

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **033689**(13) **B9**

**(12) ИСПРАВЛЕННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К
ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|---|
| <p>(15) Информация об исправлении
Версия исправления: 2 (W2 B1)
исправления в формуле: п.69
Предшествующие публикации исправленных документов:
B9, 30.04.2020, Бюллетень №4'2020 (W1)</p> <p>(48) Дата публикации исправления
2020.06.09, Бюллетень №6'2020</p> <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.11.18</p> <p>(21) Номер заявки
201690752</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2014.10.10</p> | <p>(51) Int. Cl. C07D 239/94 (2006.01)
C07D 237/28 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 215/46 (2006.01)
C07D 215/54 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)</p> |
|---|---|

(54) ИНГИБИТОРЫ G12C KRAS

(31) 61/889,460; 62/034,619; 62/052,366;
289/2014; 103135318

(32) 2013.10.10; 2014.08.07; 2014.09.18;
2014.10.09; 2014.10.09

(33) US; US; US; JO; TW

(43) 2016.07.29

(86) PCT/US2014/060036

(87) WO 2015/054572 2015.04.16

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АРАКСИС ФАРМА ЛЛК (US)

(72) Изобретатель:
**Ли Ляньшэн, Фэн Цзюнь, У Тао,
Жэнь Пинда, Лю И, Лю Юань, Лун
Юнь Оливер (US)**

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(56) US-A1-2011269244
US-A1-2003022344
LOBODA ANDREY ET AL.: "A gene expression signature of RAS pathway dependence predicts response to PI3K and RAS pathway inhibitors and expands the population of RAS pathway activated tumors", BMC MEDICAL GENOMICS, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON UK, vol. 3, no. 1, 30 June 2010 (2010-06-30), page 26, XP021082963, ISSN: 1755-8794, DOI: 10.1186/1755-8794-3-26 page 1, left-hand column - page 2, left-hand column, paragraph 1

MASANOBU TSUBAKI ET AL.: "Reduction of metastasis, cell invasion, and adhesion in mouse osteosarcoma by YM529/ONO-5920-induced blockade of the Ras/MEK/ERK and Ras/PI3K/Akt pathway", TOXICOLOGY AND APPLIED PHARMACOLOGY, ACADEMIC PRESS, AMSTERDAM, NL, vol. 259, no. 3, 25 January 2012 (2012-01-25), pages 402-410, XP028467612, ISSN: 0041-008X, DOI: 10.1016/J.TAAP.2012.01.024 [retrieved on 2012-02-03] abstract

LIU B. ET AL.: "Polygonatum cyrtoneuma lectin induces murine fibrosarcoma L929 cell apoptosis and autophagy via blocking Ras-Raf and PI3K-Akt signaling pathways", BIOCHIMIE, MASSON, PARIS, FR, vol. 92, no. 12, 1 December 2010 (2010-12-01), pages 1934-1938, XP027543604, ISSN: 0300-9084 [retrieved on 2010-08-14] page 1934, right-hand column, paragraph 2

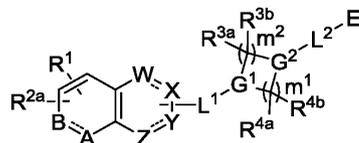
STÉPHANE PEDEBOSCQ ET AL.: "Synthesis and evaluation of apoptosis induction of thienopyrimidine compounds on KRAS and BRAF mutated colorectal cancer cell lines", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 20, no. 22, 1 November 2012 (2012-11-01), pages 6724-6731, XP055093705, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/j.bmc.2012.09.034 the whole document

KELLY J. ET AL.: "SYNTHESIS OF ISOMERIC 3-PIPERIDINYL AND 3-PYRROLIDINYL BENZO not 5,6 3/4 CYCLOHEPTA not 1,2-B 3/4 PYRIDINES: SULFONAMIDO DERIVATIVES AS INHIBITORS AS RAS PRENYLATION", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 6, no. 6, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 673-686, XP000881133, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/S0968-0896(98)00026-1 the whole document

WO-A1-2013155223

(57) Предусмотрены соединения, обладающие активностью ингибиторов G12C-мутантного белка KRAS, соединения, характеризующиеся следующей структурой (I):

B9**033689****033689****B9**



(I),

или их фармацевтически приемлемая соль, таутомер, пролекарство или стереоизомер, где R¹, R^{2a}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, G¹, G², L¹, L², m¹, m², A, B, W, X, Y, Z и E являются такими, как определено в настоящем документе. Также предусмотрены способы, связанные с получением и применением таких соединений, фармацевтических композиций, содержащих такие соединения, и способы модуляции активности G12C-мутантного белка KRAS для лечения расстройств, таких как рак.

033689 B9

033689 B9

Предпосылки изобретения

Область техники.

Настоящее изобретение, в общем, относится к новым соединениям и способам их получения и применения в качестве терапевтических или профилактических средств, например, для лечения рака.

Описание предшествующего уровня техники.

RAS представляет собой группу близкородственных мономерных глобулярных белков из 189 аминокислот (молекулярная масса 21 кДа), которые связаны с клеточной мембраной и которые связывают GDP, либо GTP. RAS действует как молекулярный переключатель. Если RAS связан с GDP, он находится в состоянии покоя или в выключенном состоянии и является "неактивным". В ответ на воздействие на клетку определенных стимулов, ускоряющих рост, индуцируется замена в RAS его связанного GDP на GTP. Со связанным GTP RAS является "включенным" и способен взаимодействовать с другими белками и активировать их (его "нижестоящие мишени"). Белок RAS сам по себе характеризуется очень низкой присущей ему способностью к гидролизу GTP обратно в GDP, переходя таким образом в выключенное состояние. Выключение RAS требует внешних белков, называемых активирующими GTP-азу белками (GAP), которые взаимодействуют с RAS и значительно ускоряют преобразование GTP в GDP. Любая мутация в RAS, которая влияет на его способность взаимодействовать с GAP или преобразовывать GTP обратно в GDP, приводит к длительной активации белка и вследствие этого длительному сигналу для клетки, указывающему ей продолжать рост и деление. Поскольку данные сигналы приводят к росту и делению клеток, сверхактивное сигнализирование RAS может в конечном итоге привести к раку.

С точки зрения структуры белки RAS содержат домен G, который отвечает за ферментативную активность RAS - связывание гуаниновых нуклеотидов и гидролиз (реакция GTP-азы). Он также содержит С-концевое удлинение, известное как СААХ-бокс, которое может быть посттрансляционно изменено и отвечает за ориентирование белка к мембране. Домен G составляет примерно 21-25 кДа по размеру и содержит фосфатсвязывающую петлю (Р-петля). Р-петля представляет собой "карман", где нуклеотиды связываются с белком, и она представляет собой жесткую часть домена с консервативными аминокислотными остатками, которые необходимы для связывания нуклеотидов и гидролиза (глицин 12, треонин 26 и лизин 16). Домен G также содержит так называемые участки Switch I (остатки 30-40) и Switch II (остатки 60-76), оба из которых представляют собой динамические части белка, которые зачастую представлены в виде "подпружиненного" механизма из-за их способности переключаться между состоянием покоя и нагруженным состоянием. Ключевым взаимодействием является образование водородных связей треонином-35 и глицином-60 с γ -фосфатом GTP, которые поддерживают участки Switch 1 и Switch 2 соответственно в их активной конформации. После гидролиза GTP и высвобождения фосфата данные два участка возвращаются до неактивной GDP-конформации.

