали Et<sub>2</sub>O (50 мл) и сушили с выходом 1-(5-метил-2-пиридил)пиперазина гидрохлорида (350 мг, 98%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>]: δ 9.64 (уш. s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 3.90 (m, 4H), 3.22 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).

### Стадия 3:



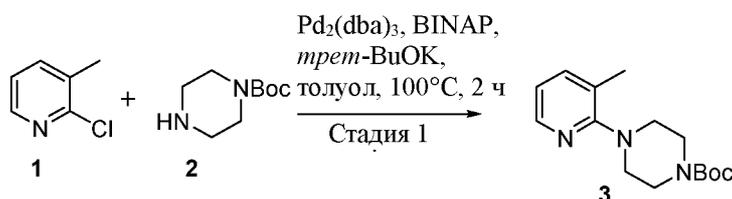
К перемешиваемому раствору 1-(5-метил-2-пиридил)пиперазина гидрохлорида (100 мг, 0,56 ммоль) и 3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (135 мг, 0,67 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) добавляли при комнатной температуре EDC·HCl (161 мг, 0,84 ммоль), HOBT (114 мг, 0,84 ммоль) и DIPEA (0,2 мл, 1,1 ммоль), и перемешивали в течение 16 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали путем флэш-хроматографии (100-200 силикагель, 4 г, 5% MeOH-ДХМ) с получением соединения 2-[3-[4-(5-метил-2-пиридил)пиперазин-1-ил]-3-оксо-пропил]-3*H*-хиназолин-4-он (50 мг, 23%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>]: δ 12.18 (s, 1H), 8.07 (dd, *J* = 6, 0.9 Гц, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 6 Гц, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 6.6 Гц, 1H), 3.62-3.61 (m, 2H), 3.59-3.51 (m, 4H), 3.39-3.38 (m, 2H), 2.88 (уш. s, 4H), 2.14 (уш. s, 3H).

ЖХ-МС: *m/z*: 378,37 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 36 – Синтез 2-[3-[4-(3-метил-2-пиридил)пиперазин-1-ил]-3-оксо-пропил]-3*H*-хиназолин-4-она**

**Стадия 1:**



К перемешиваемому раствору 2-хлор-3-метил-пиридина (500 мг, 2,68 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли при комнатной температуре *tert*-бутил пиперазин-1-карбоксилат (409 мг, 3,22 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (122 мг, 0,13 ммоль), BINAP (167 мг, 0,26 ммоль) и *tert*-BuOK (903 мг, 8,06 ммоль), и нагревали в течение 2 ч при 100°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические экстракты

сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток очищали путем флэш-хроматографии (100-200 силикагель, 8 г, 30% EtOAc-гексан) с выходом *трет*-бутил 4-(3-метил-2-пиридил)пиперазин-1-карбоксилата (560 мг, 92%) в виде желтого масла.

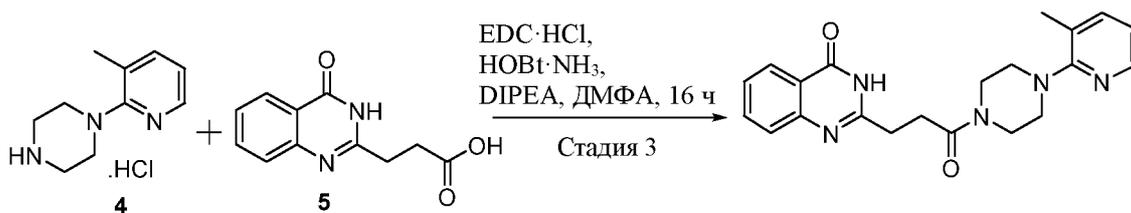
5

**Стадия 2:**

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-(3-метил-2-пиридил)пиперазин-1-карбоксилата (560 мг, 1,80 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл), охлажденному до  $0^\circ\text{C}$ , добавляли в атмосфере аргона 4 н. раствор HCl в диоксане (1,8 мл, 7,2 ммоль). Данную реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, и остаток промывали  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 мл) с получением 1-(3-метил-2-пиридил)пиперазина гидрохлорида (350 мг, 98%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

10

15

**Стадия 3:**

20

25

К перемешиваемому раствору 1-(3-метилпиридин-2-ил)пиперазина гидрохлорида (100 мг, 0,46 ммоль) и 3-(4-оксо-3H-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (135 мг, 0,67 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) добавляли при комнатной температуре EDC·HCl (161 мг, 0,84 ммоль), HOBT (114 мг, 0,84 ммоль) и DIPEA (0,2 мл, 1,1 ммоль), и перемешивали в течение 16 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали путем флэш-хроматографии (100-200

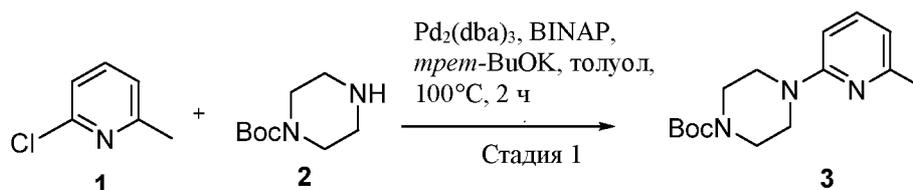
силикагель, 3 г, 5% MeOH-ДХМ) с выходом соединения 2-[3-[4-(3-метил-2-пиридил)пиперазин-1-ил]-3-оксо-пропил]-3*H*-хиназолин-4-он (50 мг, 23%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>]: δ 12.18 (s, 1H), 8.12-8.06 (m, 2H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 3.66 (уш. s, 2H), 3.59 (уш. s, 2H), 3.11 (уш. s, 2H), 2.98 (уш. s, 2H), 2.89 (s, 4H), 2.26 (s, 3H).

ЖХ-МС: *m/z*: 378,61 [M+H]<sup>+</sup>.

### 10 Пример 37 – Синтез 2-[3-[4-(6-метил-2-пиридил)пиперазин-1-ил]-3-оксо-пропил]-3*H*-хиназолин-4-она

#### Стадия 1:

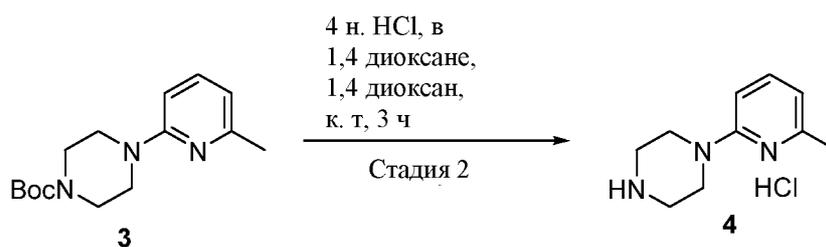


15 К перемешиваемому раствору 2-хлор-6-метил-пиридина (500 мг, 2,68 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли при комнатной температуре *tert*-бутил пиперазин-1-карбоксилат (409 мг, 3,22 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (122 мг, 0,13 ммоль), BINAP (167 мг, 0,26 ммоль), *tert*-BuOK (903 мг, 8,06 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали в течение 2 ч при 100°C (согласно ТСХ-анализу

20 исходное вещество было полностью израсходовано), разбавляли водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного желаемого соединения, которое очищали путем флэш-хроматографии (100-200 силикагель, 8 г, 30% EtOAc-гексан) с выходом *tert*-

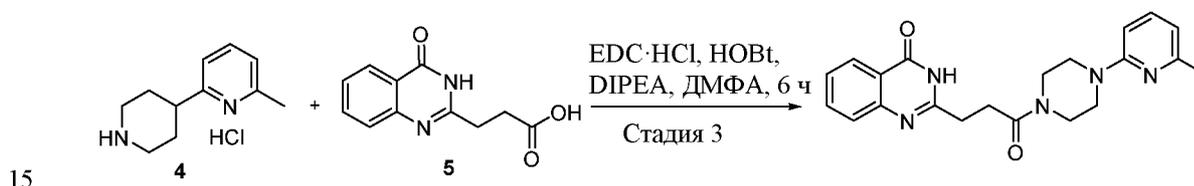
25 бутил 4-(6-метил-2-пиридил)пиперазин-1-карбоксилата (560 мг, 75%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: *m/z*: 278,59 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:**

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-(6-метил-2-пиридил)пиперазин-1-карбоксилата (560 мг, 1,80 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл),  
5 охлажденному до 0°C, добавляли в атмосфере аргона 4 н. раствор HCl в диоксане (1,8 мл, 7,22 ммоль). Температуру реакционной смеси медленно доводили до комнатной температуры, и смесь перемешивали в течение 3 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, и остаток промывали Et<sub>2</sub>O (50  
10 мл) и EtOAc (50 мл) с получением 1-(6-метил-2-пиридил)пиперазина гидрохлорида (350 мг, 98%) в виде желтоватого твердого вещества.

**ЖХ-МС:** *m/z*: 178,48 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3:**

К перемешиваемому раствору соединения **5** (100 мг, 0,45 ммоль), 1-(6-метил-2-пиридил)пиперазина гидрохлорида (81 мг, 0,45 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли EDC·HCl (131 мг, 0,68 ммоль), HOBT (92 мг, 0,68 ммоль) и DIPEA (0,16 мл, 0,91 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при  
20 комнатной температуре (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано), разбавляли холодной водой (30 мл) и перемешивали в течение 10 мин, при этом выпадало в осадок твердое вещество. Данное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали EtOAc (3 x 10 мл) и сушили под вакуумом с получением 2-[3-[4-(6-метил-2-пиридил)пиперазин-1-ил]-3-оксо-пропил]-3H-хиназолин-4-она (62 мг, 36%) в виде белого твердого вещества.  
25

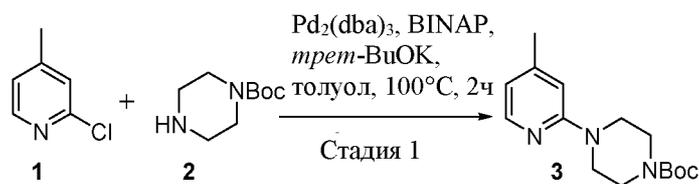
**<sup>1</sup>H ЯМР [400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>]:** δ 12.19 (s, 1H), 8.07 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Гц, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.545 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Гц, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.8

Гц, 1H), 6.53 (d,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 3.63-3.61 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 4H), 3.45-3.43 (m, 2H), 2.89 (s, 4H), 2.31 (s, 3H).

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 378,57  $[M+H]^+$ .

5 **Пример 38 – Синтез 2-[3-[4-(4-метил-2-пиридил)пиперазин-1-ил]-3-оксо-пропил]-3H-хиназолин-4-она**

**Стадия 1:**



10 К перемешиваемому раствору 2-хлор-4-метил-пиридина (200 мг, 1,07 ммоль) в ДМСО (3 мл) добавляли при комнатной температуре *tert*-бутил пиперазин-1-карбоксилат (161 мг, 1,29 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (49 мг, 0,05 ммоль), BINAP (66 мг, 0,107 ммоль) и *tert*-БуОК (360 мг, 3,22 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали в течение 2 ч при  $100^\circ\text{C}$  (согласно ТСХ-анализу  
 15 исходное вещество было полностью израсходовано), гасили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали путем флэш-хроматографии (100-200 силикагель, 10 г, 30% EtOAc-гексан) с получением *tert*-бутил 4-(4-метил-2-пиридил)пиперазин-1-  
 20 карбоксилата (240 мг, 80%) в виде желтого масла.

**Стадия 2:**

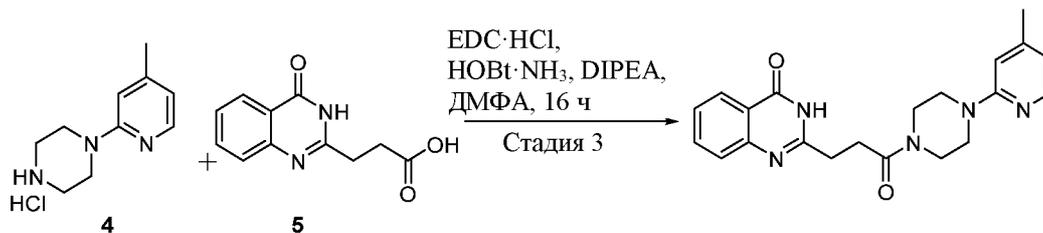


25 К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(4-метил-2-пиридил)пиперазин-1-карбоксилата (560 мг, 1,805 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл), охлажденному до  $0^\circ\text{C}$ , добавляли в атмосфере аргона 4 н. раствор HCl в диоксане (1,8 мл, 7,220 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали до комнатной

температуры и перемешивали в течение 3 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, остаток промывали Et<sub>2</sub>O (50 мл) и сушили с получением 1-(4-метил-2-пиридил)пиперазина гидрохлорида (350 мг, выход: 98%) в виде белого

5 твердого вещества.

### Стадия 3:



К перемешиваемому раствору 1-(4-метил-2-пиридил)пиперазина гидрохлорида (100 мг, 0,564 ммоль) и 3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой

10 кислоты (135 мг, 0,677 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) добавляли при комнатной температуре EDC·HCl (161 мг, 0,84 ммоль), HOBT (114 мг, 0,84 ммоль) и DIPEA (0,2 мл, 1,1 ммоль), и перемешивали в течение 16 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь

15 гасили водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества, которое очищали путем флэш-хроматографии (100-200 силикагель, 8 г, 5% MeOH-ДХМ) с выходом

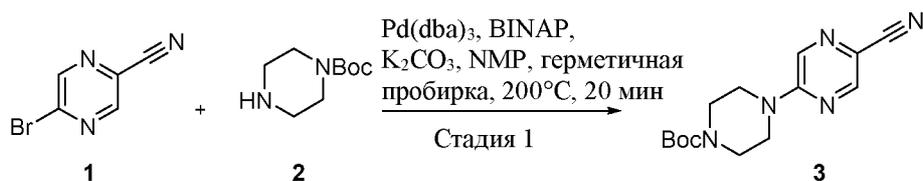
20 2-[3-[4-(4-метил-2-пиридил)пиперазин-1-ил]-3-оксо-пропил]-3*H*-хиназолин-4-она (50 мг, 23%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 12.18 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 7.99-7.97 (d, *J* = 5.2 Гц, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 8 Гц, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 5.2 Гц, 1H), 3.62-3.43 (m, 8H), 2.89 (s, 4H), 2.22 (s, 3H).

ЖХ-МС: *m/z*: 378,63 [M+H]<sup>+</sup>.

25

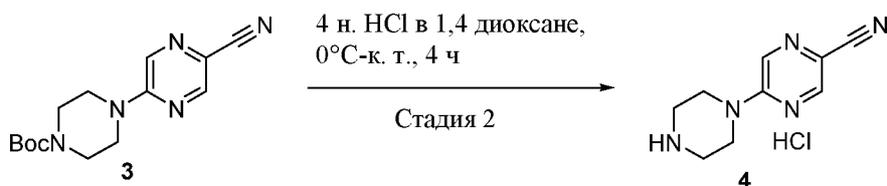
**Пример 39 – Синтез 5-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиразин-2-карбонитрила**

**Стадия 1:**

К перемешиваемому раствору 5-бромпиразин-2-карбонитрила (350 мг, 1,90 ммоль) в NMP (4 мл) добавляли при комнатной температуре *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилат (424 мг, 2,28 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (35 мг, 0,04 ммоль), X-Phos (72 мг, 0,152 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (367 мг, 2,66 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали в течение 20 мин при 200°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). После завершения реакции реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали холодной водой (2 x 20

10 мл), органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного желаемого соединения. Данное неочищенное вещество очищали путем флэш-хроматографии (100-200 силикагель, 5 г, 30% EtOAc-гексан) с получением *трет*-бутил 4-(5-цианопиразин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (320 мг, 58%) в виде белого твердого вещества.

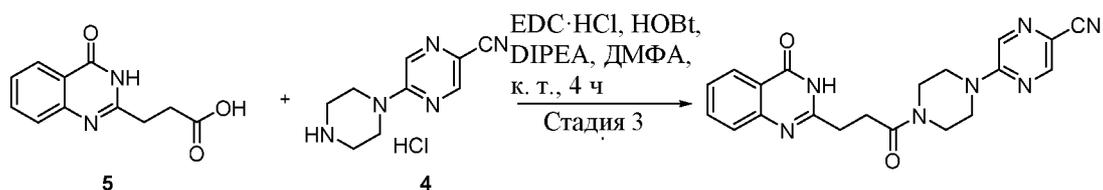
15 **ЖХ-МС:** *m/z*: 290,61 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:**

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-(5-цианопиразин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (310 мг, 1,07 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл), охлажденному до 0°C, добавляли 4 н. раствор HCl в 1,4-диоксане (1,07 мл, 4,29 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Летучие компоненты удаляли под вакуумом с

25 получением неочищенного 5-пиперазин-1-илпиразин-2-карбонитрила гидрохлорида (210 мг, количественный выход), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**ЖХ-МС:** *m/z*: 190,46 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3:**

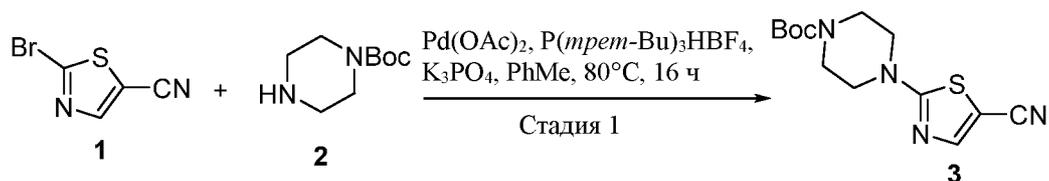
К перемешиваемому раствору 3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (200 мг, 0,917 ммоль) и 5-пиперазин-1-илпиразин-2-карбонитрила гидрохлорида (208 мг, 1,10 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли при комнатной температуре EDC·HCl (262 мг, 1,37 ммоль), HOBT (185 мг, 1,37 ммоль) и DIPEA (0,64 мл, 3,66 ммоль), и перемешивали в течение 4 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь разбавляли холодной водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 40 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного желаемого соединения, которое очищали путем флэш-хроматографии (100-200 силикагель, 5 г, 5% MeOH-ДХМ) с выходом 5-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиразин-2-карбонитрила (70 мг, 20%) в виде желтоватого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 12.19 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 1.2 Гц, 1H), 8.43 (d, *J* = 1.2 Гц, 1H), 8.07 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Гц, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.76-3.66 (m, 4H), 3.63-3.57 (m, 2H), 2.90 (s, 4H).

ЖХ-МС: *m/z*: 390,68 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 40 – Синтез 2-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]тиазол-5-карбонитрила**

25

**Стадия 1:**

Перемешиваемый раствор 2-бромтиазол-5-карбонитрила (200 мг, 1,05 ммоль), *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилата (800 мг, 4,3 ммоль), ортофосфата калия (260 мг, 1,22 ммоль), ацетата палладия (тримера) (40 мг, 0,06 ммоль), три-*трет*-бутилфосфина тетрафторбората (20 мг, 0,06 ммоль) в толуоле (4 мл), находящийся в пробирке для микроволновой печи, нагревали в атмосфере аргона СВЧ-излучением в течение 30 мин при 80°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакцию смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 20 г, 10-30% EtOAc-гексан) с выходом *трет*-бутил 4-(5-цианотиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 64%) в виде белого твердого вещества.

**ЖХ-МС (ESI+):**  $m/z$ : 295,60 [M+H]<sup>+</sup>.

15

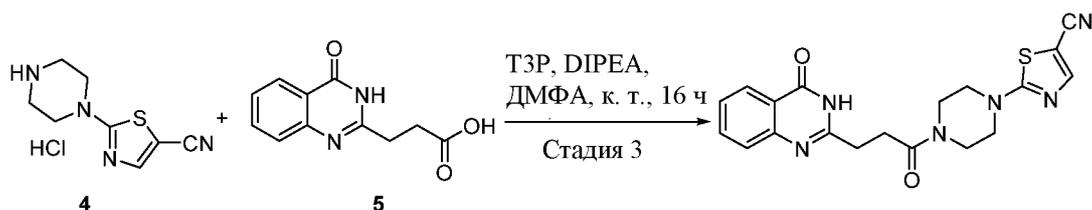
### Стадия 2:



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-(5-цианотиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (200 г, 0,680 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли при комнатной температуре 4 н. раствор HCl в диоксане (5 мл), и перемешивали в течение 4 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который промывали EtOAc (2 x 15 мл) и затем диэтиловым эфиром (15 мл) с выходом 2-пиперазин-1-илтиазол-5-карбонитрила гидрохлорида (155 мг, 98%) в виде белого твердого вещества.

25

**ЖХ-МС (ESI+):**  $m/z$ : 195,44 [M+H]<sup>+</sup>.

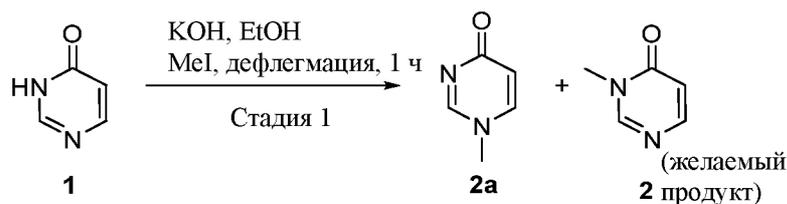
**Стадия 3:**

К перемешиваемому раствору 2-пиперазин-1-илтиазол-5-карбонитрила гидрохлорида (155 мг, 0,55 ммоль) в безводном ДМФА добавляли DIPEA (0,3 мл, 1,74 ммоль), 3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановую кислоту (120 мг, 0,67 ммоль) и 50% раствор ТЗР в EtOAc (0,53 мл, 0,82 ммоль), перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре (согласно ЖХ-МС-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь гасили ледяной водой (60 мл), экстрагировали ДХМ (2 x 50 мл), объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Данный неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 200 г, 2-5% MeOH-ДХМ) с получением 2-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]тиазол-5-карбонитрила (50 мг, 23%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 12.18 (уш. s, 1H), 8.09-8.05 (m, 2H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.2 Гц, 1H), 3.75-3.55 (m, 6H), 3.53-3.50 (m, 2H), 2.89 (s, 4H).