Наиболее значимыми членами подсемейства RAS являются HRAS, KRAS и NRAS в основном из-за вовлечения во многие типы рака. Однако существует множество других членов, в том числе DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS2.

Мутации в любой из трех основных изоформ генов RAS (HRAS, NRAS или KRAS) являются одними из самых распространенных явлений в онкогенезе человека. Обнаружено, что приблизительно 30% всех опухолей человека содержат некоторую мутацию в генах RAS. Примечательно, что мутации KRAS обнаруживают в 25-30% опухолей. Скорости онкогенной мутации, происходящей в членах семейства NRAS по сравнению с HRAS, являются значительно более низкими (8 и 3% соответственно). Наиболее распространенные мутации KRAS обнаружены в остатке G12 и G13 в Р-петле и в остатке Q61.

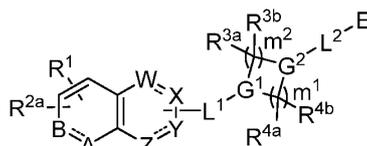
G12C представляет собой частую мутацию гена KRAS (глицин-12 в цистеин). Данная мутация была обнаружена в приблизительно 13% случаях рака, приблизительно 43% случаях рака легкого и почти в 100% MYH-ассоциированного полипоза (наследственный синдром рака толстой кишки). Однако, целенаправленное воздействие на данный ген малыми молекулами представляет собой первоочередную проблему.

Соответственно, в то время, как в данной области был достигнут прогресс, в уровне техники остается потребность в улучшенных соединениях и способах лечения рака, например, путем ингибирования KRAS, HRAS или NRAS. Настоящее изобретение удовлетворяет данную потребность и обеспечивает дополнительные сопутствующие преимущества.

Краткое описание изобретения

Вкратце, в настоящем изобретении предусмотрены соединения, в том числе их стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли, которые способны модулировать G12C-мутантные белки KRAS, HRAS и/или NRAS. В некоторых случаях соединения выступают в качестве электрофилов, которые способны образовывать ковалентную связь с остатком цистеина в положении 12 G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS. Также предусмотрены применения таких соединений для лечения различных заболеваний или состояний, таких как рак.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединения, характеризующиеся следующей структурой (I):



(I),

или их фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R¹, R^{2a}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, G¹, G², L¹, L², m¹, m², A, B, W, X, Y, Z и E являются такими, как определено в настоящем документе. В различных других вариантах осуществления также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие одно или более из вышеприведенных соединений структуры (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает применение заявленных фармацевтических композиций для лечения рака.

Другие предусмотренные применения включают регулирование активности G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS путем приведения G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS в реакцию с каким-либо соединением структуры (I). В других вариантах осуществления также предусмотрено ингибирование пролиферации клеточной популяции путем приведения клеточной популяции в контакт с каким-либо соединением структуры (I).

Эти и другие аспекты настоящего изобретения станут очевидными со ссылкой на следующее подробное описание.

Краткое описание графических материалов

На чертежах идентичные номера для ссылок указывают подобные элементы. Размеры и относительные положения элементов на чертежах необязательно начерчены в масштабе и некоторые из данных элементов произвольно увеличены и расположены для улучшения читаемости фигуры. Кроме того, конкретные очертания изображенных элементов не предназначены для передачи какой-либо информации, касающейся действительного очертания конкретных элементов, а были выбраны только лишь для облегчения распознавания на фигурах.

На фиг. 1 проиллюстрирована ферментативная активность RAS;

на фиг. 2 изображен путь передачи сигнала для RAS;

на фиг. 3 показаны некоторые распространенные онкогены, их соответствующий тип опухоли и суммарная частота мутаций (все опухоли).

Подробное описание

В следующем описании определенные конкретные детали изложены с целью обеспечения полного понимания различных вариантов осуществления настоящего изобретения. Однако специалисту в данной области будет понятно, что настоящее изобретение может быть осуществлено на практике без этих деталей.

Если контекст не подразумевает другое, во всем данном описании и формуле изобретения слово "содержать" и его вариации, например "содержит" и "содержащий", должны толковаться в открытом включающем смысле, т.е. как "включая без ограничения".

Во всем данном описании ссылка на "один вариант осуществления" или "вариант осуществления" означает, что конкретные свойство, структура или характеристика, описанные в отношении варианта осуществления, включены по меньшей мере в один вариант осуществления настоящего изобретения. Таким образом, все случаи появления фраз "в одном варианте осуществления" или "в варианте осуществления" в различных местах во всем данном описании необязательно относятся к тому же варианту осуществления. Более того, конкретные свойства, структуры или характеристики могут быть объединены каким-либо подходящим способом в один или более вариантов осуществления.

Если не указано другое, в контексте данного документа все технические и научные термины имеют такое же значение, какое обычно понимает специалист в данной области, к которой относится данное изобретение. Применяемые в описании и формуле изобретения формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если в контексте конкретно не указано другое.

"Амидинил" относится к радикалу формы $-(C=NR_a)NR_bR_c$, где каждый из R_a, R_b и R_c независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил.

"Амино" относится к радикалу -NH₂.

"Аминилсульфон" относится к радикалу -S(O)₂NH₂.

"Карбокси" или "карбоксил" относится к радикалу -CO₂H.

"Циано" относится к радикалу -CN.

"Гуанидинил" относится к радикалу формы $-NR_d(C=NR_a)NR_bR_c$, где каждый из R_a, R_b, R_c и R_d независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил.

"Гидрокси" или "гидроксил" относится к радикалу -OH.

"Имино" относится к заместителю =NH.

"Нитро" относится к радикалу $-\text{NO}_2$.

"Оксо" относится к заместителю $=\text{O}$.

"Тиоксо" относится к заместителю $=\text{S}$.

"Алкил" относится к радикалу с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящей только из атомов углерода и водорода, который является насыщенным или ненасыщенным (т.е. содержит одну или более двойных и/или тройных связей), имеющим от одного до двенадцати атомов углерода (C_1 - C_{12} алкил), предпочтительно от одного до восьми атомов углерода (C_1 - C_8 алкил) или от одного до шести атомов углерода (C_1 - C_6 алкил), и который присоединен к оставшейся части молекулы одинарной связью, например метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изопропил), н-бутил, н-пентил, 1,1-диметилэтил (трет-бутил), 3-метилгексил, 2-метилгексил, этенил, проп-1-енил, бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил, этинил, пропирил, бутинил, пентинил, гексинил и т.п. Алкил включает алкенилы (одна или более двойных углерод-углеродных связей) и алкинилы (одна или более тройных углерод-углеродных связей, например этинил и т.п.). "Амидинилалкил" относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере один амидиниловый заместитель. "Гуанидинилалкил" относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере один гуанидиниловый заместитель. Если в данном описании конкретно не указано другое, алкильная, амидинилалкильная и/или гуанидинилалкильная группа необязательно замещена.

"Алкилен" или "алкиленовая цепь" относится к прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей только из атомов углерода и водорода, которая является насыщенной или ненасыщенной (т.е. содержит одну или более двойных и/или тройных связей), и имеющей от одного до двенадцати атомов углерода, например метилен, этилен, пропилен, н-бутилен, этенилен, пропенилен, н-бутенилен, пропилилен, н-бутилилен и т.п. Алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы посредством одинарной или двойной связи и к радикальной группе посредством одинарной или двойной связи. Точки присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе могут представлять собой один атом углерода или любые два атома углерода в цепи. Если в данном описании конкретно не указано другое, алкиленовая цепь необязательно замещена.

"Алкилциклоалкил" относится к радикалу формулы $-\text{R}_b\text{R}_d$, где R_b представляет собой циклоалкильную цепь, как определено в настоящем документе, и R_d представляет собой алкильный радикал, как определено выше. Если в данном описании конкретно не указано другое, алкилциклоалкильная группа необязательно замещена.

"Алкокси" относится к радикалу формулы $-\text{OR}_a$, где R_a представляет собой алкильный радикал, как указано выше, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода. "Амидинилалкилокси" относится к алкоксигруппе, содержащей по меньшей мере один амидиниловый заместитель на алкильной группе. "Гуанидинилалкилокси" относится к алкоксигруппе, содержащей по меньшей мере один гуанидиниловый заместитель на алкильной группе. "Алкилкарбониламинилалкилокси" относится к алкоксигруппе, содержащей по меньшей мере один алкилкарбониламинильный заместитель на алкильной группе. "Гетероциклилалкилокси" относится к алкоксигруппе, содержащей по меньшей мере один гетероциклильный заместитель на алкильной группе. "Гетероарилалкилокси" относится к алкоксигруппе, содержащей по меньшей мере один гетероарильный заместитель на алкильной группе. "Аминилалкилокси" относится к алкоксигруппе, содержащей по меньшей мере один заместитель формы $-\text{NR}_a\text{R}_b$, где каждый из R_a и R_b независимо представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил, на алкильной группе. Если в данном описании конкретно не указано другое, алкокси-, амидинилалкилокси-, гуанидинилалкилокси-, алкилкарбониламинильная, гетероциклилалкилокси-, гетероарилалкилокси- и/или аминилалкилоксигруппа необязательно замещена.

"Алкоксиалкил" относится к радикалу формулы $-\text{R}_b\text{OR}_a$, где R_a представляет собой алкильный радикал, как указано выше, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода, а R_b представляет собой алкиленовый радикал, как указано выше, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода. Если в данном описании конкретно не указано другое, алкоксиалкильная группа необязательно замещена.

"Алкоксикарбонил" относится к радикалу формулы $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, где R_a представляет собой алкильный радикал, как указано выше, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода. Если в данном описании конкретно не указано другое, алкоксикарбонильная группа необязательно замещена.

"Арилокси" относится к радикалу формулы $-\text{OR}_a$, где R_a представляет собой арильный радикал, как определено в данном документе. Если в данном описании конкретно не указано другое, арилоксигруппа необязательно замещена.

"Алкиламинил" относится к радикалу формулы $-\text{NHR}_a$ или $-\text{NR}_a\text{R}_a$, где каждый R_a независимо представляет собой алкильный радикал, как указано выше, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода. "Галогеналкиламинильная" группа представляет собой алкиламинильную группу, содержащую по меньшей мере один галогеновый заместитель на алкильной группе. "Гидроксиалкиламинильная" группа представляет собой алкиламинильную группу, содержащую по меньшей мере один гидроксильный заместитель на алкильной группе. "Амидинилалкиламинильная" группа представляет собой алкиламинильную группу, содержащую по меньшей мере один амидинильный заместитель на алкильной группе.

"Гуанидинилалкиламинильная" группа представляет собой алкиламинильную группу, содержащую

по меньшей мере один гуанидинильный заместитель на алкильной группе. Если в данном описании конкретно не указано другое, алкиламинильная, галогеналкиламинильная, гидроксилалкиламинильная, амидинилалкиламинильная и/или гуанидинилалкиламинильная группа необязательно замещена.

"Аминилалкил" относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере один аминильный заместитель ($-NR_aR_b$, где каждый из R_a и R_b независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил). Аминильный заместитель может находиться на третичном, вторичном или первичном углероде. Если в данном описании конкретно не указано другое, аминилалкильная группа необязательно замещена.

"Аминилалкиламинил" относится к радикалу формулы $-NR_aR_b$, где R_a представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, а R_b представляет собой аминилалкил. Если в данном описании конкретно не указано другое, аминилалкиламинильная группа необязательно замещена.

"Аминилалкоксии" относится к радикалу формулы $-OR_aNH_2$, где R_a представляет собой алкилен. Если в данном описании конкретно не указано другое, аминилалкоксигруппа необязательно замещена.

"Алкиламинилалкоксии" относится к радикалу формулы $-OR_aNR_bR_c$, где R_a представляет собой алкилен, а каждый из R_b и R_c независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, при условии, что один из R_b или R_c представляет собой C_1 - C_6 алкил. Если в данном описании конкретно не указано другое, алкиламинилалкоксигруппа необязательно замещена.

"Алкилкарбониламинил" относится к радикалу формулы $-NH(C=O)R_a$, где R_a представляет собой алкильный радикал, как указано выше, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода. Если в данном описании конкретно не указано другое, алкилкарбониламинильная группа необязательно замещена. Алкенилкарбониламинил представляет собой алкилкарбониламинил, содержащий по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. Алкенилкарбониламинильная группа необязательно замещена.

"Алкилкарбониламинилалкоксии" относится к радикалу формулы $-OR_bNH(C=O)R_a$, где R_a представляет собой алкильный радикал, как указано выше, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода, а R_b представляет собой алкилен. Если в данном описании конкретно не указано другое, алкилкарбониламинилалкоксигруппа необязательно замещена.

"Алкиламинилалкил" относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере один алкиламинильный заместитель. Алкиламинильный заместитель может находиться на третичном, вторичном или первичном углероде. Если в данном описании конкретно не указано другое, алкиламинилалкильная группа необязательно замещена.

"Аминилкарбонил" относится к радикалу формулы $-C(=O)R_aR_b$, где каждый из R_a и R_b независимо представляет собой H или алкил. Если в данном описании конкретно не указано другое, аминилкарбонильная группа необязательно замещена.

"Алкиламинилкарбонил" относится к радикалу формулы $-C(=O)NR_aR_b$, где каждый из R_a и R_b независимо представляет собой H или алкил, при условии, что по меньшей мере один из R_a или R_b представляет собой алкил. Если в данном описании конкретно не указано другое, алкиламинилкарбонильная группа необязательно замещена.