ЖХ-МС (ESI<sup>+</sup>): *m/z*: 395,62 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 41 – Синтез 6-[4-[3-(4-оксо-3*H*-пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила**

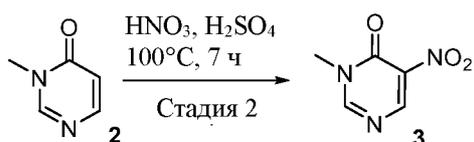
**Стадия 1:**

К перемешиваемому раствору KOH (5,82 г, 0,104 моль) в EtOH (80 мл) добавляли при комнатной температуре 1*H*-пиримидин-6-он (10 г, 0,104 моль) и

затем MeI (7,20 мл, 0,114 моль). Данную реакционную смесь подвергали дефлегмации в течение 2 ч (согласно ТСХ-анализу оставалось 10-15% непрореагировавшего исходного вещества). Добавляли дополнительное количество MeI (1,5 г, 0,01 моль), смесь подвергали дефлегмации в течение 1 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано), и температуру реакционной смеси медленно доводили до комнатной температуры. Затем реакционную смесь фильтровали, промывали ДХМ (100 мл), и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 200 г, 2-5% MeOH-ДХМ) с выходом 3-метилпиримидин-4-она (4,5 г, 39%) в виде желтоватого твердого вещества.

**ЖХ-МС (ESI+):**  $m/z$ : 111,30 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 2:

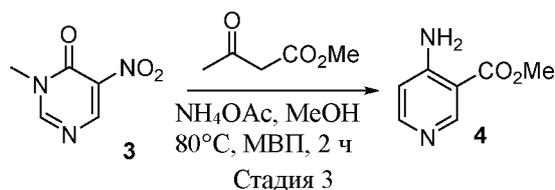


15

К серной кислоте (50 мл), охлажденной до 10°C, добавляли 3-метилпиримидин-4-он (5,5 г, 50,00 моль) и затем дымящуюся азотную кислоту (6,6 мл, 157,15 моль). Температуру реакционной смеси медленно доводили до комнатной температуры, смесь нагревали в течение 4 ч при 100°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано), реакционную смесь снова охлаждали до комнатной температуры и выливали на дробленый лед (500 г), затем медленно добавляли 50%-й водный раствор гидроксида натрия до pH = 5. Реакционную смесь экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (3 x 250 мл), объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного желаемого соединения, которое перекристаллизовывали из EtOH (15 мл) с выходом 3-метил-5-нитро-пиримидин-4-она (2 г, 26%) в виде желтого твердого вещества.

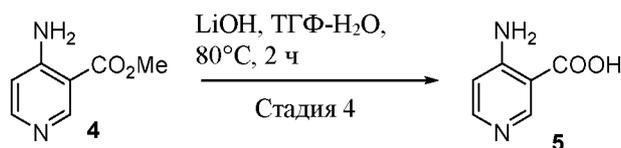
25

**ЖХ-МС (ESI+):**  $m/z$ : 156,36 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3:**

В пробирку для микроволновой печи (СЕМ) добавляли 3-метил-5-нитро-  
 пиридин-4-он (300 мг, 1,94 ммоль), метил ацетоацетат (2,7 г, 23,27 ммоль),  
 5 ацетат аммония (1,79 г, 23,22 ммоль) и MeOH (8,0 мл), и нагревали с  
 использованием СВЧ-излучения в течение 2 ч при 80°C (согласно ТСХ-анализу  
 исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакцию смесь  
 концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного  
 продукта, который очищали путем колоночной хроматографии (100-200  
 10 силикагель, 40 г, 5-10% MeOH-ДХМ) с выходом метил 4-аминопиридин-3-  
 карбоксилата; получали 6 партий данной реакционной смеси (300 мг в каждой),  
 полученное неочищенное вещество после выделения объединяли и очищали с  
 выходом метил 4-аминопиридин-3-карбоксилата (900 мг, 51%) в виде желтого  
 твердого вещества.

15 **ЖХ-МС (ESI+):**  $m/z$ : 153,43 [M+H]<sup>+</sup>.

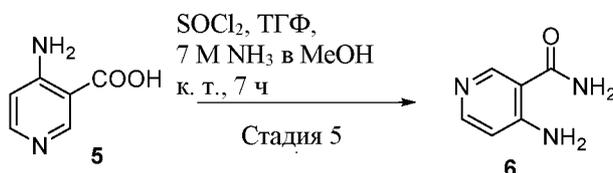
**Стадия 4:**

К перемешиваемому раствору метил 4-аминопиридин-3-карбоксилата (2 г,  
 20 13,15 ммоль) в смеси EtOH-вода (120 мл, 1:1) добавляли при комнатной  
 температуре LiOH·H<sub>2</sub>O (1,21 г, 28,80 ммоль), и нагревали в течение 2 ч при 80°C  
 (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано).  
 Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении с получением  
 неочищенного желаемого соединения, которое растворяли в воде (30 мл),  
 25 промывали EtOAc (2 x 25 мл) для удаления неполярных примесей. Водный слой  
 подкисляли до pH = 1 путем добавления 1 н. HCl и экстрагировали EtOAc (2 x 10  
 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном  
 давлении с получением в остатке неочищенного вещества, которое

кристаллизовали в MeOH (20 мл) с выходом 4-аминопиридин-3-карбоновой кислоты (1 г, 55%) в виде желтоватого твердого вещества.

**ЖХ-МС (ESI+):**  $m/z$ : 139,31 [M+H]<sup>+</sup>.

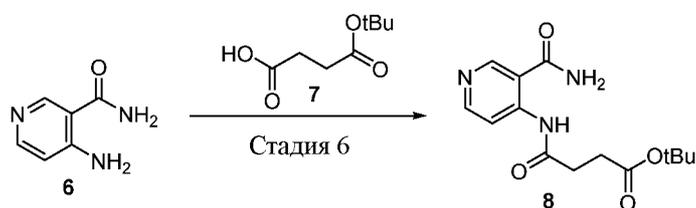
### 5 Стадия 5:



К перемешиваемому раствору 4-аминопиридин-3-карбоновой кислоты (3 г, 0,013 моль) в ТГФ (50 мл) добавляли при комнатной температуре SOCl<sub>2</sub> (3,6 мл, 0,045 моль) и каталитическое количество ДМФА (30 мкл), и перемешивали в течение 3 ч в атмосфере аргона (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растворяли в ТГФ (30 мл), охлаждали до 0°C, и добавляли 7 н. NH<sub>3</sub>-метанол (22 мл). Затем реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч, осадок отфильтровывали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного желаемого соединения, которое очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 60 г, 10% MeOH-10% NH<sub>4</sub>OH-ДХМ) с выходом 4-аминопиридин-3-карбоксамида (475 мг, 27%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**ЖХ-МС (ESI+):**  $m/z$ : 138,33 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 6:



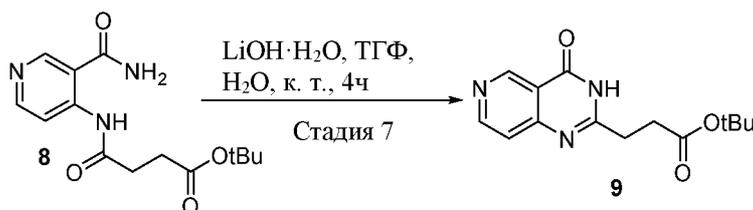
К перемешиваемому раствору 4-аминопиридин-3-карбоксамида (500 мг, 3,65 ммоль), 4-*tert*-бутоксид-4-оксо-бутановой кислоты (762 мг, 4,38 ммоль), TEA (1 мл, 7,29 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли при комнатной температуре 50%-й раствор ТЗР в EtOAc (3,5 мл, 5,5 ммоль), и перемешивали в течение 12 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано).

Затем реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 35 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 20 г, 10% MeOH-10% NH<sub>4</sub>OH-ДХМ) с выходом *tert*-бутил 4-[(3-карбамоил-4-пиридил)амино]-4-оксо-бутаноата (500 мг, 47%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [400 МГц, CDCl<sub>3</sub>]: δ 11.74 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 5.2 Гц, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.2 Гц, 1H), 7.11 (уш. s, 1H), 5.83 (уш. s, 1H), 2.75-2.70 (m, 2H), 2.68-2.63 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

**ЖХ-МС (ESI+):** *m/z*: 316,59 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### Стадия 7:



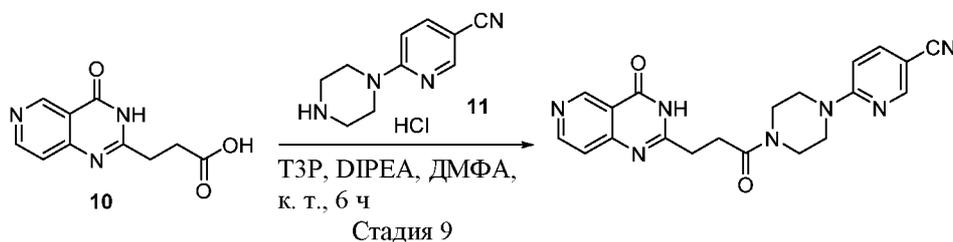
К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-[(3-карбамоил-4-пиридил)амино]-4-оксо-бутаноата (900 мг, 3,071 ммоль) в ТГФ (31 мл) добавляли при 0°C воду (0,9 мл), LiOH·H<sub>2</sub>O (645 мг, 15,35 ммоль). Температуру реакционной смеси медленно довели до комнатной температуры, смесь перемешивали в течение 2 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано) и экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (30 мл) сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который промывали пентаном (2 x 15 мл) с выходом *tert*-бутил 3-(4-оксо-3*H*-пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-ил)пропаноата (700 мг, 83%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

**ЖХ-МС (ESI+):** *m/z*: 276,48 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 8:**

К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 3-(4-оксо-3*H*-пиридо[4,3-  
d]пиримидин-2-ил)пропаноата (700 мг, 2,545 ммоль) в ДХМ (26 мл) добавляли  
5 при комнатной температуре ТФУ (5,7 мл, 74,50 ммоль), и перемешивали в  
течение 4 ч (согласно ЖХ-МС-анализу исходное вещество было полностью  
израсходовано). Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, остаток  
подвергали дистилляции с толуолом (20 мл) с получением неочищенного  
продукта, который растирали с пек. т.: 4ч (– x 20 мл) с выходом 3-(4-оксо-3*H*-  
10 пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-ил)пропановой кислоты (351 мг, 63%) в виде бледно-  
желтого твердого вещества.

**ЖХ-МС (ESI+):**  $m/z$ : 220,42 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 9:**

15

К перемешиваемому раствору 3-(4-оксо-3*H*-пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-  
ил)пропановой кислоты (250 мг, 1,141 ммоль), 6-пиперазин-1-илпиримидин-3-  
карбонитрила гидрохлорида (256 мг, 1,361 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) добавляли  
DIPEA (0,4 мл, 2,325 ммоль) и 50%-й раствор ТЗР в EtOAc (0,75 мл, 1,711 ммоль).  
20 Данную реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной  
температуре (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью  
израсходовано). Затем реакционную смесь гасили водой (25 мл), экстрагировали  
ДХМ (3 x 30 мл), объединенные органические экстракты промывали солевым  
раствором (10 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель частично выпаривали при  
25 пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали  
путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 10 г, 10% MeOH-5%  
NH<sub>4</sub>OH-ДХМ) с выходом 6-[4-[3-(4-оксо-3*H*-пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-

ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (45 мг, 10%) в виде желтоватого твердого вещества.

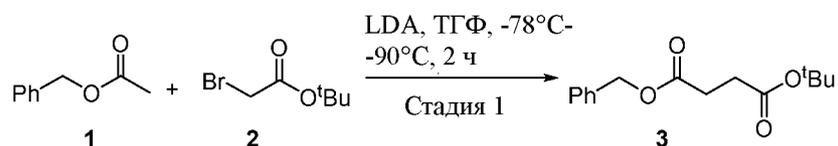
<sup>1</sup>H ЯМР [400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>]: δ 12.57 (уш. s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.74 (d, J = 5.6 Гц, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.88 (dd, J = 8.8, 2.0 Гц, 1H), 7.45 (d, J = 5.6 Гц, 1H), 6.94 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.64 (t, J = 4.8 Гц, 4H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.31 (s, 4H).

ЖХ-МС (ESI+): m/z: 390,63 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 42 – Синтез 6-[4-[3-(4-оксо-3H-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-

ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила

##### Стадия 1:



Раствор DIPEA (4,16 мл, 29,3 ммоль) в сухом ТГФ (60 мл) охлаждали до -78°C в бане сухой лед-ацетон. Добавляли по каплям при -78°C *n*-BuLi в гексанах (1,6 М, 18,3 мл, 29,3 ммоль), и перемешивали в течение 30 мин. В реакционную колбу добавляли по каплям бензилацетат (3,8 мл, 26,6 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл), поддерживая температуру ниже -78°C. После завершения добавления колбу переносили в баню сухой лед-Et<sub>2</sub>O, и реакционную смесь перемешивали до тех пор, пока температура не опускалась ниже -90°C. К полученному раствору добавляли по каплям *tert*-бутил 2-бромацетат (5,9 мл, 40,0 ммоль) в ТГФ (30 мл), и перемешивали в течение 1 ч при -90°C. Затем реакционную смесь гасили путем медленного добавления воды (100 мл), нагревали до комнатной температуры и экстрагировали Et<sub>2</sub>O (2 x 150 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества, которое очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 60 г, 5% EtOAc-гексан) с выходом бензил *tert*-бутил бутандиоата (2,3 г, 27%) в виде бледно-желтого масла.

ЖХ-МС: m/z: 287,6 [M+Na]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:**

К перемешиваемому раствору бензил *трет*-бутил бутандиоата (2,3 г, 8,71 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл) добавляли 10% Pd-C (0,23 г), и перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (баллон) в течение 16 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю (Celite) и промывали CHCl<sub>3</sub> (100 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом, полученный неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 30 г, 35% EtOAc-гексан) с выходом 4-*трет*-бутоксид-4-оксо-бутановой кислоты (0,8 г, 52%) в виде бесцветного масла.

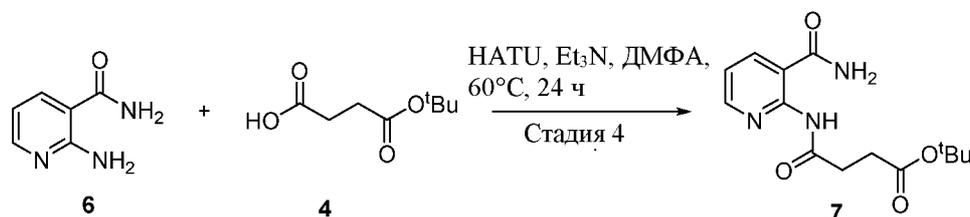
<sup>1</sup>H ЯМР [400 МГц, CDCl<sub>3</sub>]: δ 2.65-2.61 (m, 2H), 2.56-2.52 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

15 **Стадия 3:**

К перемешиваемому раствору 2-аминопиридин-3-карбоновой кислоты (0,9 г, 6,52 ммоль) в ТГФ (15 мл), добавляли EDC·HCl (1,86 г, 9,78 ммоль), HOBT·NH<sub>3</sub> (1,46 г, 9,78 ммоль) и DIPEA (4,67 мл, 26,08 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано), разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 75 мл). Объединенные органические экстракты промывали холодной водой (2 x 40 мл), солевым раствором (40 мл), отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества, которое очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 20 г, 60% EtOAc-гексан) с выходом 2-аминопиридин-3-карбоксамид (0,4 г, 45%) в виде белого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 138,3  $[M+H]^+$ .

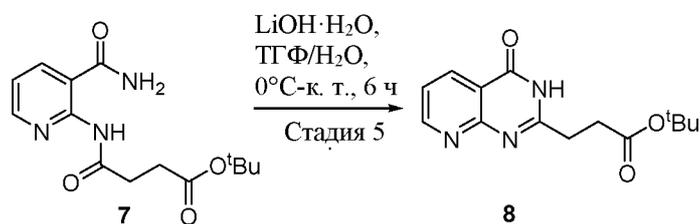
**Стадия 4:**



5 К перемешиваемому раствору 2-аминопиридин-3-карбоксамид (0,35 г, 2,55 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли при комнатной температуре 4-*трет*-бутоксид-4-оксо-бутановую кислоту (0,66 г, 3,83 ммоль), NATU (1,45 г, 3,83 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0,7 мл, 5,04 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при 60°C (согласно ТСХ-анализу исходное  
10 вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали холодной водой (2 x 30 мл), солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением в  
15 остатке неочищенного вещества, которое очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 10 г, 2% MeOH-ДХМ) с выходом *трет*-бутил 4-[(3-карбамоил-2-пиридил)амино]-4-оксо-бутаноата (0,22 г, 26%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 294,6  $[M+H]^+$ .

20 **Стадия 5:**

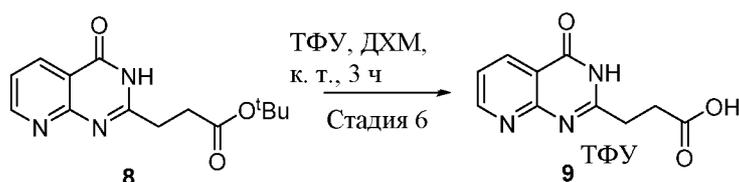


К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-[(3-карбамоил-2-пиридил)амино]-4-оксо-бутаноата (0,22 г, 0,75 ммоль) в смеси ТГФ (8 мл) и воды (0,3 мл) при 0°C добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (0,16 г, 3,88 ммоль). Температуру  
25 реакционной смеси доводили до комнатной температуры, смесь перемешивали в течение 6 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью

израсходовано), разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 75 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 3-(4-оксо-3*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)пропаноата (140 мг, 63%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 276,4 [M+H]<sup>+</sup>.

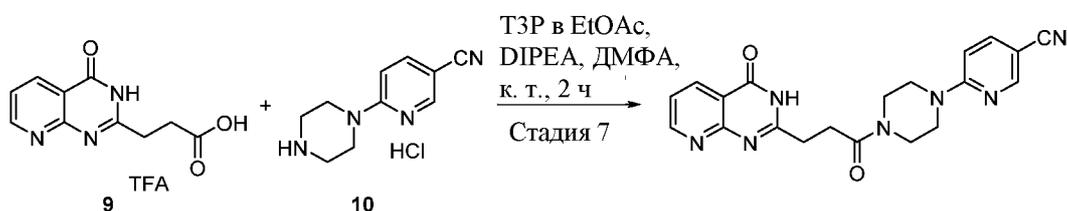
#### Стадия 6:



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 3-(4-оксо-3*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)пропаноата (0,14 г, 0,50 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли при комнатной температуре ТФУ (1,1 мл, 15,0 ммоль), и перемешивали в течение 3 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(4-оксо-3*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)пропановой кислоты в виде соли трифторуксусной кислоты (0,14 г, 75%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки, в виде бледно-желтой жидкости.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 220,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 7:



К перемешиваемому раствору 3-(4-оксо-3*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)пропановой кислоты в виде соли трифторуксусной кислоты (0,087 г, 0,39 ммоль) и 6-пиперазин-1-илпиридин-3-карбонитрила гидрохлорида (0,133 г, 0,59 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли при комнатной температуре DIPEA (0,14 мл, 0,79 ммоль) и 50%-й раствор ТЗР в EtOAc (0,5 мл, 0,78 ммоль), и перемешивали в течение 2 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью

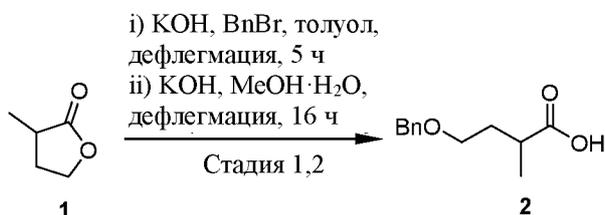
израсходовано). Затем реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного продукта (150 мг, 54% согласно ЖХ-МС), который подвергали  
 5 препаративной очистке с выходом 6-[4-[3-(4-оксо-3*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (29 мг, 18%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 12.49 (уш. s, 1H), 8.86 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Гц, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.4 Гц, 1H), 8.45 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Гц, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Гц,  
 10 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Гц, 1H), 6.94 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 3.83-3.77 (m, 2H), 3.69-3.62 (m, 4H), 3.58-3.53 (m, 2H), 2.93 (s, 4H).