"Аминилкарбонилалкил" относится к радикалу формулы $-R_cC(=O)NR_aR_b$, где каждый из R_a и R_b независимо представляет собой H или алкил, а R_c представляет собой алкилен. Если в данном описании конкретно не указано другое, аминилкарбонилалкильная группа необязательно замещена.

"Аминилкарбонилциклоалкилалкил" относится к радикалу формулы $-R_cC(=O)NR_aR_b$, где каждый из R_a и R_b независимо представляет собой H или алкил, а R_c представляет собой циклоалкил. Если в данном описании конкретно не указано другое, аминилкарбонилциклоалкильная группа необязательно замещена.

"Арил" относится к радикалу, представляющему собой углеводородную кольцевую систему, содержащую водород, от 6 до 18 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Для целей настоящего изобретения арильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Арильные радикалы включают без ограничения арильные радикалы, полученные из ацеантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, фторантена, флуорена, ас-индацена, s-индацена, индана, индена, нафталена, фенолена, фенантрена, плейдена, пирена и трифенилена. Если в данном описании конкретно не указано другое, подразумевается, что термин "арил" или приставка "ар-" (например, в "аралкил") включает арильные радикалы, которые необязательно замещены.

"Аралкил" относится к радикалу формулы $-R_bR_c$, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как указано выше, а R_c представляет собой один или более арильных радикалов, как указано выше, например бензил, дифенилметил и т.п.

Если в данном описании конкретно не указано другое, аралкильная группа необязательно замещена.

"Арилалкилокси" относится к радикалу формулы $-OR_bR_c$, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как указано выше, а R_c представляет собой один или более арильных радикалов, как указано выше, например бензил, дифенилметил и т.п. Если в данном описании конкретно не указано другое, арилалкилоксигруппа необязательно замещена.

"Арилалкиламинил" относится к радикалу формулы $-N(R_a)R_b-R_c$, где R_a представляет собой H или C_1-C_6 алкил, R_b представляет собой алкиленовую цепь, как указано выше, а R_c представляет собой один или более арильных радикалов, как указано выше, например бензил, дифенилметил и т.п. Если в данном описании конкретно не указано другое, арилалкиламинильная группа необязательно замещена.

"Карбоксиалкил" относится к радикалу формулы $-R_b-R_c$, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как указано выше, а R_c представляет собой карбоксигруппу, как указано выше. Если в данном описании конкретно не указано другое, карбоксиалкильная группа необязательно замещена.

"Цианоалкил" относится к радикалу формулы $-R_b-R_c$, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как указано выше, а R_c представляет собой цианогруппу, как указано выше. Если в данном описании конкретно не указано другое, цианоалкильная группа необязательно замещена.

"Циклоалкил" или "карбоциклическое кольцо" относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, который может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы, имеющие от трех до пятнадцати атомов углерода, предпочтительно имеющие от трех до десяти атомов углерода, и который является насыщенным или ненасыщенным и присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи.

Моноциклические радикалы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические радикалы включают, например, адамантил, норборнил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил и т.п. "Циклоалкенил" представляет собой циклоалкил, содержащий одну или более двойных углерод-углеродных связей в кольце. Если в данном описании конкретно не указано другое, циклоалкильная (или циклоалкенильная) группа необязательно замещена.

"Цианоциклоалкил" относится к радикалу формулы $-R_b-R_c$, где R_b представляет собой циклоалкиленовую цепь, а R_c представляет собой цианогруппу, как указано выше. Если в данном описании конкретно не указано другое, цианоциклоалкильная группа необязательно замещена.

"Циклоалкиламинилкарбонил" относится к радикалу формулы $-C(=O)NR_aR_b$, где каждый из R_a и R_b независимо представляет собой H или циклоалкил, при условии, что по меньшей мере один из R_a или R_b представляет собой циклоалкил. Если в данном описании конкретно не указано другое, циклоалкиламинилкарбонильная группа необязательно замещена.

"Циклоалкилалкил" относится к радикалу формулы $-R_bR_d$, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как указано выше, а R_d представляет собой циклоалкильный радикал, как указано выше. Если в данном описании конкретно не указано другое, циклоалкилалкильная группа необязательно замещена.

"Конденсированный" относится к любой описанной в данном документе кольцевой структуре, которая конденсирована с существующей кольцевой структурой соединений по настоящему изобретению. Если конденсированное кольцо представляет собой гетероциклическое кольцо или гетероарильное кольцо, любой атом углерода в существующей кольцевой структуре, который становится частью конденсированного гетероциклического кольца или конденсированного гетероарильного кольца, заменяется атомом азота.

"Галогено" или "галоген" относится к бром, хлору, фтору или йоду.

"Галогеналкил" относится к алкильному радикалу, как указано выше, который замещен одним или более галогеновыми радикалами, как указано выше, например, трифторметил, дифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и т.п. Если в данном описании конкретно не указано другое, галогеналкильная группа необязательно замещена.

"Галогеналкокси" относится к радикалу формулы $-OR_a$, где R_a представляет собой галогеналкильный радикал, как определено в данном документе, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода. Если в данном описании конкретно не указано другое, галогеналкоксигруппа необязательно замещена.

"Гетероциклил" или "гетероциклическое кольцо" относится к стабильному 3-18-членному неароматическому кольцевому радикалу, который включает от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу. Если в данном описании конкретно не указано другое, гетероциклический радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероциклическом радикале необязательно окислены; атом азота необязательно кватернизирован; и гетероциклический радикал является частично или полностью насыщенным. Примеры таких гетероциклических радикалов включают без ограничения диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолинил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тританил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиоморфолинил, 1-оксо-тиоморфолинил и 1,1-диоксо-тиоморфолинил. Если в данном описании конкретно не указано другое, "Гетероциклилокси" относится к гетероциклической группе, связанной с остальной частью молекулы по-

средством кислородной связи (-O-). "Гетероциклиламинил" относится к гетероциклильной группе, связанной с остальной частью молекулы посредством азотной связи (-NR_a-, где R_a представляет собой H или C₁-C₆алкил). Если в данном описании конкретно не указано другое, гетероциклильная, гетероциклокси и/или гетероциклиламинильная группа необязательно замещена.

"N-гетероциклил" относится к гетероциклильному радикалу, как указано выше, содержащему по меньшей мере один атом азота, и где точкой присоединения гетероциклильного радикала к остальной части молекулы является атом азота в гетероциклильном радикале. Если в данном описании конкретно не указано другое, N-гетероциклильная группа необязательно замещена.

"Гетероциклилалкил" относится к радикалу формулы -R_bR_c, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как указано выше, а R_c представляет собой гетероциклильный радикал, как указано выше, и если гетероциклил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, гетероциклил необязательно присоединен к алкильному радикалу через атом азота. Если в данном описании конкретно не указано другое, гетероциклилалкильная группа необязательно замещена.

"Гетероциклилалкилокси" относится к радикалу формулы -OR_bR_c, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как указано выше, а R_c представляет собой гетероциклильный радикал, как указано выше, и если гетероциклил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, гетероциклил необязательно присоединен к алкильному радикалу через атом азота. Если в данном описании конкретно не указано другое, гетероциклилалкилоксигруппа необязательно замещена.