ЖХ-МС: *m/z*: 390,67 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 43 – Синтез 6-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)бутаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила**  
 15

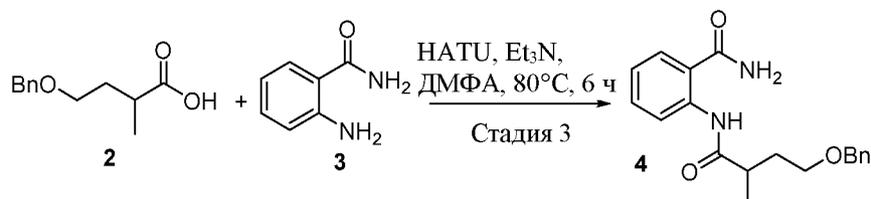
**Стадия 1:**



Порошкообразный KOH (6,0 г, 0,10 моль) добавляли к раствору 3-метилтетрагидрофуран-2-она (2,0 г, 0,02 моль) и бензилбромид (14,0 г, 0,08 моль) в толуоле (36 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 110°C, и толуол удаляли под вакуумом с получением в остатке неочищенного вещества, которое растворяли в MeOH (40 мл). К полученному раствору добавляли KOH (2,0 г, 0,035 моль) и воду (20 мл), и данную  
 25 реакционную смесь подвергали дефлегмации в течение 16 ч. Температуру реакционной смеси доводили до комнатной температуры, смесь промывали Et<sub>2</sub>O (2 x 50 мл), водный слой подкисляли до pH = 2-3 концентрированной HCl, и смесь экстрагировали ДХМ (3 x 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 4-бензилокси-2-метил-бутановой кислоты (3,4 г, 81%) в виде бледно-желтого масла.  
 30

$^1\text{H}$  ЯМР [400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ]:  $\delta$  7.37-7.26 (m, 5H), 4.53-4.50 (m, 2H), 3.54 (t,  $J$  = 6.4 Гц, 2H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.21 (d,  $J$  = 7.2 Гц, 3H).

### 5 Стадия 2:

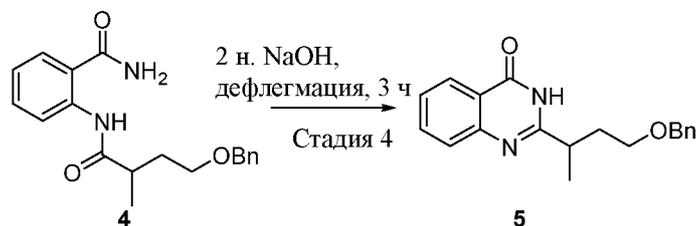


К перемешиваемому раствору 2-аминобензамида (0,3 г, 2,20 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли при комнатной температуре 4-бензилокси-2-метил-бутановую кислоту (0,59 г, 2,83 ммоль), HATU (1,25 г, 3,28 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,61 мл, 4,35 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при  $80^\circ\text{C}$  (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали холодной водой (2 x 30 мл), солевым раствором (30 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества, которое очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 20 г, 30%  $\text{EtOAc}$ -гексаны) с выходом 2-[(4-бензилокси-2-метил-бутаноил)амино]бензамида (0,63 г, 79%) в виде бесцветной жидкости.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 327,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20

### Стадия 3:



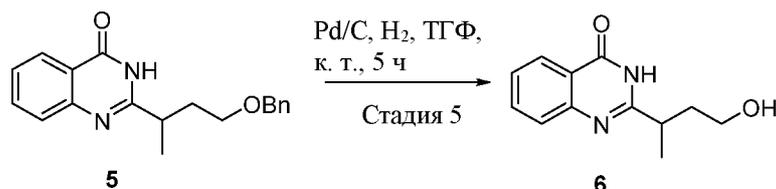
2-[(4-Бензилокси-2-метил-бутаноил)амино]бензамид (0,63 г, 1,93 ммоль) в 2 н. водном растворе  $\text{NaOH}$  (12 мл) перемешивали в течение 3 ч при  $100^\circ\text{C}$  (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , подкисляли до  $\text{pH} = 3-4$  2 н. водным раствором  $\text{HCl}$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3 x 50 мл). Объединенные органические

25

экстракты промывали солевым раствором (30 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(3-бензилокси-1-метил-пропил)-3*H*-хиназолин-4-она (450 мг, 67%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

5 **ЖХ-МС:**  $m/z$ : 309,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

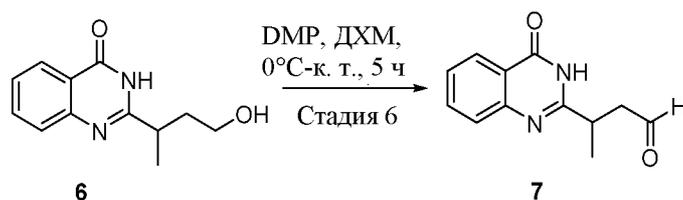
#### Стадия 4:



К перемешиваемому раствору 2-(3-бензилокси-1-метил-пропил)-3*H*-  
 10 хиназолин-4-она (0,55 г, 1,78 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли в качестве катализатора 10% Pd-C (50%-я влажность, 1,0 г), и перемешивали в атмосфере  $\text{H}_2$  (баллон) в течение 5 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю (Celite) и промывали ТГФ (30 мл). Фильтрат концентрировали  
 15 под вакуумом с получением 2-(3-гидрокси-1-метил-пропил)-3*H*-хиназолин-4-она (0,3 г, 78%) в виде желтоватого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 219,49  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадия 5:



20

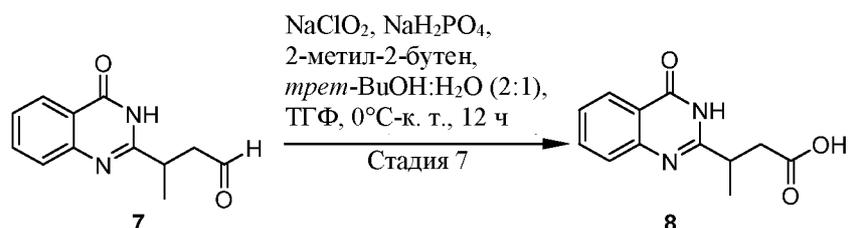
К перемешиваемому раствору 2-(3-гидрокси-1-метил-пропил)-3*H*-  
 хиназолин-4-она (0,40 г, 1,83 ммоль) в ДХМ (25 мл), охлажденному до  $0^\circ\text{C}$ , добавляли периодиан Десса-Мартина (0,85 г, 2,00 ммоль). Данную реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение  
 25 5 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2 x 30 мл). Объединенные органические экстракты

промывали солевым раствором (25 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под вакуумом с получением в остатке неочищенного вещества, которое очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 силикагель, 10 г, 15%  $\text{EtOAc}$ -гексан) с выходом 3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)бутанала (220 мг, 56%) в

5 виде белого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 217,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Стадия 6:



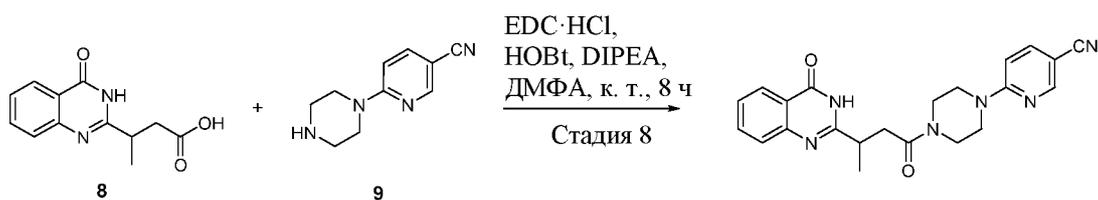
10 К перемешиваемому раствору 3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)бутанала (0,20 г, 0,92 ммоль) в ТГФ (10 мл), при 5°C, добавляли *трет*-БуОН (5 мл), воду (1,5 мл) и 2-метил-2-бутен (0,51 г, 7,28 ммоль) и затем  $\text{NaClO}_2$  (0,25 г, 2,77 ммоль) и  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0,43 г, 2,75 ммоль). Температуру реакционной смеси медленно

15 доводили до комнатной температуры, смесь перемешивали в течение 12 ч, разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2 x 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под вакуумом с получением в остатке неочищенного

20 вещества, которое очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 10 г, 10%  $\text{MeOH}$ -ДХМ) с выходом 3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)бутановой кислоты (150 мг, 52%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 233,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Стадия 7:



25

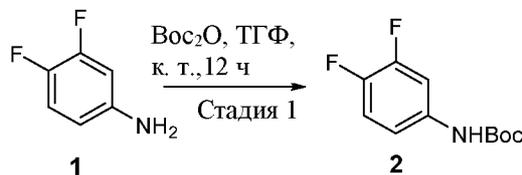
К перемешиваемому раствору 3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)бутановой кислоты (0,15 г, 0,64 ммоль) и 6-пиперазин-1-илпиридин-3-карбонитрила (0,15 г, 0,71 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли в атмосфере аргона EDC·HCl (0,18 г, 0,96 ммоль), HOBT (0,13 г, 0,96 ммоль) и DIPEA (0,34 мл, 1,93 ммоль), и перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, и остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали холодной водой (2 x 25 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества (100 мг, 71% ЖХ-МС), которое подвергали препаративной очистке с выходом 6-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)бутаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (28 мг, 9%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 12.19 (уш. s, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.4 Гц, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 6.92 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 3.76-3.66 (m, 4H), 3.62-3.51 (m, 4H), 3.25-3.08 (m, 2H), 2.64-2.59 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 7.2 Гц, 3H).

ЖХ-МС: *m/z*: 403,7 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 44 – Синтез 6-[(3*S*)-4-[3-(5,6-дифтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]-3-метил-пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила

##### Стадия 1:



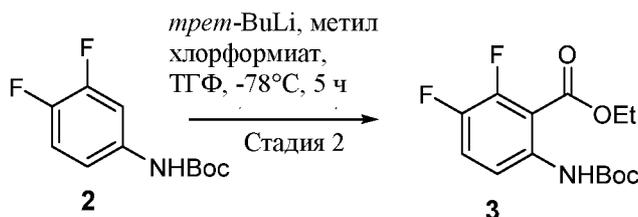
К 3,4-дифторанилину (5,5 г, 25,2 ммоль) в сухом ТГФ (45 мл) добавляли ди-*трет*-бутил дикарбонат (3,0 г, 23,2 ммоль), и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, и остаток промывали гексанами (15 мл). Полученное белое твердое вещество сушили в условиях глубокого вакуума с

выходом *tert*-бутил *N*-(3,4-дифторфенил)карбамата (5 г, 93%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**$^1\text{H}$  ЯМР [400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ]:**  $\delta$  7.45-7.40 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.45 (уш. s, 1H), 1.51 (s, 9H).

5 **ЖХ-МС:**  $m/z$ : 174,4 [ $\text{M}+\text{H}-56$ ] $^+$ .

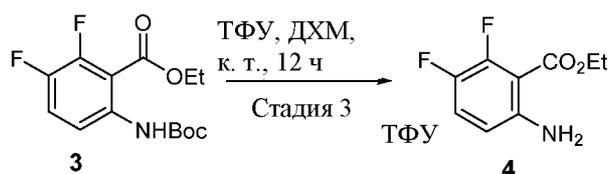
### Стадия 2:



К перемешиваемому раствору *tert*-бутил *N*-(3,4-дифторфенил)карбамата  
 10 (1 г, 4,36 ммоль) в ТГФ (30 мл), при  $-78^\circ\text{C}$ , добавляли по каплям *tert*-BuLi (7,54  
 мл, 9,82 ммоль), и перемешивали в течение 3 ч. Этил хлорформиат (0,48 г, 5,1  
 ммоль) медленно добавляли к реакционной смеси при  $-78^\circ\text{C}$ , и перемешивали в  
 течение 1 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью  
 израсходовано). Температуру реакционной смеси доводили до  $0^\circ\text{C}$ , смесь  
 15 обрабатывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (24 мл) в  
 течение 10 мин, затем нагревали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc  
 (100 мл) и водой (50 мл). Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали EtOAc (2  
 x 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором  
 (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном  
 20 давлении с получением в остатке неочищенного вещества, которое очищали  
 путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 20 г, 2% EtOAc-гексан) с  
 выходом этил 6-(*tert*-бутоксикарбониламино)-2,3-дифтор-бензоата (0,5 г, 38%)  
 в виде белого твердого вещества.

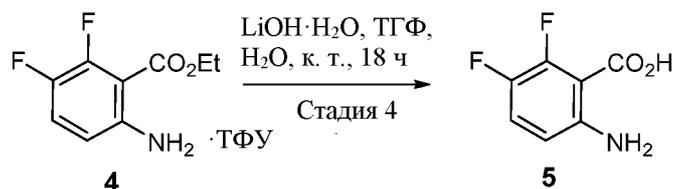
**$^1\text{H}$  ЯМР [400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ]:**  $\delta$  9.44 (уш. s, 1H), 8.11-8.08 (m, 1H), 7.30-7.23  
 25 (m, 1H), 4.45 (q,  $J = 6.8$  Гц, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.41 (t,  $J = 7.2$  Гц, 3H).

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 202,4 [ $\text{M}+\text{H}-100$ ] $^+$ .

**Стадия 3:**

К перемешиваемому раствору этил 6-(*tert*-бутоксикарбониламино)-2,3-дифтор-бензоата (0,5 г, 1,66 ммоль) в ДХМ (14 мл) добавляли по каплям при комнатной температуре ТФУ (2,27 мл), и перемешивали в течение 12 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением этил 6-амино-2,3-дифтор-бензоата (0,43 г, 89%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

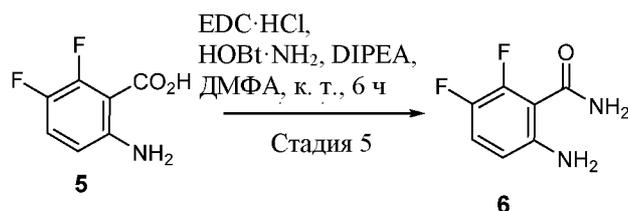
ЖХ-МС:  $m/z$ : 202,3  $[M+H]^+$ .

**Стадия 4:**

К перемешиваемому раствору этил 6-амино-2,3-дифтор-бензоата (0,43 г, 1,44 ммоль) в смеси ТГФ:Н<sub>2</sub>О (2:1, 15 мл) добавляли LiOH·Н<sub>2</sub>О (0,46 г, 14,3 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано), подкисляли до рН = 4-5 путем добавления 1 н. НСl и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-амино-2,3-дифтор-бензойной кислоты (0,2 г, 80%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС:  $m/z$ : 174,39  $[M+H]^+$ .

25 **Стадия 5:**

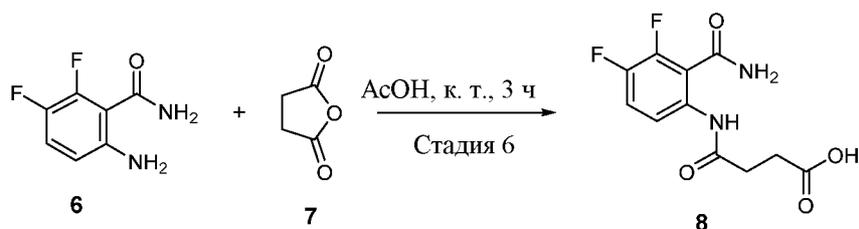


К перемешиваемому раствору 6-амино-2,3-дифтор-бензойной кислоты (0,7 г, 4,0 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли в атмосфере аргона EDC·HCl (1,15 г, 6,0 ммоль), HOBT·NH<sub>3</sub> (0,91 г, 6,0 ммоль) и DIPEA (2,17 мл, 12,0 ммоль), и перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, и остаток разбавляли холодной водой (40 мл) и EtOAc (100 мл). Органический слой отделяли, промывали холодной водой (2 x 20 мл), соевым раствором (2 x 20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества, которое очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 20 г, 25% EtOAc-гексан) с выходом 6-амино-2,3-дифтор-бензамида (0,45 г, 65%) в виде белого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 173,4 [M+H]<sup>+</sup>.

15

#### Стадия 6:



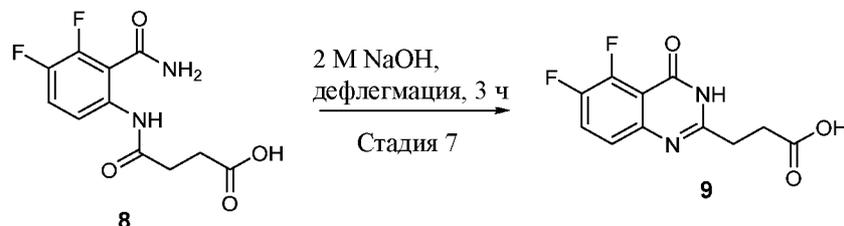
К перемешиваемому раствору 6-амино-2,3-дифтор-бензамида (0,45 г, 2,61 ммоль) в AcOH (4,5 мл), при комнатной температуре, добавляли янтарный ангидрид (0,31 г, 3,13 ммоль), и перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь вливали в охлажденную до 0°C воду (10 мл) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали водой (10 мл), холодным ацетоном (5 мл) и сушили в условиях глубокого вакуума с получением 4-(2-карбамоил-3,4-дифтор-анилино)-4-оксо-бутановой кислоты (500

25

мг, 70%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 273,5  $[M+H]^+$ .

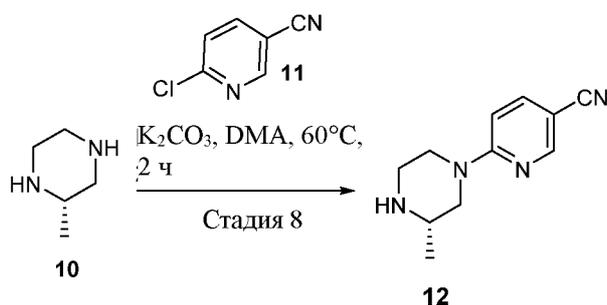
5 **Стадия 7:**



4-(2-Карбамоил-3,4-дифтор-анилино)-4-оксо-бутановую кислоту (0,50 г, 1,83 ммоль) в 2 н. водном растворе NaOH (5 мл) перемешивали в течение 3 ч при 100°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и подкисляли до pH = 3-4 2 н. водным раствором HCl, при этом выпадало в осадок белое твердое вещество. Данную суспензию перемешивали в течение 30 мин при 0°C, фильтровали, промывали водой (10 мл), холодным ацетоном (2 мл) и сушили в условиях глубокого вакуума с получением 3-(5,6-дифтор-4-оксо-3H-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (300 мг, 65%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 255,46  $[M+H]^+$ .

**Стадия 8:**



20

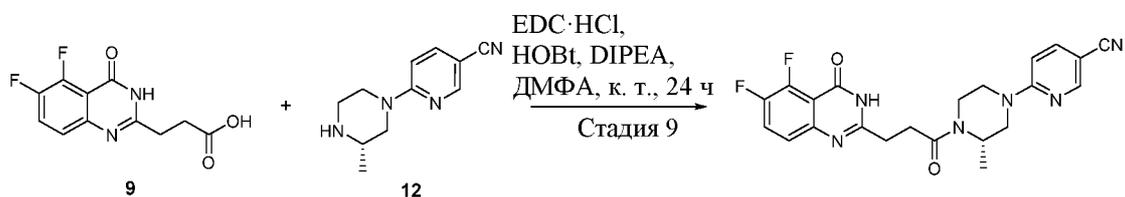
К перемешиваемому раствору (2S)-2-метилпиперазина (0,30 г, 2,1 ммоль) в DMA (6 мл) добавляли 6-хлорпиридин-3-карбонитрил (0,29 г, 2,3 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Полученную реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 2 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь разбавляли холодной водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл).

25

Объединенные органические экстракты промывали холодной водой (20 мл) и соевым раствором (2 x 20 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества, которое очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 10 г, 10% MeOH-ДХМ) с выходом 6-[(3*S*)-3-метилпиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (0,29 г, 67%) в виде желтоватого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 203,4 [M+H]<sup>+</sup>.

### 10 Стадия 9:



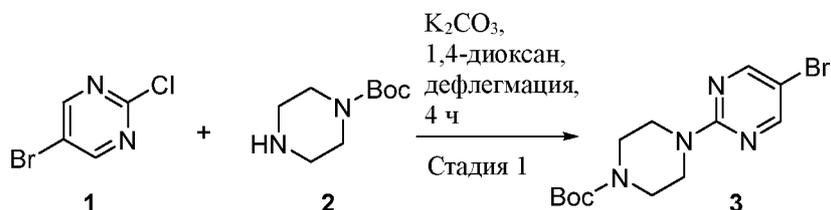
К перемешиваемому раствору 3-(5,6-дифтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (0,25 г, 1,0 ммоль) и 6-[(3*S*)-3-метилпиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (0,19 г, 1,0 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли в атмосфере аргона EDC·HCl (0,28 г, 1,4 ммоль), HOBT (0,22 г, 1,4 ммоль) и DIPEA (0,5 мл, 2,9 ммоль), и перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, и остаток разбавляли ледяной водой (30 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли, промывали ледяной водой (2 x 15 мл), соевым раствором (2 x 15 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества (200 мг, 47% согласно ЖХ-МС), которое подвергали препаративной очистке с получением 6-[(3*S*)-4-[3-(5,6-дифтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]-3-метил-пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (40 мг, 9%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [400 МГц, CDCl<sub>3</sub>]: δ 12.33 (уш. s, 1H), 8.48 (d,  $J = 2.4$  Гц, 1H), 7.86 (dd,  $J = 9.2, 2.4$  Гц, 1H), 7.84-7.76 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 4.55-4.34 (m, 1H), 4.30-3.86 (m, 3H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.23-3.15 (m, 1H), 3.05-2.94 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 4H), 1.20-0.98 (m, 3H).

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 439,7 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 45 – Синтез 2-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиримидин-5-карбонитрила**

**Стадия 1:**



5

К раствору 5-бром-2-хлор-пиримидина (0,5 г, 2,58 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли при комнатной температуре *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилат (0,722 г, 3,88 ммоль) и  $K_2CO_3$  (0,713 г, 5,17 ммоль). Данную реакционную смесь подвергали дефлегмации в течение 4 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Температуру реакционной смеси доводили до комнатной температуры, смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2 x 40 мл), солевым раствором (1 x 40 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток дополнительно очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 15 г, 10% EtOAc-гексан) с выходом *трет*-бутил 4-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,7 г, 78%) в виде белого твердого вещества.

10

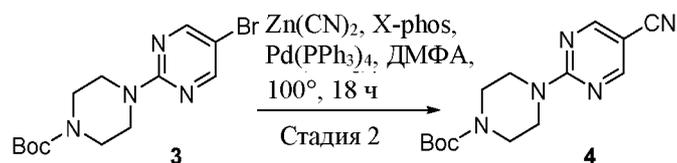
15

$^1H$  ЯМР [400 МГц,  $CDCl_3$ ]:  $\delta$  8.29 (s, 2H), 3.75 (t,  $J = 4.8$  Гц, 4H), 3.47 (t,  $J = 5.2$  Гц, 4H), 1.47 (s, 9H).

20

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 287,44  $[M-tBu]^+$ .

**Стадия 2:**



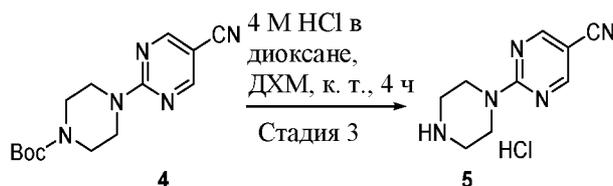
25

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 1,46 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли при комнатной температуре  $Zn(CN)_2$  (513 мг, 4,37 ммоль) и X-phos (84 мг, 0,15 ммоль). Данную реакционную смесь дегазировали с использованием

газообразного аргона в течение 20 мин, затем добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (168 мг, 0,15 ммоль), и нагревали в течение 18 ч при 100°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Температуру реакционной смеси медленно доводили до комнатной температуры, смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2 x 40 мл), солевым раствором (1 x 40 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Данное неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 12 г, 10% EtOAc-гексан) с получением *трет*-бутил 4-(5-цианопиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 71%) в виде белого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 290,49 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 3:



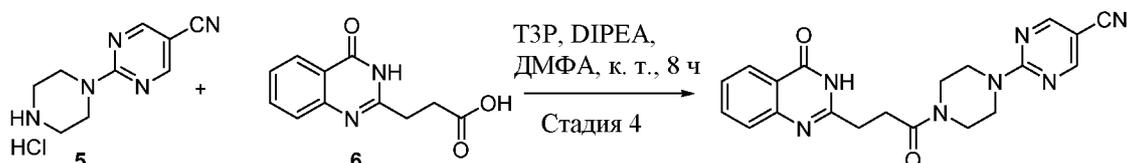
15

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-(5-цианопиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 0,5 ммоль) в ДХМ (5 мл), при 0°C, добавляли 4 н. раствор HCl в диоксане (5 мл). Данную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества, которое промывали Et<sub>2</sub>O (5 мл) и сушили под вакуумом с выходом 2-пиперазин-1-илпиримидин-5-карбонитрила гидрохлорида (200 мг, 80%) в виде белого твердого вещества.

25

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 190,46 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 4:



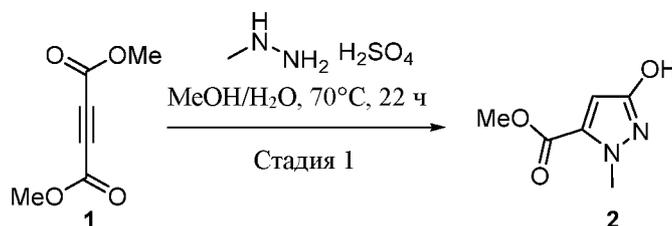
К перемешиваемому раствору 2-пиперазин-1-илпиримидин-5-карбонитрила гидрохлорида (130 мг, 0,69 ммоль) и 3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (100 мг, 0,46 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли при комнатной температуре DIPEA (0,3 мл, 1,38 ммоль) и ТЗР (291 мг, 0,92 ммоль), и перемешивали в течение 8 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали холодной водой (3 x 20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Данный неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 10 г, 5% MeOH-ДХМ) с получением 2-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиримидин-5-карбонитрила (30 мг, 16%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 12.20 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 8.06 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Гц, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 3.93 (t, *J* = 4.4 Гц, 2H), 3.81 (t, *J* = 4.4 Гц, 2H), 3.66 (t, *J* = 4.8 Гц, 2H), 3.57 (t, *J* = 5.6 Гц, 2H), 2.90 (s, 4H).

ЖХ-МС: *m/z*: 390,67 [M+H]<sup>+</sup>.

## 20 Пример 46 – Синтез 2-метил-5-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиразол-3-карбонитрила

### Стадия 1:

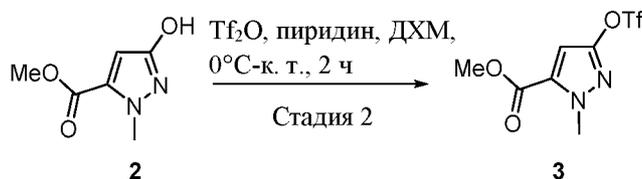


К раствору диметил бут-2-индиоата (8 г, 0,05 ммоль) в MeOH (80 мл), H<sub>2</sub>O (40 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (17,3 мл, 0,12 моль), и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляли метилгидразина сульфат (8,92 г, 61,9 ммоль), и данную реакционную смесь перемешивали в течение 22 ч при 70°C. Полученный раствор выдерживали в течение ночи при комнатной температуре, и образовавшееся твердое вещество собирали путем фильтрования, сушили в

условиях глубокого вакуума с выходом метил 5-гидрокси-2-метил-пиразол-3-карбоксилата (3,5 г, 40%) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 157,3  $[M+H]^+$ .

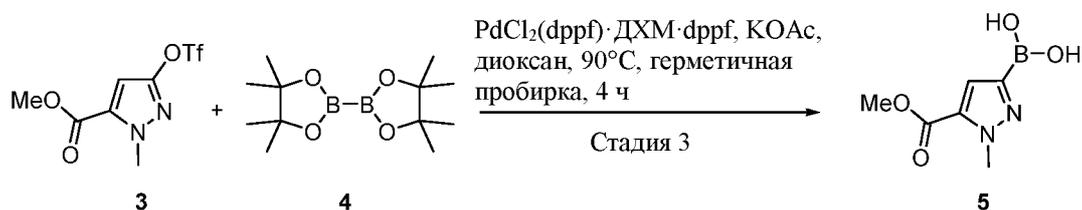
### 5 Стадия 2:



К перемешиваемому раствору метил 5-гидрокси-2-метил-пиразол-3-карбоксилата (0,3 г, 1,92 ммоль) в ДХМ (30 мл), при 0°C, добавляли по каплям пиридин (0,18 г, 2,30 ммоль) и затем Tf<sub>2</sub>O (0,59 г, 2,11 ммоль). Данную реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь медленно разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (25 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением метил 2-метил-5-(трифторметилсульфонилокси)пиразол-3-карбоксилата (580 мг, 93%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 289,4  $[M+H]^+$ .

### 20 Стадия 3:

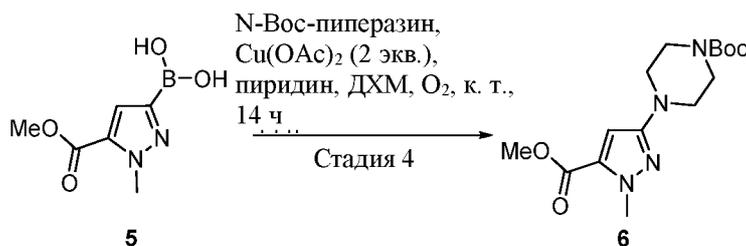


В герметично закрываемую пробирку вносили метил 2-метил-5-(трифторметилсульфонилокси)пиразол-3-карбоксилат, (1,7 г, 5,90 ммоль), бис(пинаколато)дибор (1,64 г, 6,48 ммоль), KOAc (1,73 г, 17,6 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл), и данную смесь дегазировали в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 15 мин. Добавляли dppf (0,15 г, 0,29 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,24 г, 0,29 ммоль), и смесь снова дегазировали в атмосфере N<sub>2</sub> дополнительно в течение 10 мин

Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 90°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано), разбавляли толуолом (30 мл), водой (20 мл) и фильтровали через подушку диатомовой земли (Celite)<sup>®</sup>. Подушку диатомовой земли (Celite) промывали толуолом (50 мл), объединенные органические слои, полученные в результате промывания, отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества, которое растирали с пентаном (70 мл) и фильтровали. Пентановый слой концентрировали при пониженном давлении с получением (5-метоксикарбонил-1-метил-пиразол-3-ил)бороновой кислоты (1 г, 92%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

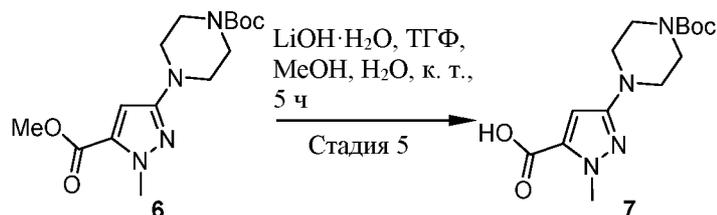
**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 185,5 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 4:



К перемешиваемому раствору (5-метоксикарбонил-1-метил-пиразол-3-ил)бороновой кислоты (1,05 г, 5,64 ммоль) и *N*-Вос-пиперазина (0,8 г, 4,34 ммоль) в ДХМ (20 мл), при комнатной температуре, добавляли пиридин (1,03 г, 13,03 ммоль), молекулярные сита 4 Å и Cu(OAc)<sub>2</sub> (1,57 г, 8,67 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в атмосфере O<sub>2</sub> (баллон под давлением) в течение 14 ч при комнатной температуре (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества (чистота 41%), которое очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 30 г, 15% EtOAc-гексан) с выходом *трет*-бутил 4-(5-метоксикарбонил-1-метил-пиразол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,43 г, 60% согласно ЖХ-МС) в виде белого твердого вещества.

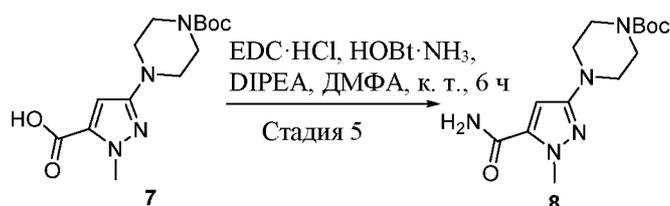
**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 325,7 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5:**

К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-(5-метоксикарбонил-1-метил-  
 5 пиразол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,43 г, 1,32 ммоль) в смеси  
 ТГФ:МеОН:Н<sub>2</sub>О (1:1:1, 15 мл) добавляли при комнатной температуре LiOH·Н<sub>2</sub>О  
 (0,27 г, 6,63 ммоль), и перемешивали в течение 5 ч (согласно ТСХ-анализу  
 исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакцию смесь  
 подкисляли до pH = 4-5 путем добавления 1 н. HCl и экстрагировали EtOAc (2 x  
 10 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором  
 (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном  
 давлении с получением 5-(4-*tert*-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)-2-метил-  
 пиразол-3-карбоновой кислоты (0,24 г, 58%) в виде белого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 311,4 [M+H]<sup>+</sup>.

15

**Стадия 6:**

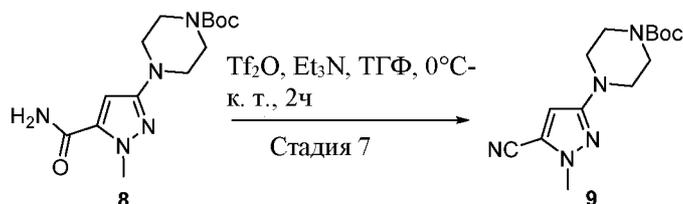
К перемешиваемому раствору 5-(4-*tert*-бутоксикарбонилпиперазин-1-  
 ил)-2-метил-пиразол-3-карбоновой кислоты (0,47 г, 1,51 ммоль) в ТГФ (20 мл)  
 20 добавляли в атмосфере аргона EDC·HCl (0,43 г, 2,27 ммоль), HOBT·NH<sub>3</sub> (0,34 г,  
 2,27 ммоль) и DIPEA (0,8 мл, 4,55 ммоль), и перемешивали в течение 6 ч при  
 комнатной температуре (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было  
 полностью израсходовано). Летучие компоненты удаляли при пониженном  
 давлении, и остаток разбавляли водой (40 мл) и EtOAc (100 мл). Органический  
 25 слой отделяли, промывали холодной водой (2 x 20 мл), солевым раствором (2 x 20  
 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с  
 получением в остатке неочищенного вещества, которое очищали путем

колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 20 г, 2,5% MeOH-ДХМ) с выходом *трет*-бутил 4-(5-карбамоил-1-метил-пиразол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,40 г, 86%) в виде белого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 310,7  $[M+H]^+$ .

5

### Стадия 7:



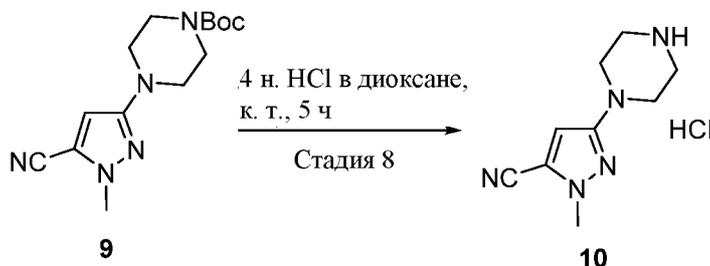
К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-(5-карбамоил-1-метил-пиразол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,17 г, 0,55 ммоль) в ТГФ (5,0 мл), охлажденному до  $0^\circ\text{C}$ , добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,19 мл, 1,37 ммоль) и затем  $\text{Tf}_2\text{O}$  (0,27 мл, 1,90 ммоль). Температуру реакционной смеси медленно доводили до комнатной температуры, и смесь перемешивали в течение 1 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2 x 25 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 4-(5-циано-1-метил-пиразол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,11 г, 68%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

15

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 292,5  $[M+H-100]^+$ .

20

### Стадия 8:



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-(5-циано-1-метил-пиразол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,11 г, 0,37 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл), охлажденному до  $0^\circ\text{C}$ , добавляли 4 н. раствор  $\text{HCl}$  в диоксане (3 мл). Температуру реакционной смеси доводили до комнатной температуры, смесь перемешивали в

25

течение 5 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано), концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества, которое промывали Et<sub>2</sub>O (5 мл) и сушили в условиях глубокого вакуума с выходом 2-метил-5-пиперазин-1-ил-пиразол-3-карбонитрила гидрохлорида (70 мг, 73%) в виде белого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 192,5 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 9:



К перемешиваемому раствору 2-метил-5-пиперазин-1-ил-пиразол-3-карбонитрила гидрохлорида (0,06 г, 0,28 ммоль) и 3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (0,075 г, 0,34 ммоль) в ДМФА (2 мл), при комнатной температуре, добавляли 50%-й ТЗР в EtOAc (0,36 мл, 0,57 ммоль) и DIPEA (0,1 мл, 0,57 ммоль), и перемешивали в течение 4 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь концентрировали в условиях глубокого вакуума с получением в остатке неочищенного вещества, которое разбавляли смесью 5% MeOH-ДХМ (75 мл) и промывали холодной водой (2 x 10 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением в остатке неочищенного вещества (110 мг, 37% согласно ЖХ-МС), которое подвергли препаративной очистке с выходом 2-метил-5-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиразол-3-карбонитрила (22 мг, 16%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 12.15 (уш. s, 1H), 8.07 (d,  $J = 6.8, 1.2$  Гц, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 7.44 (t,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.61 (t,  $J = 4.8$  Гц, 2H), 3.54 (t,  $J = 5.2$  Гц, 2H), 3.18 (t,  $J = 6.4$  Гц, 2H), 3.06 (t,  $J = 4.8$  Гц, 2H), 2.87 (s, 4H).

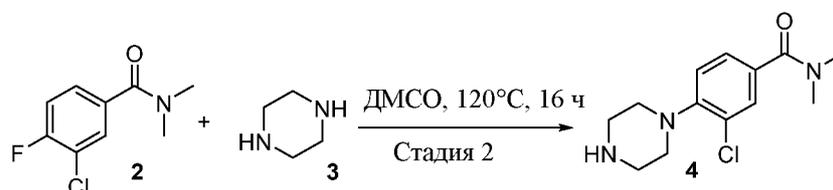
**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 392,7 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 47 – Синтез 3-хлор-*N,N*-диметил-4-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]бензамида**

**Стадия 1:**

К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-фтор-бензойной кислоты (0,5 г, 2,87 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли при комнатной температуре Me<sub>2</sub>NH (0,3 мл, 5,74 ммоль, 1 М в ТГФ) и CDI (0,7 г, 4,31 ммоль), и перемешивали в течение 5 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь гасили водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, полученный остаток промывали Et<sub>2</sub>O и сушили с выходом 3-хлор-4-фтор-*N,N*-диметил-бензамида (450 мг, 78%) в виде белого твердого вещества.

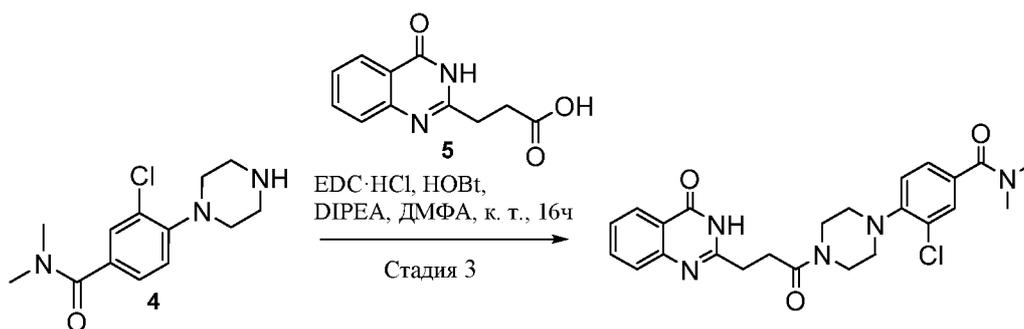
**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 202,40 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Стадия 2:**

Раствор 3-хлор-4-фтор-*N,N*-диметил-бензамида (0,4 г, 1,99 ммоль) и пиперазина (0,8 г, 9,38 ммоль) в ДМСО (5 мл) перемешивали в атмосфере аргона в течение 16 ч при 120°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь гасили водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток промывали Et<sub>2</sub>O (10 мл) с выходом 3-хлор-*N,N*-диметил-4-пиперазин-1-ил-бензамида (550 мг, 65%) в виде желтоватого твердого вещества.

25 **ЖХ-МС:**  $m/z$ : 268,56 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 3:



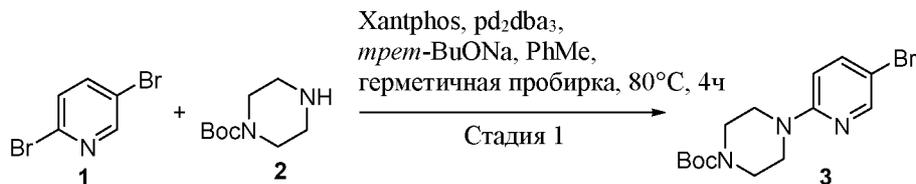
К перемешиваемому раствору 3-хлор-*N,N*-диметил-4-пиперазин-1-ил-бензамида (150 мг, 0,55 ммоль) и 3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (122 мг, 0,55 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) добавляли при комнатной температуре EDC·HCl (160 мг, 0,83 ммоль), HOBT (113 мг, 0,83 ммоль) и DIPEA (0,2 мл, 1,16 ммоль), и перемешивали в течение 16 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакцию смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали путем флэш-хроматографии (100-200 силикагель, 5 г, 5% MeOH-ДХМ) с выходом 3-хлор-*N,N*-диметил-4-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]бензамида (80 мг, 43%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР [400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]: δ 12.20 (s, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8, 1.2 Гц, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 8 Гц, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.36 (dd, *J* = 8.4, 2 Гц, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 3.70 (уш. s, 2H), 3.61 (уш. s, 2H), 3.05 (уш. s, 2H), 2.94 (s, 8H), 2.89 (s, 4H).

ЖХ-МС: *m/z*: 468,73 [M+H]<sup>+</sup>.