"Гетероциклилалкиламинил" относится к радикалу формулы -N(R_c)R_bR_c, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как указано выше, а R_c представляет собой гетероциклильный радикал, как указано выше, и если гетероциклил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, гетероциклил необязательно присоединен к алкильному радикалу через атом азота, R_c представляет собой H или C₁-C₆алкил. Если в данном описании конкретно не указано другое, гетероциклилалкилоксигруппа необязательно замещена.

"Гетероарил" относится к радикалу, представляющему собой 5-14-членную кольцевую систему, содержащую атомы водорода, от одного до тринадцати атомов углерода, от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Для целей настоящего изобретения гетероарильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероарильном радикале могут необязательно быть окисленными; атом азота может быть необязательно кватернизированным. Примеры включают без ограничения азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензодиоксолил, бензофуранил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, 2-оксазепинил, оксазолил, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, 1-фенил-1H-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиначолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и тиофенил (т.е. тиенил). "Гетероарилокси" относится к гетероарильной группе, связанной с остальной частью молекулы посредством кислородной связи (-O-).

"Гетероариламинил" относится к гетероарильной группе, связанной с остальной частью молекулы посредством азотной связи (-NR_a-, где R_a представляет собой H или C₁-C₆алкил). Если в данном описании конкретно не указано другое, гетероарильная, гетероарилокси и/или гетероариламинильная группа необязательно замещена.

"N-гетероарил" относится к гетероарильному радикалу, как указано выше, содержащему по меньшей мере один атом азота, и где точкой присоединения гетероарильного радикала к остальной части молекулы является атом азота в гетероарильном радикале. Если в данном описании конкретно не указано другое, N-гетероарильная группа необязательно замещена.

"Гетероарилалкил" относится к радикалу формулы -R_bR_f, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как указано выше, а R_f представляет собой гетероарильный радикал, как указано выше. Если в данном описании конкретно не указано другое, гетероарилалкильная группа необязательно замещена.

"Гетероарилалкилокси" относится к радикалу формулы -OR_bR_f, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как указано выше, а R_f представляет собой гетероарильный радикал, как указано выше, и если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, гетероциклил необязательно присоединен к алкильному радикалу через атом азота. Если в данном описании конкретно не указано другое, гетероарилалкилоксигруппа необязательно замещена.

"Гетероарилалкиламинил" относится к радикалу формулы -NR_cR_bR_f, где R_b представляет собой ал-

киленовую цепь, как указано выше, а R_f представляет собой гетероарильный радикал, как указано выше, и если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, гетероциклил необязательно присоединен к алкильному радикалу через атом азота, и R_c представляет собой H или C_1 - C_6 алкил. Если в данном описании конкретно не указано другое, гетероарилалкилоксигруппа необязательно замещена. "Гидроксилалкил" относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере один гидроксильный заместитель. Заместитель -OH может находиться на первичном, вторичном или третичном углероде. Если в данном описании конкретно не указано другое, гидроксилалкильная группа необязательно замещена. "Гидроксилалкиламинил" представляет собой алкиламинильную группу, содержащую по меньшей мере один -OH-заместитель, который находится на первичном, вторичном или третичном углероде. Если в данном описании конкретно не указано другое, гидроксилалкиламинильная группа необязательно замещена.

"Тиоалкил" относится к радикалу формулы $-SR_a$, где R_a представляет собой алкильный радикал, как указано выше, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода. Если в данном описании конкретно не указано другое, тиоалкильная группа необязательно замещена.

В контексте данного документа термин "замещенный" означает любую из приведенных выше групп (например, алкильная, алкиленовая, алкилциклоалкильная, алкокси, амидинилалкилокси, гуанидинилалкилокси, алкилкарбониламинилалкилокси, гетероциклилалкилокси, гетероарилалкилокси, аминилалкилокси, алкоксиалкильная, алкоксикарбонильная, галогеналкиламинильная, гидроксилалкиламинильная, амидинилалкиламинильная, гуанидинилалкиламинильная, аминилалкильная, аминилалкиламинильная, аминилалкокси, алкиламинилалкокси арилокси, алкиламинильная, алкилкарбониламинильная, алкиламинилалкильная, аминилкарбонильная, алкиламинилкарбонильная, алкилкарбониламинилалкокси, аминилкарбонилалкильная, аминилкарбонилциклоалкилалкильная, тиоалкильная, арильная, аралкильная, арилалкилокси, арилалкиламинильная, карбоксиалкильная, цианоалкильная, циклоалкильная, циклоалкилокси, циклоалкиламинильная, цианоциклоалкильная, циклоалкиламинилкарбонильная, циклоалкилалкильная, галогеналкильная, галогеналкокси, гетероциклильная, гетероциклилокси, гетероциклиламинильная, N-гетероциклильная, гетероциклилалкильная, гетероциклилалкилокси, гетероциклилалкиламинильная, гетероарильная, N-гетероарильная, гетероарилалкильная, гетероарилалкилокси, гетероарилалкиламинильная, гидроксилалкиламинильная и/или гидроксилалкильная), где по меньшей мере один атом водорода заменен связью с атомом, отличными от водорода, такими как без ограничения атом галогена, например F, Cl, Br и I; атом кислорода в таких группах, как гидроксильные группы, алкоксигруппы и сложноэфирные группы; атом серы в таких группах, как тиольные группы, тиоалкильные группы, сульфоновые группы, сульфонильные группы и сульфоксидные группы; атом азота в таких группах, как амины, амиды, алкиламины, диалкиламины, ариламины, алкилариламины, диариламины, N-оксиды, имиды и енамины; атом кремния в таких группах, как триалкилсилильные группы, диалкиларилсилильные группы, алкилдиарилсилильные группы и триарилсилильные группы; а также другие гетероатомы в различных других группах. "Замещенный" также означает любую из приведенных выше групп, в которой один или более атомов водорода заменены связью более высокого порядка (например, двойной или тройной связью) с таким гетероатомом, как кислород в оксо, карбонильной, карбоксильной и сложноэфирной группах; и азот в таких группах, как имины, оксимины, гидразоны и нитрилы. Например, "замещенный" включает любую из приведенных выше групп, в которой один или более атомов водорода заменены $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$ и $-SO_2NR_gR_h$. "Замещенный" также означает любую из приведенных выше групп, в которой один или более атомов водорода заменены $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$. В вышеприведенном R_g и R_h являются одинаковыми или различными и независимо представляют собой водород, алкил, алкокси, алкиламинил, тиоалкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, галогеналкил, гетероциклил, N-гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, N-гетероарил и/или гетероарилалкил. "Замещенный", кроме того, означает любую из приведенных выше групп, в которой один или более атомов водорода заменены связью с аминильной, циано, гидроксильной, имино, нитро, оксо, тиоксо, галогеновой, алкильной, алкокси, алкиламинильной, тиоалкильной, арильной, аралкильной, циклоалкильной, циклоалкилалкильной, галогеналкильной, гетероциклильной, N-гетероциклильной, гетероциклилалкильной, гетероарильной, N-гетероарильной и/или гетероарилалкильной группой. Кроме того, каждый из вышеприведенных заместителей также может быть необязательно замещен одним или более из вышеприведенных заместителей.

"Электрофил" или "электрофильный фрагмент" представляет собой любой фрагмент, способный реагировать с нуклеофилом (например, фрагмент с неподеленной парой электронов, отрицательным зарядом, частично отрицательным зарядом и/или избытком электронов, например группа -SH). Электрофилы, как правило, бедны электронами или содержат атомы, которые бедны электронами. В определенных вариантах осуществления электрофил содержит положительный заряд или частично положительный заряд, имеет резонансную структуру, которая содержит положительный заряд или частично положительный заряд или представляет собой фрагмент, в котором делокализация или поляризация электронов дает в результате один или более атомов, которые содержат положительный заряд или частично положительный заряд. В некоторых вариантах осуществления электрофилы содержат сопряженные двойные связи,

например, α,β -ненасыщенное карбонильное соединение или α,β -ненасыщенное тиокарбонильное соединение.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству соединения, описанного в данном документе, которое является достаточным для осуществления предусмотренного применения, в том числе без ограничения лечения заболевания, как указано ниже. Терапевтически эффективное количество может варьировать в зависимости от предусмотренного применения в лечении (*in vivo*), или субъекта и болезненного состояния, подлежащего лечению, например, веса и возраста субъекта, тяжести болезненного состояния, способа введения и т.п., которые могут быть легко определены специалистом средней квалификации в данной области. Термин также относится к дозе, которая будет вызывать определенный ответ в клетках-мишенях, например снижение адгезии тромбоцитов и/или миграции клеток. Конкретная доза будет варьировать в зависимости от конкретных выбранных соединений, придерживаемого режима дозирования, вводят ли их в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, в которую их вводят, и физической системы доставки, в которой они содержатся.

В контексте данного документа "лечение" или "лечить" относится к подходу в получении положительных или необходимых результатов относительно заболевания, расстройства или медицинского состояния, в том числе без ограничения терапевтической пользы и/или профилактической пользы. Под терапевтической пользой подразумевают устранение или уменьшение интенсивности проявления подразумеваемого расстройства, подлежащего лечению. Также терапевтической пользы достигают путем уменьшения интенсивности проявления одного или более из физиологических симптомов, связанных с подразумеваемым расстройством, благодаря чему у субъекта наблюдают улучшение, несмотря на то, что субъект все еще может быть поражен подразумеваемым расстройством. В определенных вариантах осуществления с целью профилактической пользы композиции вводят субъекту с риском развития конкретного заболевания или субъекту, у которого проявляется один или более из физиологических симптомов заболевания, даже если диагноз данного заболевания, возможно, не был поставлен.

В контексте данного документа термин "терапевтический эффект" охватывает терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу, как описано выше. Профилактический эффект включает замедление или устранение возникновения заболевания или состояния, замедление или устранение начала проявления симптомов заболевания или состояния, снижение скорости, прекращение или обращения прогрессировать заболевания или состояния или любую их комбинацию.

В контексте данного документа термин "совместное введение", "введенный в комбинации с" и их грамматические эквиваленты охватывают введение двух или более средств животному, в том числе людям, с тем, чтобы и средства, и/или их метаболиты присутствовали у субъекта одновременно. Совместное введение включает одновременное введение в отдельных композициях, введение в разные моменты времени в отдельных композициях или введение в композиции, в которой присутствуют оба средства.

"Фармацевтически приемлемая соль" включает как соли присоединения кислоты, так и соли присоединения основания.

"Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты" относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются биологически или иным образом нежелательными, и которые образованы неорганическими кислотами, такими как без ограничения хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., и органическими кислотами, такими как без ограничения уксусная кислота, 2,2-дихлоруксусная кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, 4-ацетамидобензойная кислота, камфорная кислота, камфор-10-сульфоновая кислота, каприновая кислота, капроновая кислота, каприловая кислота, карбоновая кислота, коричная кислота, лимонная кислота, цикламовая кислота, додецилсульфоновая кислота, этан-1,2-дисульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, галактаровая кислота, гентициновая кислота, глюкөгептоновая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, глутаминовая кислота, глутаровая кислота, 2-оксо-глутаровая кислота, глицерофосфорная кислота, гликолевая кислота, гиппуровая кислота, изомасляная кислота, молочная кислота, лактобионовая кислота, лауриновая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, слизевая кислота, нафталин-1,5-дисульфоновая кислота, нафталин-2-сульфоновая кислота, 1-гидрокси-2-нафтойная кислота, никотиновая кислота, олеиновая кислота, оротовая кислота, щавелевая кислота, пальмитиновая кислота, палмовая кислота, пропионовая кислота, пироглутамовая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, 4-аминосалициловая кислота, себациновая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, виннокаменная кислота, тиоциановая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, трифторуксусная кислота, ундециленовая кислота и т.п.

"Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания" относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются биологически или другим образом нежелательными. Данные соли получают путем добавления неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, полученные из неорганических ос-

нований, включают без ограничения соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Предпочтительными неорганическими солями являются соли аммония, натрия, калия, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, в том числе встречающихся в природе замещенных аминов, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как аммоний, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, диэтианоламин, этаноламин, динол, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, бенетамин, бензатин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкозамин, теобромин, триэтианоламин, трометамин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминовые смолы и т.п. Особенно предпочтительными органическими основаниями являются изопропиламин, диэтиламин, этаноламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин.

Термины "антагонист" и "ингибитор" применяют взаимозаменяемо, и они относятся к соединению, имеющему способность ингибировать биологическую функцию белка-мишени, путем ингибирования либо активности, либо экспрессии белка, такого как G12C KRAS, HRAS или NRAS. Соответственно, термины "антагонист" и "ингибиторы" определены в контексте биологической роли белка-мишени. Несмотря на то, что предпочтительные в данном документе антагонисты специфически взаимодействуют (например, связываются) с мишенью, соединения, ингибирующие биологическую активность белка-мишени путем взаимодействия с другими членами пути передачи сигнала, членом которого является белок-мишень, также конкретно включены в данное определение. Предпочтительная биологическая активность, подлежащая ингибированию антагонистом, связана с развитием, ростом или распространением опухоли.

В контексте данного документа термин "агонист" относится к соединению, обладающему способностью вызывать или повышать биологическую функцию белка-мишени путем ингибирования либо активности, либо экспрессии белка-мишени. Соответственно, термин "агонист" определен в контексте биологической роли полипептида-мишени. Несмотря на то, что предпочтительные в данном документе агонисты специфически взаимодействуют (например, связываются) с мишенью, соединения, которые вызывают или увеличивают биологическую активность полипептида-мишени путем взаимодействия с другими членами пути передачи сигнала, членом которого является полипептид-мишень, также конкретно включены в данное определение.

В контексте данного документа "средство" или "биологически активное средство" относится к биологическому, фармацевтическому или химическому соединению или другому фрагменту. Неограничивающие примеры включают простую или сложную органическую или неорганическую молекулу, пептид, белок, олигонуклеотид, антитело, производное антитела, фрагмент антитела, производное витаминов, углеводов, токсинов или химиотерапевтического соединения. Могут быть синтезированы различные соединения, например малые молекулы и олигомеры (например, олигопептиды и олигонуклеотиды), и синтетические органические соединения на основе различных главных структур. Кроме того, соединения для скрининга можно получить из различных природных источников, например растительных или животных экстрактов и т.п.