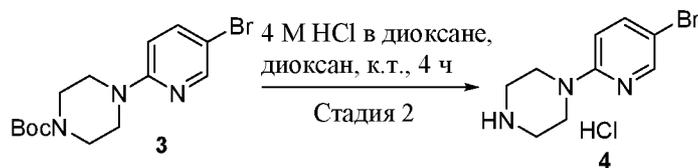
20

**Пример 48 – Синтез *N*-метил-6-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбоксамидина гидрохлорида**

**Стадия 1:**

Перемешиваемый раствор 2,5-дибромпиридина (2 г, 10,7 ммоль), натрия *трет*-бутилата (1,6 г, 16,6 ммоль), xantphos (400 мг, 0,7 ммоль) и толуола (100 мл) в герметично закрываемой пробирке продували аргоном в течение 5 мин. К данной реакционной смеси добавляли *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилат (3,4 г, 14,30 ммоль) и затем Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (200 мг, 0,21 ммоль), и нагревали в течение 4 ч при 80°C (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл), водой (100 мл), фильтровали через подушку диатомовой земли (Celite) и промывали EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 50 г, 10-20% EtOAc-гексаны) с выходом *трет*-бутил 4-(5-бром-2-пиридил)пиперазин-1-карбоксилата (3 г, 82%) в виде желтого твердого вещества.

**ЖХ-МС (ESI+):** *m/z*: 342,57 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:**

20

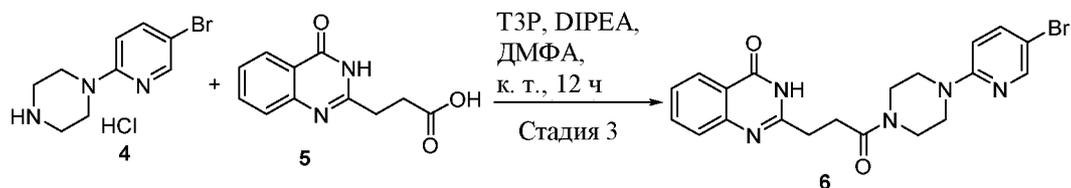
К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-(5-бром-2-пиридил)пиперазин-1-карбоксилата (3 г, 8,77 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли при комнатной температуре 4 н. раствор HCl в диоксане (10 мл), и перемешивали в течение 4 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). К реакционной смеси добавляли EtOAc (50 мл), перемешивали в течение 30 мин, твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали диэтиловым эфиром (20 мл) и сушили при пониженном давлении с

25

получением 1-(5-бром-2-пиридил)пиперазина гидрохлорида (2,1 г, 93%) в виде желтоватого твердого вещества.

**ЖХ-МС (ESI+):**  $m/z$ : 242,43 [M+H]<sup>+</sup>.

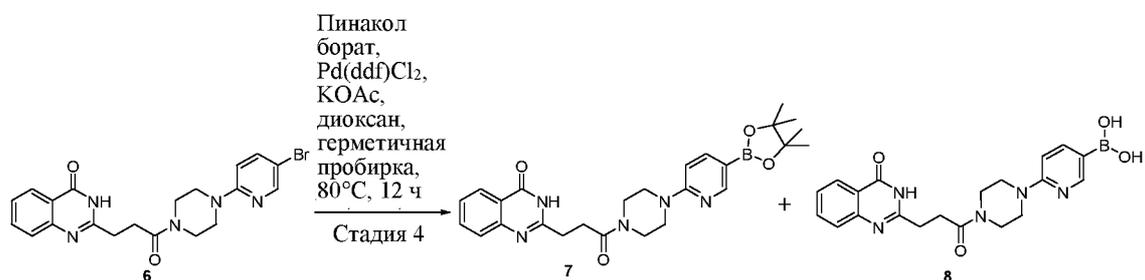
### 5 Стадия 3:



К перемешиваемому раствору 1-(5-бром-2-пиридил)пиперазина гидрохлорида (2,1 г, 8,12 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли при комнатной температуре DIPEA (3,8 мл, 22,01 ммоль), 3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановую кислоту (1,6 г, 7,34 ммоль) и затем 50%-й раствор ТЗР в EtOAc (7 мл, 11,00 ммоль), и перемешивали в течение 12 ч (согласно ЖХ-МС-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь гасили ледяной водой (200 мл), перемешивали в течение 2 ч, полученное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали водой (50 мл), ацетоном (20 мл) и сушили под вакуумом с выходом 2-[3-[4-(5-бром-2-пиридил)пиперазин-1-ил]-3-оксо-пропил]-3*H*-хиназолин-4-она (1,6 г, 50%) в виде желтоватого твердого вещества.

**ЖХ-МС (ESI+):**  $m/z$ : 442,59 [M+H]<sup>+</sup>.

### 20 Стадия 4:

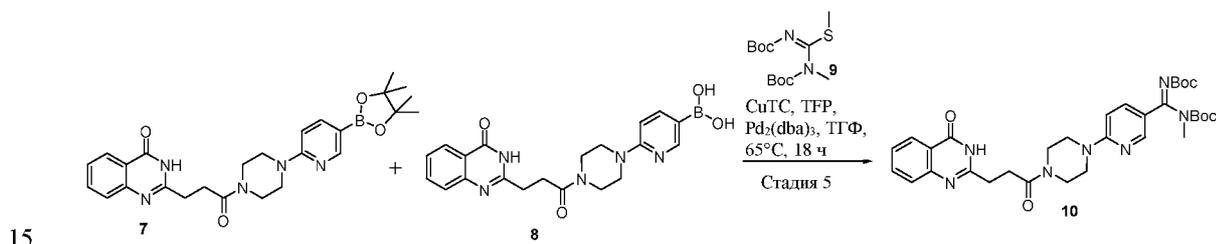


К перемешиваемому раствору 2-[3-[4-(5-бром-2-пиридил)пиперазин-1-ил]-3-оксо-пропил]-3*H*-хиназолин-4-она (1,6 г, 3,62 ммоль) в диоксане (30 мл), находящемся в герметично закрываемой пробирке, добавляли в атмосфере аргона ацетат калия (1,1 г, 11,21 ммоль) и затем бис(пинаколато)дибор (1,3 г, 5,12 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (89 мг, 0,11 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали в

течение 12 ч при 80°C (согласно ЖХ-МС-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (75 мл), фильтровали через подушку диатомовой земли (Celite)<sup>®</sup>, промывали EtOAc (2 x 50 мл); объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который промывали пентаном (2 x 10 мл) с получением смеси 2-[3-оксо-3-[4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-ил]пропил]-3*H*-хиназолин-4-она и [6-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]бороновой кислоты (1,16 г), которую использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

**ЖХ-МС (ESI+):** *m/z*: 408,69 [M+H]<sup>+</sup> (бороновая кислота).

#### Стадия 5:



К перемешиваемому раствору смеси 2-[3-оксо-3-[4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-ил]пропил]-3*H*-хиназолин-4-она и [6-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]бороновой кислоты (1,16 г), тиофен-2-карбоксилата меди (I) (1,1 г, 5,77 ммоль), три-2-фурил фосфина (140 мг, 0,60 ммоль) в ТГФ, в атмосфере аргона, добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (91 мг, 0,10 ммоль). Данную реакционную смесь продували аргоном в течение 5 мин, затем добавляли в атмосфере аргона *N,N*-бис(трет-бутоксикарбонил)-*S*-метилизотиомочевину (600 мг, 1,97 ммоль) в ТГФ (18 мл), получали мутный гомогенный раствор. Данную реакционную смесь нагревали в течение 18 ч при 65°C (согласно ЖХ-МС-анализу оставалось 16% бороновой кислоты), затем температуру реакционной смеси доводили до комнатной температуры, добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и EtOAc (30 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (25 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии

20

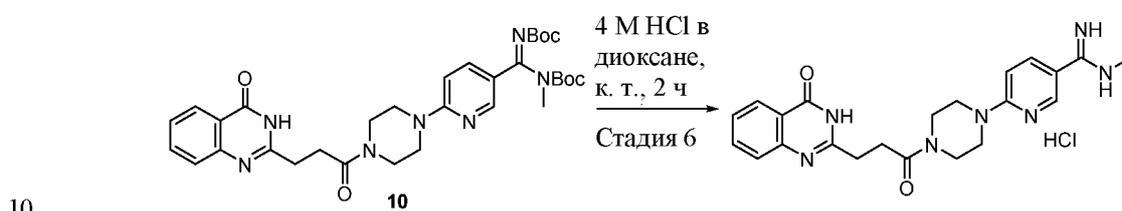
25

30

(100-200 силикагель, 100 г, 2-5% MeOH-ДХМ) с выходом *трет*-бутил *N*-[(*E*)-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-С-[6-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]карбонимидоил]-*N*-метил-карбамата (240 мг, 12% согласно ЖХ-МС), который повторно очищали путем  
5 препаративной ВЭЖХ с получением чистого соединения (13 мг) в виде белого твердого вещества.

**ЖХ-МС (ESI+):**  $m/z$ : 620,92 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 6:



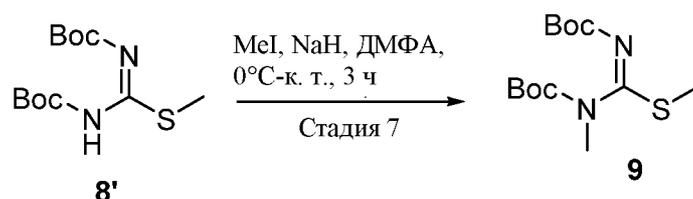
К перемешиваемому раствору *трет*-бутил *N*-[(*E*)-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-С-[6-[4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]карбонимидоил]-*N*-метил-карбамата (13 мг, 0,021 ммоль) в диоксане (0,5 мл) добавляли 4 н. раствор HCl в диоксане (0,4 мл, 1,744 ммоль), и  
15 перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре (согласно ЖХ-МС-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который промывали EtOAc (2 x 5 мл) и затем Et<sub>2</sub>O (2 x 5 мл), и затем лиофилизировали в смеси CH<sub>3</sub>CN (5 мл) и воды (5 мл) с получением *N*-метил-6-  
20 [4-[3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбоксамидина гидрохлорида (12 мг, 99%) в виде желтоватого твердого вещества.

**<sup>1</sup>H ЯМР [400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>]:**  $\delta$  8.58 (уш. s, 1H), 8.14 (d,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 7.99 (уш. s, 1H), 7.92-7.78 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.35 (уш. s, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 4.26 (уш. s, 5H), 3.81 (s, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.06 (s, 3H).

25

**ЖХ-МС (ESI+):**  $m/z$ : 420,70 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 7:



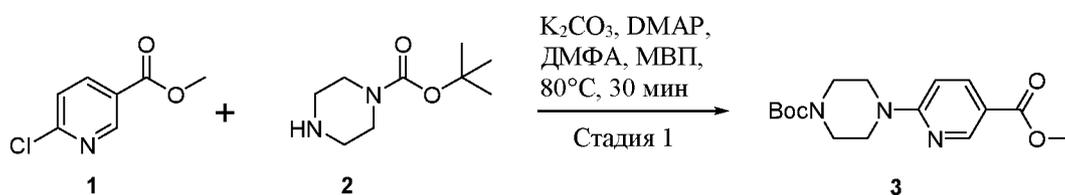
К раствору *трет*-бутил *N*-[(*трет*-бутоксикарбониламино)-метилсульфанил-метиле]н]карбамата (1 г, 3,44 ммоль) в ДМФА (20 мл), охлажденному до 0°C, добавляли порциями 60%-й гидрид натрия (276 мг, 6,916 ммоль) и затем MeI (0,32 мл, 5,162 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Затем реакционную смесь гасили ледяной водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 20 г, 5-10% EtOAc-гексаны) с выходом *трет*-бутил *N*-(*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*S*-метилсульфанил-карбонимидоил)-*N*-метил-карбамата (650 мг, 63%) в виде бесцветного масла.

**ЖХ-МС (ESI+):**  $m/z$ : 305,66 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 49 – Синтез 2-[3-[4-[5-(4,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-ил]-3-оксо-пропил]-3*H*-хиназолин-4-она**

20

## Стадия 1:



К перемешиваемому раствору метил 6-хлорпиридин-3-карбоксилата (500 мг, 2,91 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли при комнатной температуре *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилат (720 мг, 3,87 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 г, 8,74 ммоль) и DMAP (35 мг, 0,29 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали в микроволновой печи (СЕМ) в течение 30 мин при 80°C (согласно ТСХ-анализу

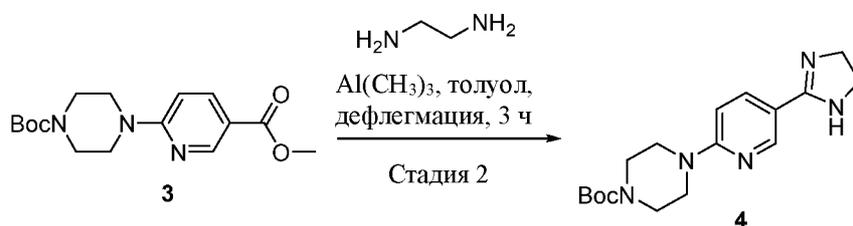
25

исходное вещество было полностью израсходовано) и разбавляли водой (20 мл), при этом выпадало в осадок твердое вещество. Данное твердое вещество собирали путем фильтрования и растворяли в EtOAc (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного желаемого соединения, которое очищали путем флэш-хроматографии (100-200 силикагель, 5 г, 30% EtOAc-гексан) с выходом *трет*-бутил 4-(5-метоксикарбонил-2-пиридил)пиперазин-1-карбоксилата (510 мг, 54%) в виде белого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 322,63 [M+H]<sup>+</sup>.

10

### Стадия 2:

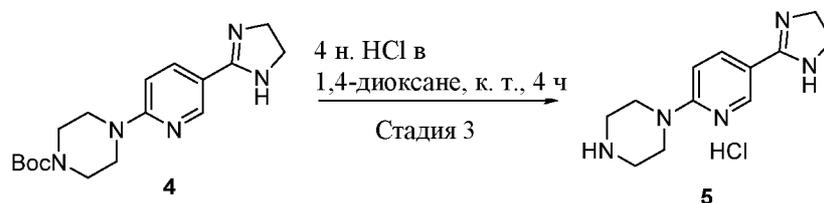


К перемешиваемому раствору триметилалюминия (1,86 мл, 3,73 ммоль, 2 М в толуоле) в толуоле (12 мл), охлажденному до 0°C, добавляли этилендиамин (0,25 мл, 3,73 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 5 мин, и добавляли при комнатной температуре *трет*-бутил 4-(5-метоксикарбонил-2-пиридил)пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 0,62 ммоль) в толуоле (4 мл). Реакционную смесь подвергали дефлегмации в течение 3 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано), температуру реакционной смеси медленно доводили до комнатной температуры, смесь гасили водой (5 мл) и растворяли в MeOH (15 мл) и ДХМ (15 мл). Затем реакционную смесь фильтровали через Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, полученный фильтрат упаривали под вакуумом с получением в остатке неочищенного вещества. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл), нагревали в течение 5 мин при 80°C, фильтровали через Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного желаемого соединения. Данный неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 4 г, 10% MeOH-80% ДХМ-10% водный NH<sub>3</sub>) с получением *трет*-бутил 4-[5-(4,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (160 мг, 78%) в виде белого твердого вещества.

30

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 332,70  $[M+H]^+$ .

**Стадия 3:**



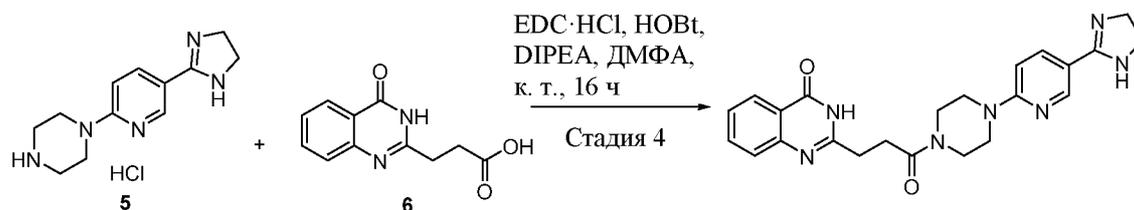
5 К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 4-[5-(4,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (160 мг, 0,48 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл), охлажденному до 0°C, добавляли 4 н. раствор HCl в 1,4-диоксане (0,48 мл, 1,93 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было

10 полностью израсходовано). Летучие компоненты выпаривали при пониженном давлении с получением 1-[5-(4,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-ил)-2-пиридил]пиперазина гидрохлорида (130 мг, 100%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**ЖХ-МС:**  $m/z$ : 232,56  $[M+H]^+$ .

15

**Стадия 4:**



К перемешиваемому раствору 3-(4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (100 мг, 0,458 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли при комнатной

20 температуре 1-[5-(4,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-ил)-2-пиридил]пиперазина гидрохлорид (127 мг, 0,55 ммоль), EDC·HCl (131 мг, 0,68 ммоль), HOBT (93 мг, 0,68 ммоль) и DIPEA (0,32 мл, 1,83 ммоль), и перемешивали в течение 16 ч (согласно ТСХ-анализу исходное вещество было полностью израсходовано). Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении с получением в остатке

25 неочищенного вещества, которое разбавляли холодной водой (30 мл), при этом выпадало в осадок твердое вещество. Данный осадок собирали путем фильтрования, сушили под вакуумом с получением неочищенного продукта (120

мг, 92% согласно ЖХ-МС), который очищали путем препаративной ВЭЖХ с выходом 2-[3-[4-[5-(4,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-ил]-3-оксо-пропил]-3*H*-хиназолин-4-она (55 мг, 28%) в виде белого твердого вещества.

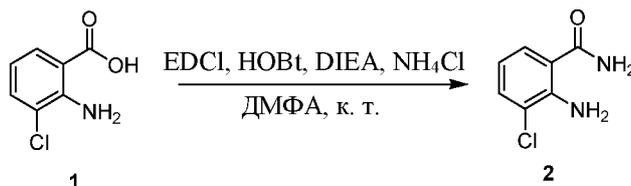
5  $^1\text{H}$  ЯМР [400 МГц, ДМСО- $d_6$ ]:  $\delta$  12.0 (s, 1H), 8.54 (d,  $J = 2.0$  Гц, 1H), 8.07 (dd,  $J = 1.6, 8.0$  Гц, 1H), 7.92 (dd,  $J = 2.4, 9.2$  Гц, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 6.87(d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 3.70-3.65 (m, 4H), 3.56 (уш. s, 8H), 2.89 (уш. s, 4H).

ЖХ-МС:  $m/z$ : 432,73[M+H] $^+$ .

10

### Пример 50 – Синтез 8-хлор-2-(3-(4-(4-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-ил)-3-оксопропил)хиназолин-4(3*H*)-она

#### Стадия 1:



15

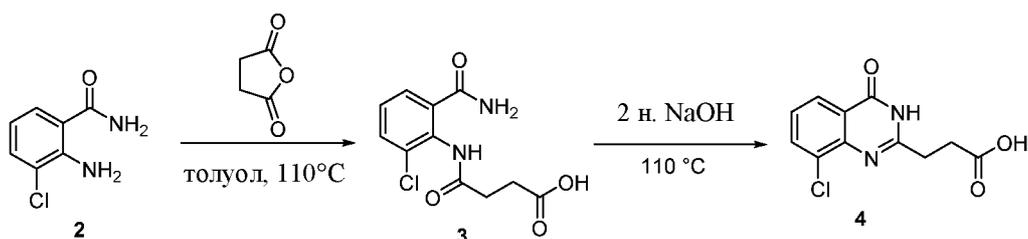
2-Амино-3-хлорбензойную кислоту (10 г, 58,3 ммоль) растворяли в ДМФА (30 мл), и затем последовательно добавляли HOBT (10,2 г, 75,8 ммоль), EDCI (13,4 г, 69,9 ммоль), хлорид аммония (12,5 г, 233 ммоль) и DIEA (40,6 мл, 233 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре.

20 Затем смесь распределяли между  $\text{H}_2\text{O}$  (200 мл) и EtOAc (200 мл), и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 150 мл). Объединенные органические экстракты промывали 50% насыщенным соевым раствором, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением желтого/белого твердого остатка. Данный твердый остаток растворяли в ДМФА

25 (10 мл). Добавление ДХМ (10 мл) приводило к образованию белого осадка, который собирали путем фильтрования. Данный процесс повторяли еще два раза с получением 2-амино-3-хлор-бензамида (5,1 г) в виде белого рыхлого твердого вещества.

ЖХ-МС:  $m/z$ : 171,1 [M+H] $^+$ .

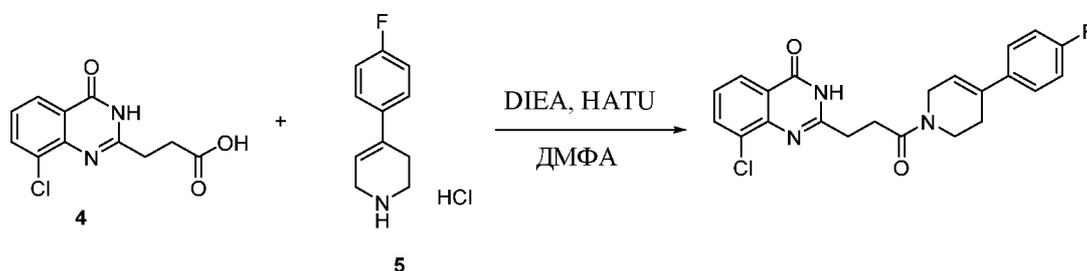
30

**Стадия 2:**

Суспензию 2-амино-3-хлор-бензамида (500 мг, 2,93 ммоль) и янтарного ангидрида (293 мг, 2,93 ммоль) в толуоле (5 мл) перемешивали при 110°C. Смесь становилась гомогенной через 1 ч. Для образования осадка потребовалось дополнительно 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. К остатку добавляли 1 н. раствор NaOH (10 мл), и полученную смесь нагревали в течение 10 мин при 110°C, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 1 н. раствор HCl, пока pH не достигал ~ 1. Образовавшийся белый осадок собирали путем фильтрования. Данное твердое вещество промывали водой (2 x 5 мл) и сушили с получением 3-(8-хлор-4-оксо-3H-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (294 мг) в виде белого твердого вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$  253,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  12.45 (s, 1H), 12.20 (уш. s, 1H), 8.04 (dd,  $J = 7.9, 1.5$  Гц, 1H), 7.92 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Гц, 1H), 7.43 (t,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 2.89 (dd,  $J = 10.6, 3.7$  Гц, 2H), 2.78 (dd,  $J = 10.6, 3.6$  Гц, 2H).

**Стадия 3:**

20

К раствору 4-(4-фторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина гидрохлорида (18,6 мг, 0,087 ммоль) и 3-(8-хлор-4-оксо-3H-хиназолин-2-ил)пропановой кислоты (20,0 мг, 0,079 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли HATU (33,1 мг, 0,087 ммоль) и затем DIEA (33,9 мкл, 0,190 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, затем разбавляли EtOAc (40 мл) и промывали

25

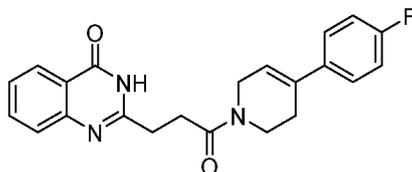
насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл), 50% насыщенным соевым раствором (3 x 5 мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле с получением неочищенного продукта (13 мг) в виде белого твердого вещества, чистота которого составляла 90% согласно ЖХ-МС и ЯМР. Данное твердое вещество растирали с  $\text{EtOAc}$  (3 мл), затем твердое вещество собирали путем декантации жидкой фазы с получением 8-хлор-2-(3-(4-(4-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-ил)-3-оксопропил)хиназолин-4(3*H*)-она (1,2 мг) в виде белого твердого вещества.

10 **ЖХ-МС:**  $m/z$  412,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  11.08 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 7.79 (d,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 7.03 (td,  $J = 8.7, 2.0$  Гц, 2H), 5.98 (d,  $J = 45.0$  Гц, 1H), 4.23 (d,  $J = 77.1$  Гц, 2H), 3.80 (dt,  $J = 100.6, 5.7$  Гц, 2H), 3.17 (dd,  $J = 13.7, 7.8$  Гц, 2H), 3.02 - 2.84 (m, 2H), 2.65 - 2.48 (m, 2H).

15

**Пример 51 – Синтез 2-(3-(4-(4-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-ил)-3-оксопропил)хиназолин-4(3*H*)-она**

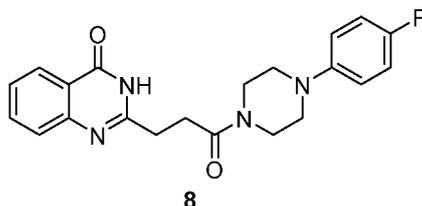


20 Данное соединение синтезировали в соответствии с методикой получения 8-хлор-2-(3-(4-(4-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-ил)-3-оксопропил)хиназолин-4(3*H*)-она (Пример 50) с использованием подходящего исходного вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$  378,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25  **$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):**  $\delta$  12.19 (s, 1H), 8.07 (d,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 7.72 (ddd,  $J = 8.5, 7.2, 1.6$  Гц, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.18 (t,  $J = 8.8$  Гц, 2H), 6.20 - 6.12 (m, 1H), 4.24 (d,  $J = 2.6$  Гц, 1H), 4.09 (d,  $J = 2.7$  Гц, 1H), 3.72 (t,  $J = 5.6$  Гц, 1H), 3.66 (t,  $J = 5.7$  Гц, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 4H), 2.58 (s, 1H), 2.42 (s, 1H).

**Пример 52 – Синтез 2-(3-(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил)-3-оксопропил)хиназолин-4(3H)-она**

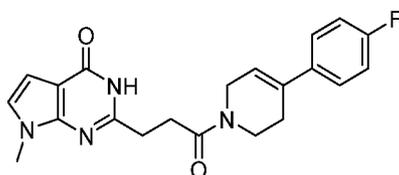


Данное соединение синтезировали в соответствии с методикой получения 8-хлор-2-(3-(4-(4-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-3-оксопропил)хиназолин-4(3H)-она (Пример 50) с использованием подходящего исходного вещества.

**ЖХ-МС:**  $m/z$  381,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  12.18 (s, 1H), 8.07 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Гц, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 7.44 (ddd,  $J = 8.1, 7.3, 1.1$  Гц, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 7.01 - 6.95 (m, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.63 - 3.54 (m, 2H), 3.15 - 3.10 (m, 2H), 3.04 - 2.98 (m, 2H), 2.89 (s, 4H).

**Пример 53 – Синтез 2-(3-(4-(4-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-3-оксопропил)-7-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она**



Данное соединение синтезировали в соответствии с методикой получения 8-хлор-2-(3-(4-(4-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-3-оксопропил)хиназолин-4(3H)-она (Пример 50) с использованием подходящего исходного вещества (2-амино-1-метил-1H-пиррол-3(2H)-карбоксамид, CAS №: 1894093-24-3).

**ЖХ-МС:**  $m/z$  381,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО):**  $\delta$  11.70 (s, 1H), 7.48 (ddd,  $J = 8.7, 5.6, 2.1$  Гц, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 6.98 (d,  $J = 3.3$  Гц, 1H), 6.37 (d,  $J = 3.3$  Гц, 1H), 6.16 (t,  $J = 3.3$  Гц, 1H), 4.23 (d,  $J = 2.5$  Гц, 1H), 4.10 (d,  $J = 2.6$  Гц, 1H), 3.71 (t,  $J = 5.6$  Гц, 1H), 3.67 (t,  $J = 5.7$  Гц, 1H), 3.61 (d,  $J = 6.5$  Гц, 3H), 2.92 - 2.80 (m, 4H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 1H).

**Пример 54. Анализ PARP человека**

Поли(АДФ-рибоза)полимераза 1 (PARP-1) и поли(АДФ-рибоза)полимераза 2 (PARP-2) - два ядерных фермента, вовлеченных во множество клеточных процессов, включая репарацию ДНК, которые играют ключевую роль в поддержании целостности ДНК и структуры хроматина. Настоящий анализ разработан для оценки потенциальной способности исследуемого вещества ингибировать активность PARP-1 или PARP-2 с использованием методики сцинтилляционного анализа сближения (SPA).

Сцинтилляционный анализ сближения (SPA) разработан для измерения активности PARP с использованием очищенного рекомбинантного фермента PARP-1 и представляет собой идеальную методику высокопроизводительного скрининга малых молекулярных ингибиторов для поиска новых лекарств. В данном случае рекомбинантный фермент PARP-1 или PARP-2 человека инкубировали с субстратной смесью (НАД,  $^3\text{H}$ -НАД и биотинилированный НАД), и [ $^3\text{H}$ ]- и биотин-меченые полимеры АДФ-рибозы иммобилизовали с использованием SPA-гранул с конъюгатом стрептавидина и пероксидазы хрена. При отсутствии ингибирования фермента получали 100%-й сигнал. Ингибиторы идентифицировали по ослаблению сигнала, вызываемому уменьшением PARP-1- или PARP-2-опосредованного образования полимеров поли-(АДФ-рибоза).

Химические вещества и реагенты, использованные в данном анализе, перечислены ниже с указанием их номера по каталогу и источника.

Порядковый №	Материалы и Реагенты	Поставщик	Номер по каталогу
1	рекомбинантный фермент PARP-1 человека (высокая удельная активность)	Trevigen	4668-500-01
2	фермент rh-PARP-2, 10 мкг/пробирку	BPS Bioscience	80502
3	96-луночный микропланшет, белый, FB	Corning	3600 или CLS3600-100EA
4	96-луночный микропланшет, полипропилен, прозрачный	Corning	3365 или P070

5	Активированная ДНК тимуса теленка	Amersham Biosciences	27-4575
6	Никотинамидадениндинуклеотид	Sigma	N1511-250MG
7	Биотинилированный НАД (6-биотин-17-НАД)	Trevigen	4670-500-01
8	[Аденин-2,8-3Н]-НАД, 250 мкКи/пробирку	Perkin Elmer	NET443H250UC
9	Стрептавидин-SPA-гранулы	Perkin Elmer	RPNQ 0007
10	DL-дитиотрейтол	Sigma	43815-1G
11	Trizma <sup>®</sup> основание	Sigma	T6791-100G
12	Магния хлорид	Sigma	449172-10G
13	Спермин	Sigma	85590-5G
14	Калия хлорид	Sigma	746436-500G
15	Заменитель NONIDET <sup>®</sup> P-40	Amresco	M158
16	Диметилсульфоксид, реагент, ≥99,9%	ACS-Sigma	472301-500 мл
17	4-Амино-1,8-нафталимид (4-ANI)	Alfa Aesar	J64358
18	TOPSEAL-A 96	Perkin Elmer	6005185
19	Пипетки	Eppendorf	

Примечание: все химические вещества взвешивали с использованием весов, обеспечивающих точность 0,01 мг.

*Измерительные приборы:* Perkin Elmer; TopCount NXT

5 *Реагенты и буферные препараты*

Буфер А 4Х:

Трис рН 8: 100 мМ; MgCl<sub>2</sub>: 4 мМ; спермин: 4 мМ; KCl: 200 мМ; заменитель Nonidet P-40: 0,04%.

10 Смесь А для анализа (в расчете на одну лунку)

- Буфер А 4Х: 12,5 мкл
- DTT 100 мМ: 0,5 мкл
- фермент PARP-1: 1 единица/лунку, объем зависит от удельной активности конкретной партии

- фермент PARP-2: 30 нг/лунку, объем зависит от удельной активности конкретной партии
- H<sub>2</sub>O: до 35 мкл

- 5 Смесь В для анализа (в расчете на одну лунку)
- [Аденин-2,8-3H]-НАД 100 мкКи/мл: 1 мкл (0,1 мкКи/лунку)
  - <sup>3</sup>H-НАД 100 мкКи/мл: 2 мкл (0,2 мкКи/лунку)
  - НАД 1,5 мМ: 0,05 мкл
  - Биотинилированный НАД 2501.iM: 0,03 мкл
- 10
- Активированная ДНК тимуса телят: 50 мкг
  - H<sub>2</sub>O: до 10 мкл

#### Смесь С для анализа

- Стрептавидин-SPA-гранулы: 2,5 мг/мл в 200 мМ ЭДТА pH 8,0 (для анализа PARP-1)
  - Стрептавидин-SPA-гранулы: 2,5 мг/мл dH<sub>2</sub>O (для анализа PARP-2)
- 15

#### Методика анализа

10 мМ раствор контрольного соединения, 4-амино-1,8-нафталимида (4-ANI), получали с использованием 100% ДМСО. 10 мМ раствор 4-ANI разбавляли до концентрации 2 мМ и затем разбавляли до концентрации 200 мкМ с использованием 100% ДМСО. Выполняли последовательные 3-кратные разбавления 200 мкМ раствора 4-ANI в 100% ДМСО с получением десяти концентраций. 5 мкл каждой из проб, полученных в результате последовательных разбавлений, переносили в 95 мкл воды с получением 10-кратных (10X) конечных концентраций, используемых для анализа. Наибольшая концентрация 4-ANI в данном анализе составляла 1 мкМ.

25

Полученный ранее 2 мМ раствор 4-ANI разбавляли водой до концентрации 100 мкМ. По 5 мкл данного 100 мкМ раствора 4-ANI добавляли в лунки с отрицательным контролем ("NC"). Конечная концентрация 4-ANI в "NC"-лунках составляла 10 мкМ. "NC"-лунки определяли как лунки, дающие самый низкий сигнал.

30

10 мМ раствор исследуемого соединения получали с использованием 100% ДМСО. Данный 10 мМ раствор разбавляли до 200-кратной (200X) желаемой конечной концентрации, используемой для анализа. Выполняли последовательные 3-кратные разбавления 200X-раствора соединения в 100% ДМСО с получением десяти концентраций.

Планшет для предварительного разбавления: 5 мкл каждой из проб, полученных в результате последовательных разбавлений, переносили в лунки полипропиленового планшета, содержащие 95 мкл воды, с получением 10-кратных (10X) конечных концентраций, используемых для анализа.

#### Проведение реакции с участием PARP: планшет для анализа

Пробы объемом 5 мкл из микропланшета для предварительного разбавления переносили в лунки 96-луночного белого микропланшета (Corning 3600). Добавляли по 35 мкл/лунку смеси А для анализа, и инкубировали в течение 5 мин при комнатной температуре. Для инициации реакции добавляли по 10 мкл/лунку смеси В для анализа. Планшет для анализа инкубировали в течение 3 ч при комнатной температуре.

#### Регистрация сигналов, считываемых с планшета для анализа

Добавляли по 50 мкл/лунку смеси С для анализа. Планшет герметично закрывали с использованием TOPSEAL-A 96. Планшет для анализа инкубировали в течение 15 мин с легким покачиванием. Планшет для анализа считывали на счетчике TopCount с использованием протокола, оптимизированного для трития и PVT-SPA-гранул.

#### Условия анализа

• TRIS pH 8:	25 мМ
• MgCl <sub>2</sub> :	1 мМ
• Спермин:	1 мМ
• KCl:	50 мМ
• Nonidet P-40:	0,01%
• DTT:	1 мМ
• PARP-1:	1 единица/лунку

- PARP-2: 20-30 нг (в зависимости от удельной активности конкретной партии)
- Активированная ДНК тимуса теленка: 1 мкг/мл
- Холодный НАД: 1,5 мкМ
- 5 • Биотинилированный НАД: 150 нМ
- <sup>3</sup>H-НАД: 0,2 мкКи
- Стрептавидин-SPA-гранулы: 1,25 мг/мл

### Результаты и анализ данных

10 В качестве исходных данных использовали СРМ. Для подгонки кривой концентрация-ответ и вычисления значений ИК<sub>50</sub> использовали четырехпараметрическую нелинейную регрессию. Дублированные значения СРМ для групп NC и PC усредняли. Среднее значение СРМ для NC вычитали из всех исходных значений СРМ. Затем полученные после вычитания фона значения

15 СРМ делили на среднее значение СРМ положительного контроля с получением % активности. Данный % активности вычитали из 100 с получением % ингибирования. Эти данные наносили на график и выполняли их подгонку к следующему уравнению:

$$\% \text{ Ингибирования} = \text{MIN} + \frac{(\text{MAX} - \text{MIN})}{1 + \frac{\text{IP}^{(\text{коэффициент Хилла})}}{[\text{X}]}}$$

20

### **Пример 55. Клеточный анализ PARP-1**

В ответ на повреждение ДНК поли-(АДФ-рибоза)полимераза 1 (PARP-1), которая является основной изоформой семейства PARP, быстро активируется разрывами цепей ДНК, вызванными воздействием факторов окружающей среды,

25 терапией рака, воспалением, ишемически-реперфузионным повреждением и нейродегенерацией. После активации начинается синтез полимера поли-АДФ-рибозы (PAR) с высоким отрицательным зарядом, требующий расходования НАД<sup>+</sup>, данный полимер найден на ядерных белках-мишенях, включая PARP-1 в качестве основного акцептора. Из-за активации PARP обширное повреждение

30 ДНК может приводить к истощению НАД<sup>+</sup> в клетке и вызывать некроз клеток. Поэтому PARP-1 рассматривают как перспективную мишень для разработки

лекарств, которые могут быть использованы в различных схемах лечения рака, воспаления, ишемии и нейродегенеративного заболевания.

В данном анализе для наблюдения активности PARP внутри клеток клетки линии HeLa обрабатывали ингибиторами PARP-1 и затем индуцировали повреждение ДНК с использованием H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Конечную активность PARP-1 оценивали путем измерения уровня НАД<sup>+</sup> и НАД(Н) в собранных клеточных лизатах обработанных и необработанных клеток.

### Материалы и Реагенты

Порядковый №	Материалы и Реагенты	Поставщик	Номер по каталогу
1	Клетки линии HeLa	ATCC	ATCC® CCL-2™
2	Эмбриональная телячья сыворотка, HI	Invitrogen	10438-026
3	Пенициллин-стрептомицин (10000 единиц/мл), 100 мл	Invitrogen	15140-122
4	DMEM, высокий уровень глюкозы, пируват, 6 x 1000 мл	Invitrogen	11995-065
5	0,25% Трипсин-ЭДТА (1X), феноловый красный, 100 мл	Invitrogen	25200-056
6	175 см <sup>2</sup> , Матрас для клеточных культур, 100/упаковку	Corning	CLS431306-84EA
7	1X PBS (фосфатно-солевой буфер), pH 7,4, 500 мл	Invitrogen	10010-023
8	96-луночный планшет, белый, плоское дно, стерильный, 100/упаковку	Corning	CLS3917-100EA
9	96-луночный микропланшет, полипропилен, прозрачный	Corning	P070
10	Диметилсульфоксид, ACS-реагент, ≥99,9%	Sigma	472301-500 мл
11	Универсальные наконечники, прозрачные, 0,5-10 мкл, 1000/пакет	Axygen	T-300

12	Универсальные наконечники, прозрачные, 1-200 мкл, 1000/пакет	Axygen	T-200-C
13	Набор NAD/NADH-Glo	Promega	G9072
14	Додецилтриметиламмония бромид	Sigma	D5047-5G
15	NaOH	Sigma	S8045-500G
16	Натрия бикарбонат	Sigma	S5761-500G
17	Натрия карбонат	Sigma	S7795-500G
18	Никотинамид	Sigma	N5535-100G
19	ТритонX-100	Sigma	T9284-100 мл
20	Trizma <sup>®</sup> основание	Sigma	93362-250G
21	Соляная кислота	Sigma	H1758-100 мл
22	Олапариб	Medchem Express	HY-10162
23	Envision Plate Reader	Perkin Elmer	2104
24	CO <sub>2</sub> Инкубатор-увлажнитель	Thermo Scientific	
25	Пипетки/серологические пипетки	Eppendorf/ Corning	

*Измерительные приборы:* Регистрация: регистрация люминесценции в Envision Plate Reader/TopCount (Perkin Elmer)

#### 5 *Получение реагентов и сред*

Получение культуральных сред

- DMEM-среды: 1X
- FBS (инактивированная нагреванием): 10%
- Пенициллин-стрептомицин (10000 единиц/мл): 0,1 мг/мл
- L-Глутамин: 2 мМ

Получение реагента для регистрации люциферина

- Размораживали буфер для перерастворения. Температуру буфера для перерастворения и реагента для регистрации люциферина уравнивали с комнатной температурой. Все содержимое флакона с буфером для

перерастворения переносили в темный флакон с лиофилизированным реагентом для регистрации люциферина. Данные два реагента смешивали путем вращения или переворачивания флакона с получением однородного раствора. Без встряхивания. Реагент для регистрации люциферина должен легко переходить в раствор менее чем за 1 мин.

#### Получение NAD/NADH-Glo™-реагента для регистрации

В каждую пробу, содержащую НАД<sup>+</sup> или НАД(Н), добавляли равный объем NAD/NADH-Glo™-реагента для регистрации.

10 Температуру перерастворенного реагента для регистрации люциферина уравнивали с комнатной температурой. Редуктазу, субстрат для редуктазы и субстрат для циклического превращения НАД<sup>+</sup> размораживали при комнатной температуре или на льду непосредственно перед использованием. Фермент для циклического превращения НАД<sup>+</sup> перерастворяли путем добавления 275 мкл

15 воды. Данную смесь перемешивали, осторожно вращая пробирку, и хранили на льду. Необходимое количество NAD/NADH-Glo™-реагента для регистрации получали путем добавления 5 мкл редуктазы, 5 мкл субстрата для редуктазы, 5 мкл фермента для циклического превращения НАД<sup>+</sup> и 25 мкл субстрата для циклического превращения НАД<sup>+</sup> к 1 мл перерастворенного реагента для

20 регистрации люциферина. Данную смесь осторожно переворачивали пять раз.

#### *Конечные условия анализа*

- Объем смеси для анализа: 100 мкл
- Тип клеток: клетки линии HeLa
- 25 • Плотность посева клеток: 10000 клеток/лунку
- Среды: DMEM, 10% FBS, 0,1 мг/мл пенициллин-стрептомицин, 2 мМ L-глутамин
- Концентрация ДМСО: 0,5%
- Планшет для анализа: 96-луночный белый, ТС (с культуральной подложкой), стерильный, с крышкой
- 30 • Длительность инкубации соединения: 18 ч
- Уровень CO<sub>2</sub>: 5%
- Влажность: 95%

- Температура: 37°C
- Концентрация H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 200 мкМ

### ***Посев клеток и их обработка соединениями***

5 В 96-луночный микропланшет для клеточных культур высевали клетки линии HeLa с плотностью 10000 клеток/лунку в культуральной среде объемом 90 мкл. Планшеты инкубировали в течение 4 ч при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. Добавляли пробы объемом 10 мкл из 8 последовательных разбавлений 10X-растворов соединений в 5% ДМСО (диапазон концентраций: 0,3-100 нМ).

10 Подготовленные планшеты инкубировали в течение 18 ч при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. Добавляли 5 мкл раствора H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в H<sub>2</sub>O (конечная концентрация 200 мкМ), чтобы вызвать повреждение ДНК. Клетки, необработанные H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, хранили в лунках для отрицательного контроля. Планшет инкубировали в течение 5 мин при 37°C и затем осторожно переворачивали для удаления среды. Во все лунки

15 добавляли по 50 мкл 1x PBS.