"Передача сигнала" представляет собой процесс, во время которого стимулирующие или ингибирующие сигналы передаются в клетку и внутри клетки с целью вызвать внутриклеточный ответ. Модулятор пути передачи сигнала относится к соединению, которое модулирует активность одного или более клеточных белков, вовлеченных в тот же конкретный путь передачи сигнала. Модулятор может усиливать (агонист) или подавлять (антагонист) активность сигнальной молекулы.

"Противораковое средство", "противоопухолевое средство" или "химиотерапевтическое средство" относится к любому средству, пригодному для лечения неопластического состояния. Один из классов противораковых средств включает химиотерапевтические средства. "Химиотерапия" означает введение одного или более химиотерапевтических лекарственных средств и/или других средств пациенту, страдающему раком, различными способами, в том числе внутривенным, пероральным, внутримышечным, внутривнутрибрюшинным, интравезикальным, подкожным, трансдермальным, трансбуккальным или ингаляционным введением или в форме суппозитория.

Термин "пролиферация клеток" относится к феномену, посредством которого изменяется число клеток в результате деления. Данный термин также охватывает рост клеток, посредством которого изменяется морфология клеток (например, увеличение размера) в соответствии с пролиферативным сигналом.

Термин "селективное ингибирование" или "селективно ингибирует" относится к способности средства, относящегося к биологически активному средству, преимущественно снижать сигнальную активность мишени по сравнению с сигнальной активностью вне мишени, путем прямого или опосредованного взаимодействия с мишенью.

"Субъект" относится к животному, такому как млекопитающее, например человеку. Описанные в данном документе способы могут быть пригодными как для лечения людей, так и для применений в ветеринарии. В некоторых вариантах осуществления субъектом является млекопитающее, а в некоторых вариантах осуществления субъектом является человек.

"Млекопитающее" включает людей и как одомашненных животных, таких как лабораторные жи-

вотные и домашние животные (например, кошки, собаки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, козы, лошади, кролики), так и не являющихся домашними животными, таких как дикие животные и т.п.

"Лучевая терапия" означает воздействие на субъекта с использованием обычных способов и композиций, известных практикующему врачу, источника излучения, такого как излучающие α -частицы радионуклиды (например, радионуклиды актиния и тория), источники излучения с низкой линейной передачей энергии (LET) (т.е. β -излучатели), излучатели конверсионных электронов (например, стронций-89 и самарий-153-EDTMP) или излучение высокой энергии, в том числе без ограничения рентгеновские лучи, γ -лучи и нейтроны.

"Противораковое средство", "противоопухолевое средство" или "химиотерапевтическое средство" относится к любому средству, пригодному для лечения неопластического состояния. Один из классов противораковых средств включает химиотерапевтические средства. "Химиотерапия" означает введение одного или более химиотерапевтических лекарственных средств и/или других средств пациенту, страдающему раком, различными способами, в том числе внутривенным, пероральным, внутримышечным, внутривентральным, интравезикальным, подкожным, трансдермальным, трансбуккальным или ингаляционным введением или в форме суппозитория.

"Термин *"in vivo"* относится к явлению, происходящему в теле субъекта.

Изобретение, раскрытое в данном документе, также предназначено для включения всех фармацевтически приемлемых соединений структуры (I), подлежащих изотопному мечению путем замены одного или более атомов атомом с отличной атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть введены в раскрытые соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, например ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I соответственно. Данные меченные радиоактивными изотопами соединения могут быть пригодными для облегчения определения или измерения эффективности соединений, представляя, например, участок или механизм действия или аффинность связывания с фармакологически важным местом действия. Определенные меченные изотопами соединения структуры (I), например соединения, включающие радиоактивный изотоп, пригодны в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, т.е. ^3H , и углерод-14, т.е. ^{14}C , особенно пригодны для данной цели ввиду простоты их введения и легкодоступных средств обнаружения.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может обеспечивать определенные терапевтические преимущества в результате более высокой метаболической стабильности, например увеличенный период полувыведения *in vivo* или уменьшенная необходимая доза, и, следовательно, в некоторых случаях является предпочтительным.

Замещение позитронноактивными изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть применим в исследованиях с помощью позитронно-эмиссионной томографии (PET) для оценки степени занятости рецептора субстратом. Меченные изотопами соединения структуры (I), как правило, можно получить с помощью обычных методик, известных специалисту в данной области, или способов, аналогичных способам, описанным в разделе получения и примеров, как указано ниже, с использованием соответствующего меченного изотопами реагента вместо ранее применяемого не меченного реагента.

Изобретение, раскрытое в данном документе, также предназначено для включения *in vivo* метаболических продуктов раскрытых соединений. Такие продукты, например, могут быть результатом окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, эстерификации и т.п. введенного соединения, прежде всего, в связи с ферментативными процессами. Соответственно, настоящее изобретение включает соединения, полученные посредством способа, включающего введение соединения по настоящему изобретению млекопитающему в течение промежутка времени, достаточного для образования его метаболического продукта. Такие продукты, как правило, определяют путем введения меченного радиоактивными изотопами соединения по настоящему изобретению в обнаруживаемой дозе млекопитающему, например крысе, мыши, морской свинке, обезьяне или человеку, с обеспечением достаточного времени для протекания метаболических реакций и выделения их продуктов преобразования из мочи, крови или других биологических образцов.

"Стабильное соединение" и "стабильная структура" предназначены для указания соединения, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать выделение до пригодной степени чистоты из реакционной смеси и составление в эффективное терапевтическое средство.

Сольват соединения по настоящему изобретению зачастую получают в ходе кристаллизации. В контексте данного документа термин "сольват" относится к агрегату, который содержит одну или более молекул соединения по настоящему изобретению с одной или более молекулами растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой воду, при этом сольват представляет собой гидрат. В качестве альтернативы в других вариантах осуществления растворитель представляет собой органический растворитель. Таким образом, соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде гидрата, в том числе моногидрата, дигидрата, полугидрата, полуторагидрата, тригидрата, тетрагидрата и т.п., а также в соответствующих сольватированных формах. В некоторых аспектах соединения по настоящему изобретению представляет собой истинный сольват, тогда как в других случаях

соединение по настоящему изобретению лишь сохраняет добавочную воду или представляет собой смесь воды и некоторого добавочного растворителя.