### ***Определение активности PARP: раздельное измерение уровня NAD<sup>+</sup> и NADH***

Данный протокол разработан для анализа клеток в 50 мкл PBS на лунку в 96-луночном белом планшете для люминометра. Содержимое каждой лунки с

20 клетками делили на две пробы: одну пробу обрабатывали кислотой для последующего количественного определения НАД<sup>+</sup>, а другую пробу обрабатывали основанием для последующего количественного определения НАД(Н). На этапе посева клеток в планшет на планшете резервировали лунки для последующего деления проб. Альтернативно для деления проб можно

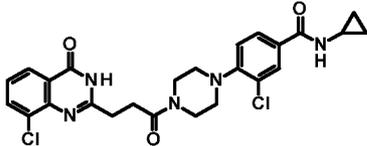
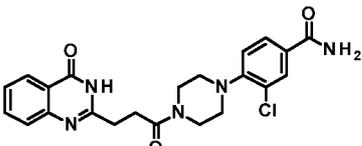
25 использовать второй планшет.

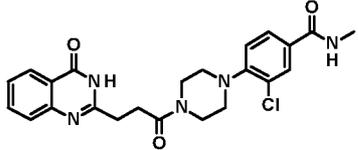
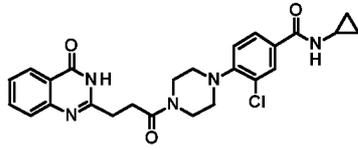
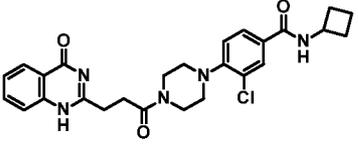
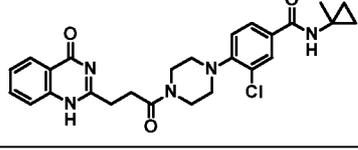
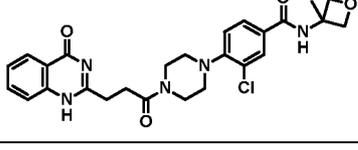
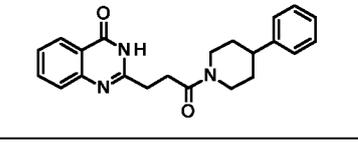
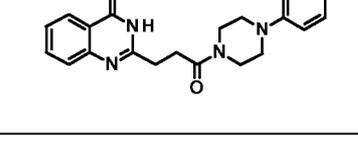
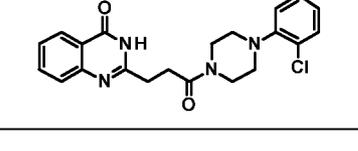
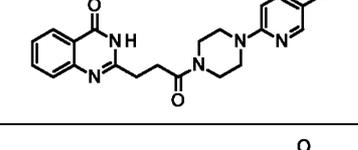
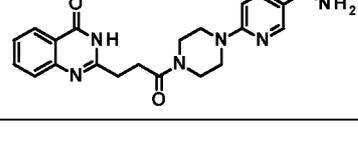
В каждую лунку, содержащую клетки в 50 мкл PBS, добавляли 50 мкл раствора основания с 1% ДТАВ (Додецилтриметиламмония бромидом). Содержимое планшета быстро перемешивали на планшетном шейкере для обеспечения гомогенности и лизиса клеток. 50 мкл каждой пробы переносили в

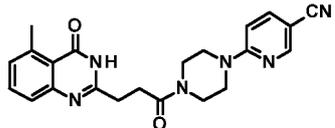
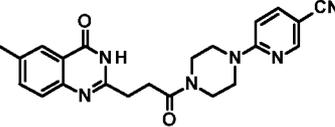
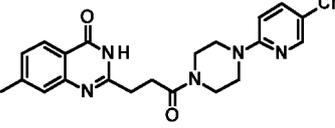
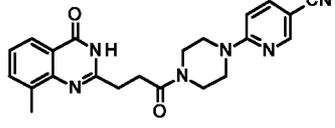
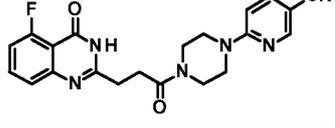
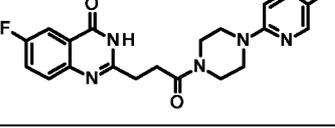
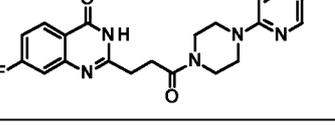
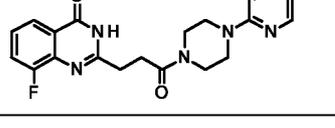
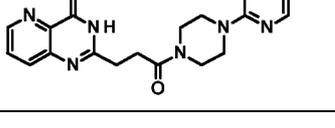
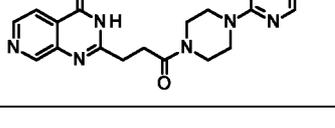
30 пустую лунку для последующей обработки кислотой. К данным пробам добавляли по 25 мкл 0,4 н. HCl на лунку; данные лунки содержали пробы, обработанные кислотой. Пробы в исходных лунках представляли собой пробы, обработанные основанием. Планшет закрывали и инкубировали в течение 15 мин

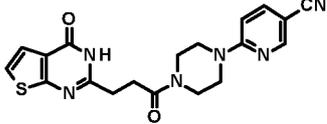
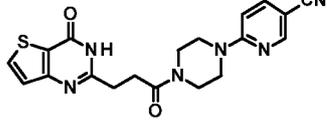
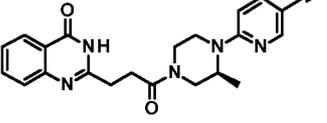
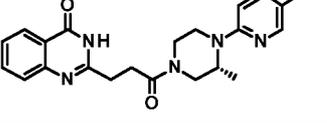
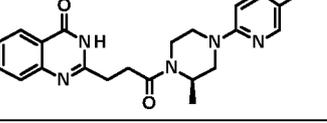
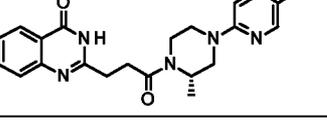
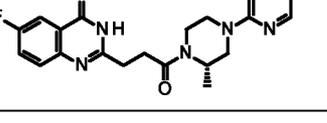
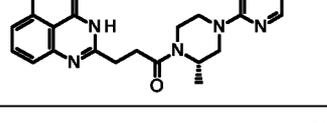
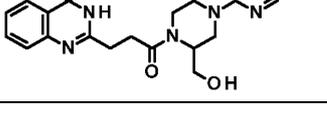
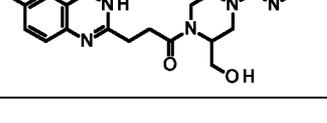
при 60°C. Затем температуру планшета уравнивали в течение 10 мин с комнатной температурой. Для нейтрализации кислоты в каждую лунку, содержащую клетки, обработанные кислотой, добавляли 25 мкл 0,5 М Тризма® основания. В каждую лунку, содержащую пробу, обработанную основанием, добавляли 50 мкл раствора HCl/Тризма®. NAD/NADH-Glo™-реагент для регистрации получали так, как описано выше. В каждую лунку добавляли равный объем NAD/NADH-Glo™-реагента для регистрации (например, 100 мкл). Планшет осторожно встряхивали для перемешивания проб. Планшет инкубировали в течение 30-60 мин при комнатной температуре. Люминесценцию регистрировали с использованием люминометра (Envision, PerkinElmer). Осуществляли сбор данных, полученных при регистрации люминесценции. Для построения кривой доза-ответ и расчета значений ИК<sub>50</sub> использовали модель нелинейной регрессии.

В Таблице ниже приведены результаты анализа ингибирующего действия типичных соединений по настоящему изобретению в отношении активности PARP1-1 и PARP-2. Данные результаты показывают, что соединения по настоящему изобретению избирательно ингибируют PARP1-1 в сравнении с PARP-2 и могут применяться для увеличения количества НАД<sup>+</sup> в клетках.

Пример №	Структура	Средняя ИК <sub>50</sub> PARP-1 (наибольшая концентрация 10 мкМ) (нМ)	Средняя ИК <sub>50</sub> PARP-2 (наибольшая концентрация 10 мкМ) (нМ)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> NAD <sup>+</sup> HeLa клеточный анализ EC <sub>50</sub> (нМ)
Пример 1		27	181	909
Пример 2		7	69	

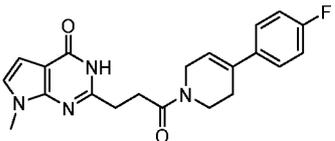
Пример 3		16	196	1322
Пример 4		26		1658
Пример 5		51		1096
Пример 6		29		1271
Пример 7		30		2630
Пример 8		325		
Пример 9		160		
Пример 10		180		
Пример 11		6	338	50
Пример 12		25		

Пример 13		54		
Пример 14		23		974
Пример 15		196		
Пример 16		7	40	163
Пример 17		8	215	16
Пример 18		7	216	24
Пример 19		83		
Пример 20		12		288
Пример 21		99		
Пример 22		395		

Пример 23		35	10294	552
Пример 24		11	1591	341
Пример 25		70		
Пример 26		47		770
Пример 27		94		
Пример 28		10	910	138
Пример 29		12	611	156
Пример 30		12	624	110
Пример 31		6	42	440
Пример 32		5		1232

Пример 33		7		2736
Пример 34		54		
Пример 35		35		562
Пример 36		120		
Пример 37		359		
Пример 38		129		
Пример 39		14	468	754
Пример 40		53		1502
Пример 41		97		
Пример 42		58		12271

Пример 43		42	3817	440
Пример 44		11		345
Пример 45		92		
Пример 46		278		
Пример 47		922		
Пример 48		30		7564
Пример 49		36		22383
Пример 50		255		
Пример 51		83	339	
Пример 52		68	999	

Пример 53		189		
--------------	---	-----	--	--

### Пример 56. Крысиная модель острого повреждения почек (АКІ)

*Животные, хирургическое вмешательство и дозы.* В данных экспериментах использовали самцов крыс линии Sprague-Dawley с массой тела 5 приблизительно 300-350 г, которым обеспечивали неограниченный доступ к стандартному корму и воде. Крыс анестезировали с использованием изофлурана и помещали вентральной поверхностью тела на нагреваемую хирургическую платформу с температурным контролем. На дорсальной поверхности тела делали кожный разрез, обнажая обе почки через боковые разрезы. В области ворот обеих 10 почек накладывали зажимы для пережатия сосудов, окклюзия продолжалась 45 мин. Через 45 мин зажимы удаляли, убеждались, что реперфузия почек прошла успешно, и затем на хирургические разрезы накладывали швы. Животных в хирургической плацебо-группе подвергали аналогичному хирургическому вмешательству, за тем исключением, что не накладывали окклюзионные зажимы. 15 Препараты соединений получали в день введения в виде прозрачного раствора соединения Примера 29 или соединения Примера 30 в смеси *N*-метилпирролидона, ПЭГ300, пропиленгликоля и физиологического раствора (10:30:20:40). Соединения или носитель вводили в/в (внутривенно) через хвостовую вену в дозе 15 мг/кг (3 мл/кг) через 4 ч после реперфузии в день 20 хирургического вмешательства. В 1-й день (день после хирургического вмешательства) животным вводили носитель или 15 мг/кг соединения Примера 29 или соединения Пример 30 (3 мл/кг, в/в) в начале светового цикла. Животным в хирургической плацебо-группе аналогичным образом вводили носитель.

*Забор плазмы и количественное определение биомаркеров.* Через двадцать 25 четыре (24) часа после реперфузии во всех группах забирали кровь из ретроорбитального синуса в пробирки с антикоагулянтом К<sub>2</sub>ЭДТА, используя для легкого анестезирования животных изофлуран. Плазму отделяли путем центрифугирования при 3000 об./мин в течение 10 мин при 4°C. Анализ креатинина плазмы и азота мочевины крови (BUN) выполняли с использованием

полностью автоматизированного клинического биохимического анализатора (Siemens Dimension® Xpand® Plus Integrated Chemistry System)

*Анализ данных и статистический анализ.* Для построения графиков и статистического анализа использовали программу GraphPad Prism версии 6.05. Во  
5 всех группах тестировали нормальность распределения данных по креатинину и BUN с использованием критерия нормальности Д'Агостино-Пирсона (D'Agostino-Pearson omnibus normality test) или критерия нормальности Шапиро-Уилка. Статистическую достоверность ( $p < 0,05$ ) определяли с использованием критерий Стьюдента, сравнивая группу "Плацебо-операция-Носитель" с группой "ИР-  
10 Носитель" или группу "ИР-Носитель" с группой, получавшей соединение. ## $p < 0,01$ , ### $p < 0,001$ , #### $p < 0,0001$  "Плацебо-операция" vs. "ИР-Носитель"; \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  "ИР-Носитель" vs. группы, получавшей соединение (Пример 29 или Пример 30).

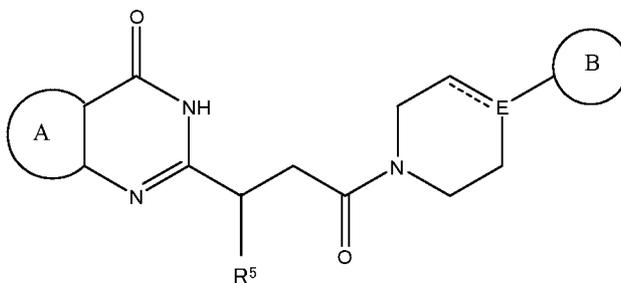
*Результаты.* PARP1-ингибиторы, описанные в Примере 29 и Примере 30,  
15 при в/в введении после ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП) уменьшали повреждение почек. Оба соединения значительно уменьшали уровень креатинина в плазме и BUN при введении в дозе 15 мг/кг (Фигура 1).

#### **Пример 57. *In vitro* и *in vivo* микроядерный анализ**

20 У некоторых соединений по настоящему изобретению отсутствовала какая-либо кластогенная активность согласно результатам *in vitro* и/или *in vivo* микроядерного анализа.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель и соединение, представленное следующей структурной Формулой:



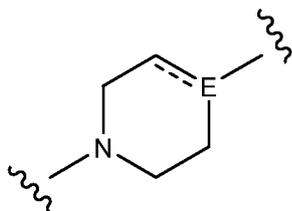
или его фармацевтически приемлемую соль, где

кольцо А представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил;

10 кольцо В представляет собой арил, 5-6-членный гетероарил или 5-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно имеет один или более заместителей, представленных  $R^3$ ;

"-----" отсутствует или представляет собой связь;

15 Е представляет собой N или CH, когда "-----" отсутствует, или Е представляет собой С, когда "-----" представляет собой связь;



необязательно имеет в качестве заместителя  $(C_1-C_5)$ алкил или гидроксид  $(C_1-C_5)$ алкил;

каждый  $R^3$  независимо выбран из группы, состоящей из -галогена, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>d</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>i</sub>R<sup>e</sup>, -C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>i</sub>R<sup>f</sup>,  
 20 -S(O)<sub>i</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)OR<sup>e</sup>, -OC(=O)OR<sup>e</sup>, -C(=S)OR<sup>e</sup>, -O(C=S)R<sup>e</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,  
 -NR<sup>e</sup>C(=O)R<sup>f</sup>, -C(=S)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(=S)R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>(C=O)OR<sup>f</sup>, -O(C=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,  
 -NR<sup>e</sup>(C=S)OR<sup>f</sup>, -O(C=S)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>(C=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>(C=S)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=S)R<sup>e</sup>,  
 -C(=O)R<sup>e</sup>, галоген  $(C_1-C_5)$ алкила и  $(C_1-C_5)$ алкила, при этом  $(C_1-C_5)$ алкил,  
 представленный  $R^3$ , необязательно имеет в качестве  
 25 заместителя -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>e</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>i</sub>R<sup>e</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>i</sub>R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>i</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>,

$-C(=O)OR^e$ ,  $-OC(=O)OR^e$ ,  $-C(=S)OR^e$ ,  $-O(C=S)R^e$ ,  $-C(=O)NR^eR^f$ ,  $-NR^eC(=O)R^f$ ,  
 $-C(=S)NR^eR^f$ ,  $-NR^eC(=S)R^f$ ,  $-NR^e(C=O)OR^f$ ,  $-O(C=O)NR^eR^f$ ,  $-NR^e(C=S)OR^f$ ,  
 $-O(C=S)NR^eR^f$ ,  $-NR^e(C=O)NR^eR^f$ ,  $-NR^e(C=S)NR^eR^f$ ,  $-C(=S)R^e$  или  $-C(=O)R^e$ ;

$R^d$  представляет собой -H, галоген( $C_1-C_5$ )алкил или ( $C_1-C_5$ )алкил, при этом  
 5 ( $C_1-C_5$ )алкил необязательно имеет в качестве заместителя гидроксил или ( $C_1-C_3$ )алкокси;

каждый  $R^e$  независимо выбран из группы, состоящей из -H и ( $C_1-C_5$ )алкила, необязательно имеющего в качестве заместителя гидроксил или ( $C_1-C_3$ )алкокси;

каждый  $R^f$  независимо выбран из группы, состоящей из -H, ( $C_1-C_5$ )алкила,  
 10 необязательно имеющего в качестве заместителя гидроксил или ( $C_1-C_3$ )алкокси, ( $C_3-C_6$ )циклоалкила, необязательно имеющего в качестве заместителя ( $C_1-C_2$ ) алкил, и 4-6-членного кислород-содержащего гетероцикла, необязательно имеющего в качестве заместителя ( $C_1-C_2$ ) алкил; или

$-NR^eR^f$  в целом представляет собой 4-6-членный гетероцикл,  
 15 необязательно имеющий в качестве заместителя ( $C_1-C_2$ ) алкил; или

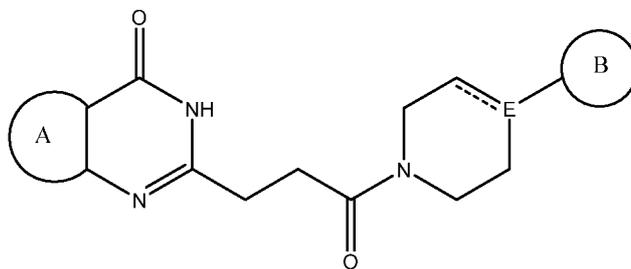
$-C(=NR^e)NR^eR^f$  в целом представляет собой 4-6-членный гетероцикл, необязательно имеющий в качестве заместителя  $R^e$ ;

$R^5$  представляет собой -H или ( $C_1-C_5$ )алкил; и

$i$  имеет значение 0, 1 или 2.

20

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой соединение представлено следующей структурной Формулой:



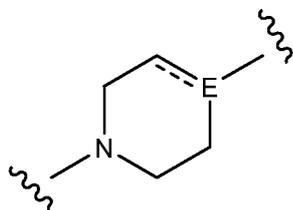
или его фармацевтически приемлемой солью, где

25 кольцо А представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил;

кольцо В представляет собой арил, 5-6-членный гетероарил или 5-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно имеет один или более заместителей, представленных  $R^3$ ;

"-----" отсутствует или представляет собой связь;

E представляет собой N или CH, когда "-----" отсутствует, или E представляет собой C, когда "-----" представляет собой связь;

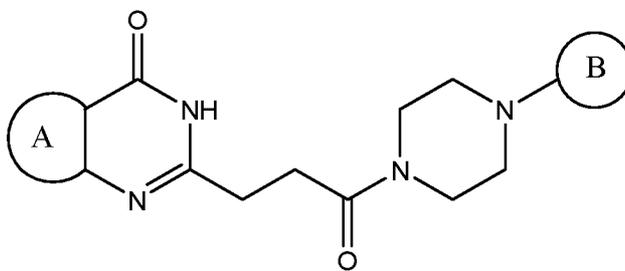


необязательно имеет в качестве заместителя

- 5 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил или гидроксигруппа (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкила;
- каждый R<sup>3</sup> независимо выбран из группы, состоящей из -галогена, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>d</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>i</sub>R<sup>e</sup>, -C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>i</sub>R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>i</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)OR<sup>e</sup>, -OC(=O)OR<sup>e</sup>, -C(=S)OR<sup>e</sup>, -O(C=S)R<sup>e</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(=O)R<sup>f</sup>, -C(=S)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(=S)R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>(C=O)OR<sup>f</sup>, -O(C=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>(C=S)OR<sup>f</sup>, -O(C=S)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>(C=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>(C=S)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=S)R<sup>e</sup>, -C(=O)R<sup>e</sup>, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкила, при этом (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил, представленный R<sup>3</sup>, обязательно имеет в качестве заместителя -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>e</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>i</sub>R<sup>e</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>i</sub>R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>i</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)OR<sup>e</sup>, -OC(=O)OR<sup>e</sup>, -C(=S)OR<sup>e</sup>, -O(C=S)R<sup>e</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(=O)R<sup>f</sup>, -C(=S)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(=S)R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>(C=O)OR<sup>f</sup>, -O(C=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>(C=S)OR<sup>f</sup>, -O(C=S)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>(C=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>(C=S)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=S)R<sup>e</sup> или -C(=O)R<sup>e</sup>;
- R<sup>d</sup> представляет собой -H, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил, при этом (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил обязательно имеет в качестве заместителя гидроксил или (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси;
- 20 каждый R<sup>e</sup> независимо выбран из группы, состоящей из -H и (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкила, обязательно имеющего в качестве заместителя гидроксил или (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси;
- каждый R<sup>f</sup> независимо выбран из группы, состоящей из -H, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкила, обязательно имеющего в качестве заместителя гидроксил или (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, обязательно имеющего в качестве заместителя
- 25 (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкил, и 4-6-членного кислород-содержащего гетероцикла, обязательно имеющего в качестве заместителя (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) алкил; или
- NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> в целом представляет собой 4-6-членный гетероцикл, обязательно имеющий в качестве заместителя (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) алкил; или
- C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> в целом представляет собой 4-6-членный гетероцикл, обязательно имеющий в качестве заместителя R<sup>e</sup>; и
- 30

*i* имеет значение 0, 1 или 2.

3. Фармацевтическая композиция по п. 2, в которой соединение представлено следующей структурной Формулой:



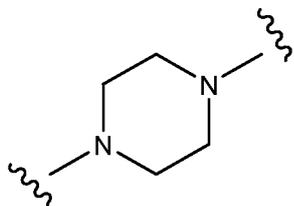
5

или его фармацевтически приемлемой солью, где

кольцо А представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил;

кольцо В представляет собой арил, 5-6-членный гетероарил или 5-6-членный гетероцикллил, каждый из которых необязательно имеет один или более заместителей, представленных  $R^3$ ; и

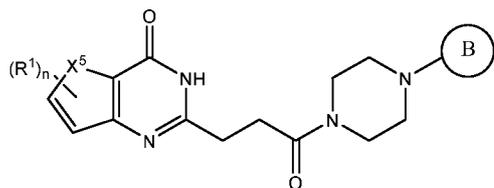
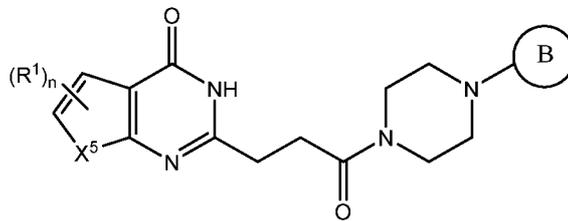
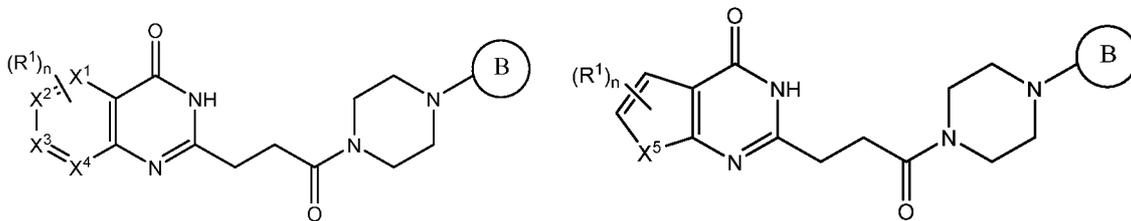
10



необязательно имеет в качестве заместителя  $(C_1-C_5)$ алкил или гидрокси $(C_1-C_5)$ алкил.

15

4. Фармацевтическая композиция по пп. 1, 2 или 3, в которой соединение представлено структурной Формулой, выбранной из группы, состоящей из:



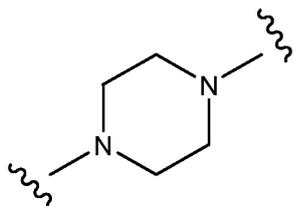
и

или его фармацевтически приемлемой солью, где

каждый из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  независимо выбран из группы, состоящей из N и CH, при условии что не более двух из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  представляют собой N;

$X^5$  представляет собой  $NR^2$ , O или S;

5 кольцо В представляет собой арил, 5-6-членный гетероарил или 5-6-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно имеет один или более заместителей, представленных  $R^3$ ;



необязательно имеет в качестве заместителя (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил или гидроксипериметил;

каждый  $R^1$  независимо выбран из группы, состоящей из -галогена, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>i</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>i</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>i</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -OC(=O)OR<sup>a</sup>, -C(=S)OR<sup>a</sup>, -O(C=S)R<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=S)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=S)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>(C=O)OR<sup>b</sup>, -O(C=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>(C=S)OR<sup>b</sup>, -O(C=S)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>(C=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>(C=S)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(=S)R<sup>a</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкила, при этом (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил, представленный  $R^1$ , 10

необязательно имеет в качестве заместителя -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>i</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>i</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>i</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -OC(=O)OR<sup>a</sup>, -C(=S)OR<sup>a</sup>, -O(C=S)R<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=S)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=S)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>(C=O)OR<sup>b</sup>, -O(C=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>(C=S)OR<sup>b</sup>, -O(C=S)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>(C=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>(C=S)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(=S)R<sup>a</sup> или -C(=O)R<sup>a</sup>; 15

$R^2$  представляет собой -H, C<sub>1-5</sub> алкил, фенил, -C(O)(C<sub>1-5</sub> алкил), -C(O)(фенил), -C(O)O(C<sub>1-5</sub> алкил), -C(O)O(фенил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-5</sub> алкил) или -S(O)<sub>2</sub>(фенил), при этом каждый алкил в группах, представленных  $R^2$ , независимо от других необязательно имеет один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксипериметил, циано, фенила, 5-6-членного гетероарила, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкокси и галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкокси, и при этом 25

каждый фенил в группах, представленных  $R^2$ , независимо от других необязательно имеет один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксипериметил, нитро, циано, амино, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкила, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкокси и галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкокси;

каждый  $R^a$  и каждый  $R^b$  независимо выбраны из -H и (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкила, обязательно имеющего в качестве заместителя гидроксил или (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси;

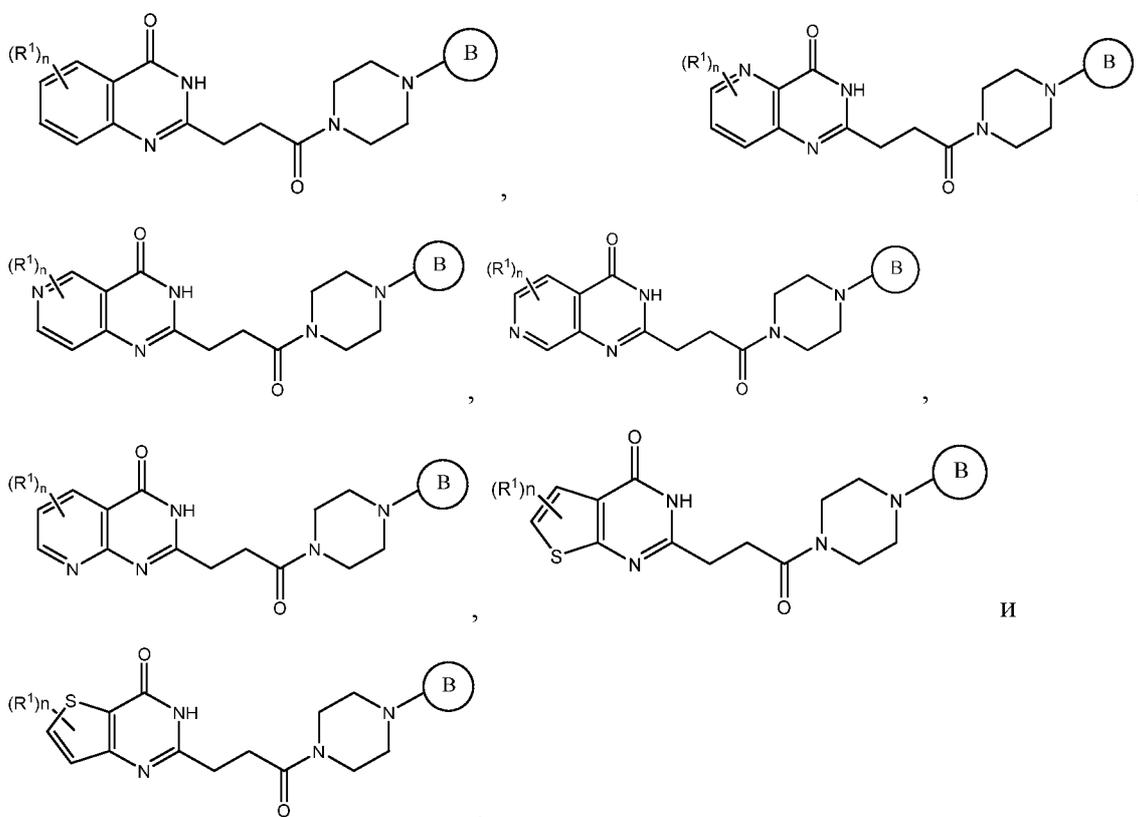
$R^c$  представляет собой -H, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил, при этом (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил обязательно имеет в качестве заместителя гидроксил или

5 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси;

$i$  имеет значение 0, 1 или 2; и

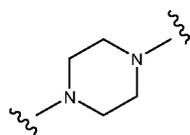
$n$  имеет значение 0, 1 или 2.

5. Фармацевтическая композиция по п. 4, в которой соединение  
10 представлено структурной Формулой, выбранной из группы, состоящей из:



15 или его фармацевтически приемлемой солью, где

кольцо В представляет собой арил, 5-6-членный гетероарил или 5-6-членный гетероцикл, каждый из которых обязательно имеет один или более заместителей, представленных  $R^3$ ; и



необязательно имеет в качестве заместителя (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил

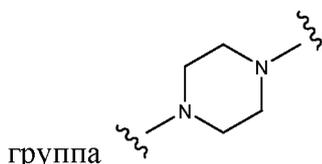
20 или гидрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил.



10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 4-8, отличающаяся тем, что

каждый  $R^1$  независимо представляет собой хлор, фтор или метил;

каждый  $R^3$  независимо выбран из группы, состоящей из хлора, фтора,  $-CN$ ,  $-C(=NR^d)NR^eR^f$ ,  $-C(=O)NR^eR^f$  и метила;



группа  обязательно имеет в качестве заместителя метил или гидроксиметил.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 6-10, отличающаяся тем, что

каждый  $R^e$  и каждый  $R^f$  независимо выбраны из группы, состоящей из  $-H$  и метила; или  $R^e$  представляет собой  $-H$  и  $R^f$  представляет собой  $-(C_3-C_6)$ циклоалкил или 4-6-членный кислород-содержащий гетероцикл, каждый из которых обязательно имеет в качестве заместителя  $(C_1-C_2)$  алкил.

15

12. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 6-10, отличающаяся тем, что

каждый  $R^e$  и каждый  $R^f$  независимо выбраны из группы, состоящей из  $-H$  и метила; или  $R^e$  представляет собой  $-H$  и  $R^f$  представляет собой циклопропил, циклобутил или оксетанил, каждый из которых обязательно имеет в качестве заместителя метил.

13. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 6-10, отличающаяся тем, что каждый  $R^3$  независимо выбран из группы, состоящей из хлора, фтора,  $-CN$ ,  $-C(O)NH$ (циклопропил),  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(CH_3)$ ,

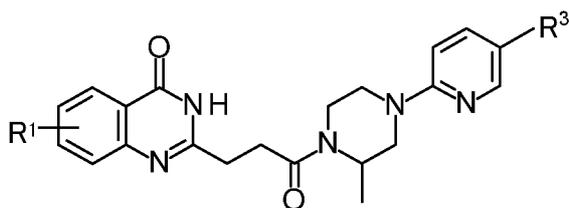


14. Фармацевтическая композиция по п. 4, отличающаяся тем, что  $R^2$  представляет собой -H или (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкил, предпочтительно -H или метил.

15. Фармацевтическая композиция по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что соединение представляет собой 6-[(3*S*)-4-[3-(6-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]-3-метил-пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

16. Фармацевтическая композиция по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что соединение представляет собой 6-[(3*S*)-4-[3-(5-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]-3-метил-пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

17. Соединение следующей структурной Формулы:

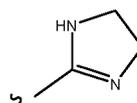


15

или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$  представляет собой F или метил и

$R^3$  представляет собой -CN, -C(=NH)NHCH<sub>3</sub>,



или метил.

20

18. Соединение по п. 17, в котором

$R^1$  представляет собой F и

$R^3$  представляет собой -CN.

19. Соединение по п. 18, которое представляет собой 6-[(3*S*)-4-[3-(6-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]-3-метил-пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

25

20. Соединение по п. 18, которое представляет собой 6-[(3*S*)-4-[3-(5-фтор-4-оксо-3*H*-хиназолин-2-ил)пропаноил]-3-метил-пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

5 21. Способ лечения субъекта, имеющего заболевание, которое может быть ослаблено путем ингибирования поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP), включающий введение данному субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-16 или соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 17-20.

10

22. Способ лечения субъекта с острым повреждением почек, включающий введение данному субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-16 или соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 17-20.

15

23. Способ лечения субъекта, страдающего раком, включающий введение данному субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-16 или соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 17-20.

20

24. Способ по п. 21, отличающийся тем, что заболевание, которое может быть ослаблено путем ингибирования PARP, представляет собой нарушение мышечной структуры, нарушение нейрональной активации, нарушение мышечного утомления, нарушение мышечной массы, заболевание, вызванное нарушением бета-окисления, нарушение обмена веществ, рак, сосудистое заболевание, сосудистое заболевание глаз, мышечное глазное заболевание или поражение почек.

25

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что нарушение мышечной структуры выбрано из миопатии Бетлема, болезни центрального ядра, врожденной миопатии с диспропорцией типов волокон, дистальной мышечной дистрофии (MD), мышечной дистрофии Дюшенна и Беккера, мышечной дистрофии Эймери-Дрейфуса, плечелопаточно-лицевой

30

мышечной дистрофии, миопатии с гиалиновыми тельцами, конечностно-поясной мышечной дистрофии, нарушений натриевых каналов в мышцах, миотонической хондродистрофии, миотонической дистрофии, миотубулярной миопатии, немалиновой миопатии, окулофарингеальной мышечной дистрофии и недержания мочи при напряжении;

5 нарушение нейрональной активации выбрано из бокового амиотрофического склероза, болезни Шарко-Мари-Тутса, синдрома Гийена-Барре, синдрома Итона-Ламберта, рассеянного склероза, *myasthenia gravis* (тяжелой миастении), поражения нерва, периферической невропатии, спинальной мышечной атрофии, позднего паралича локтевого нерва и токсического нарушения нервно-мышечного синапса;

10 нарушение мышечного утомления выбрано из синдрома хронической усталости, диабета (типа I или II), болезни накопления гликогена, фибромиалгии, атаксии Фридрейха, перемежающейся хромоты, миопатии при нарушениях накопления липидов, MELAS (митохондриальной миопатии, энцефаломиопатии, лактоцидоза и инсультоподобных эпизодов), мукополисахаридоза, болезни Помпе и тиреотоксической миопатии;

15 нарушение мышечной массы представляет собой кахексию, дегенерацию хряща, корковый паралич, синдром сдавления, миопатию критических состояний, миозит с включенными тельцами, мышечную атрофию (при отсутствии функциональной нагрузки на них), саркопению, стероидную миопатию и системную эритематозную волчанку;

20 заболевание, вызванное нарушением бета-окисления, выбрано из дефицита переносчика системного карнитина, дефицита карнитинпальмитилтрансферазы (CPT) II, дефицита ацил-CoA дегидрогеназы с очень длинной цепью (LCHAD или VLCAD), дефицита трифункционального белка, дефицита ацил-CoA дегидрогеназы со средней цепью (MCAD), дефицита ацил-CoA дегидрогеназы с короткой цепью (SCAD) и рибофлафинреагирующих нарушений  $\beta$ -окисления (RR-MADD);

30 нарушение обмена веществ выбрано из гиперлипидемии, дислипидемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, гипохолестеринемии с ЛПВП (липопротеинами высокой плотности), гиперхолестеринемии с ЛПНП (липопротеинами низкой плотности) и/или гиперхолестеринемии с

липопротеинами невысокой плотности (HLD non-cholesterolemia), гиперпротеинемии с ЛПОНП (липопротеинами очень низкой плотности), дислипопротеинемии, аполипопротеин А-I гипопротеинемии, атеросклероза, заболевания, вызванного атеросклерозом, заболевания сердечно-сосудистой системы, цереброваскулярного заболевания, нарушения периферического кровообращения, метаболического синдрома, X-синдрома, ожирения, диабета (типа I или II), гипергликемии, резистентности к инсулину, нарушения толерантности к глюкозе, гиперинсулинизма, диабетического осложнения, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, кардиомиопатии, гипертензии, неалкогольной жировой дегенерации печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), тромба, болезни Альцгеймера, нейродегенеративного заболевания, демиелинизирующего заболевания, рассеянного склероза, аденолейкодистрофии, дерматита, псориаза, акне, старения кожи, трихоза, воспаления, артрита, астмы, синдрома гиперчувствительного кишечника, язвенного колита, болезни Крона и панкреатита;

сосудистое заболевание выбрано из периферической сосудистой недостаточности, заболевания периферических сосудов, перемежающейся хромоты, заболевания периферических сосудов (PVD), заболевания периферических артерий (PAD), окклюзионного поражения периферических артерий (PAOD) и периферической облитерирующей артериопатии;

сосудистое заболевание глаз выбрано из возрастной дегенерации желтого пятна (AMD), дегенерации желтого пятна Штаргардта, гипертензивной ретинопатии, диабетической ретинопатии, ретинопатии, дегенерации желтого пятна, ретинального кровоизлияния и глаукомы;

мышечное глазное заболевание выбрано из косоглазия, прогрессирующей наружной офтальмоплегии, сходящегося косоглазия, расходящегося косоглазия, нарушения рефракции и аккомодации, гиперметропии, миопии, астигматизма, анизометропии, пресбиопии, нарушений аккомодации и внутренней офтальмоплегии; и

поражение почек выбрано из гломерулонефрита, гломерулосклероза, нефротического синдрома, гипертензивного нефросклероза, острого нефрита, рецидивирующей гематурии, устойчивой гематурии, хронического нефрита, быстро прогрессирующего нефрита, острой почечной недостаточности,

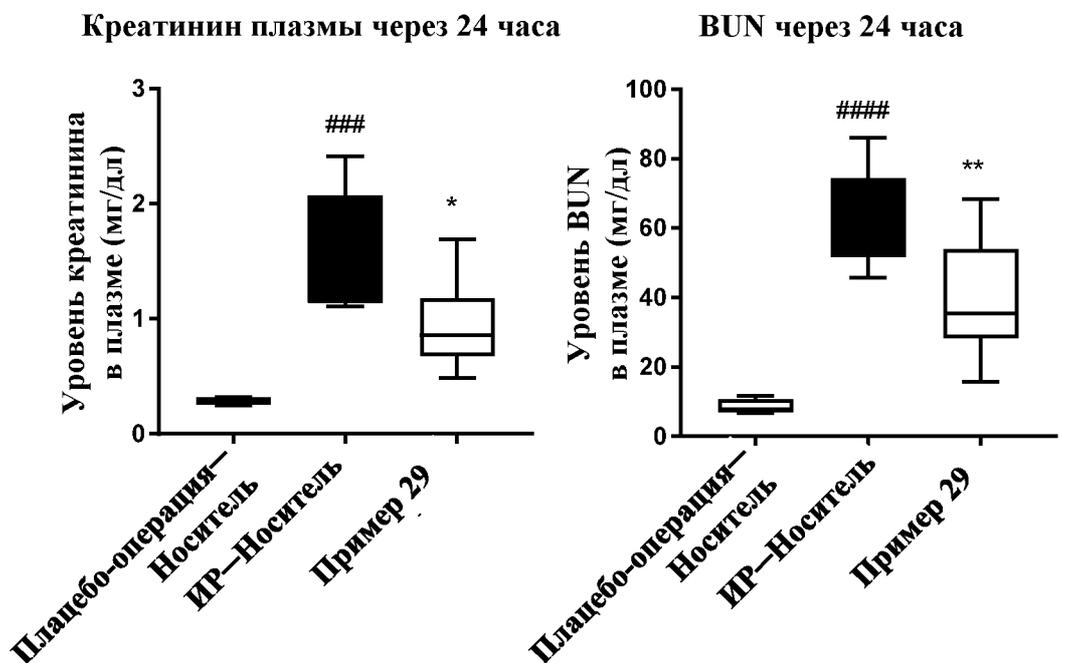
хронической почечной недостаточности, диабетической нефропатии и синдрома Бартера.

26. Способ по п. 21, отличающийся тем, что заболевание, которое может  
5 быть ослаблено путем ингибирования PARP, выбрано из генетической  
липодистрофии, неалкогольной жировой дегенерации печени (NAFLD),  
неалкогольного стеатогепатита (NASH), ишемического/реперфузионного  
повреждения почек (IRI), мышечной дистрофии Дюшенна и Беккера, диабета  
(типа I или типа II), ожирения и саркопении.

10

27. Способ по п. 21, отличающийся тем, что заболевание, которое может  
быть ослаблено путем ингибирования PARP, выбрано из болезни Альперса,  
хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии (CPEO), синдрома  
Кирнса-Сейра (KSS), наследственной оптической нейропатии Лебера (LHON),  
15 MELAS (митохондриальной миопатии, энцефаломиопатии, лактоцидоза и  
инсультоподобных эпизодов), MERRF (миоклонической эпилепсии с рваными  
мышечными волокнами), NARP (нейрогенной мышечной слабости, атаксии и  
пигментного ретинита), синдрома Пирсона, ототоксичности, индуцированной  
химиотерапией препаратами платины, синдрома Коккейна, ксеродермы  
20 пигментной А, валлеровского перерождения и ВИЧ -индуцированной  
липодистрофии.

**Фигура 1:** PARP1-ингибиторы, описанные в Примере 29 и Примере 30, уменьшают повреждение почки



5