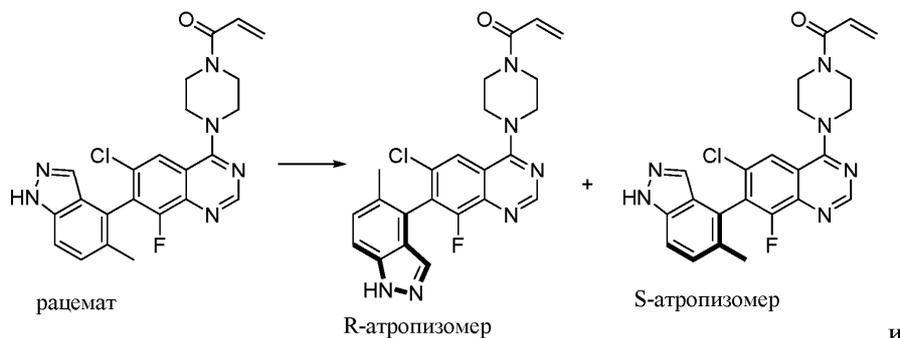
"Необязательный" или "необязательно" означает, что описанное далее явление или обстоятельства могут происходить или могут не происходить и что описание включает случаи, когда указанное явление или обстоятельство происходит, и случаи, в которых не происходит. Например, "необязательно замещенный арил" означает, что арильный радикал может быть замещен или может быть не замещен и что описание включает и замещенные арильные радикалы, и арильные радикалы без замещения.

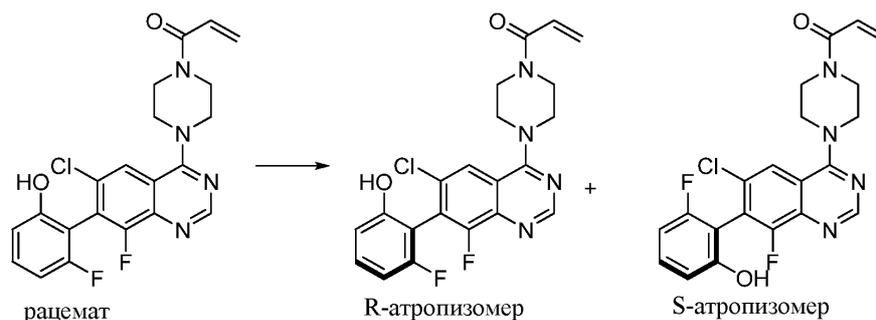
"Фармацевтическая композиция" относится к составу соединения по настоящему изобретению и среды, общепринятой в данной области, для доставки биологически активного соединения млекопитающим, например людям. Такая среда включает все их фармацевтически приемлемые носители, разбавители или наполнители.

"Фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель" включает без ограничения любое вспомогательное вещество, носитель, наполнитель, вещество, способствующее скольжению, подслащивающее средство, разбавитель, консервант, краситель/окрашивающее средство, усилитель вкуса и запаха, поверхностно-активное вещество, смачивающее средство, диспергирующее средство, суспендирующее средство, стабилизатор, изотоническое средство, растворитель или эмульгатор, которые были одобрены Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США в качестве приемлемых для применения для людей или домашних животных.

Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более асимметрических центров и, следовательно, могут приводить к образованию энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые определены, с точки зрения абсолютной стереохимии, как (R)- или (S)-, либо как (D)- или (L)- для аминокислот. Подразумевается, что настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (R)- и (S)- или (D)- и (L)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или выделены с использованием обычных методик, например хроматографии и фракционной кристаллизации. Обычные методики получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или выделения рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC). Если описанные в данном документе соединения содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии и если не указано другое, предполагается, что соединения включают и E-, и Z-геометрические изомеры.

Настоящее изобретение включает все виды ротамеров и конформационно ограниченные положения соединения по настоящему изобретению. Также включены атропизомеры, которые представляют собой стереоизомеры, возникающие из-за затрудненного вращения вокруг одинарной связи, где разность энергий в связи с пространственной деформацией или другими факторами создает барьер для вращения, который является достаточно высоким для обеспечения выделения отдельных конформационных изомеров. В качестве примера определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде смесей атропизомеров или очищенных или обогащенных относительно присутствия одного атропизомера. Неограничивающие примеры соединений, которые существуют в виде атропизомеров, включают следующие соединения:





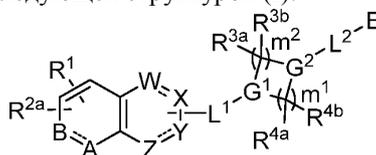
"Стереизомер" относится к соединению, составленному из тех же атомов, связанных теми же связями, но имеющих различные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее изобретение предусматривает различные стереоизомеры и их смеси и включает "энантиомеры", которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых не являются совмещаемыми зеркальными изображениями друг друга.

Протокол химического наименования и структурные диаграммы, применяемые в данном документе, представляют собой модифицированную форму номенклатурной системы I.U.P.A.C., в котором используются программное обеспечение ACD/Name Version 9.07 и/или программное обеспечение для названий ChemDraw Ultra Version 11.0.1 (CambridgeSoft). Для сложных химических названий, применяемых в данном документе, группу заместителя, как правило, называют перед группой, к которой она присоединяется. Например, циклопропилэтил содержит этиловый каркас с циклопропиловым заместителем. За исключением случаев, описанных ниже, все связи определены на химических структурных диаграммах в данном документе, для всех связей, кроме связей на некоторых атомах углерода, которые, как предполагается, связываются с необходимыми атомами водорода для завершения валентности.

Соединения.

В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединения, которые способны селективно связываться и/или модулировать G12C-мутантный белок KRAS, HRAS или NRAS. Соединения могут модулировать G12C-мутантный белок KRAS, HRAS или NRAS путем реакции с аминокислотой. Без ограничения какой-либо теорией авторы настоящей заявки считают, что в некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению селективно реагируют с G12C-мутантным белком KRAS, HRAS или NRAS путем образования ковалентной связи с цистеином в положении 12 G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS. При связывании с цистеином 12 соединения по настоящему изобретению могут заблокировать Switch II G12C-мутантного KRAS, HRAS или NRAS в неактивном состоянии. Данное неактивное состояние может отличаться от состояния, наблюдаемого для GTP- и GDP-связанного KRAS, HRAS или NRAS. Некоторые соединения по настоящему изобретению также могут иметь возможность нарушать конформацию Switch I. Некоторые соединения по настоящему изобретению могут способствовать связыванию KRAS, HRAS или NRAS с GDP вместо GTP и, следовательно, переводить KRAS, HRAS или NRAS в неактивное GDP-состояние KRAS, HRAS или NRAS. Поскольку связывание эффекторов с KRAS, HRAS или NRAS является высокочувствительным для конформации Switch I и II, необратимое связывание данных соединений может нарушить последующую передачу сигнала KRAS, HRAS или NRAS.

Как отмечено выше, в одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрены соединения, обладающие активностью модуляторов G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS, при этом соединения характеризуются следующей структурой (I):



(I),

или их фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где
 А представляет собой CR¹, CR^{2b}, NR⁷ или S;
 В представляет собой связь, CR¹ или CR^{2c};
 каждый из G¹ и G² независимо представляет собой N или CH;
 каждый из W, X и Y независимо представляет собой N, NR⁵ или CR⁶;
 Z представляет собой связь, N или CR^{6a}, или Z представляет собой NH, если Y представляет собой C=O;
 L¹ представляет собой связь или NR⁷;
 L² представляет собой связь или C₁-C₆алкилен;

R^1 представляет собой арил;
каждый из R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} независимо представляет собой H, галоген, -OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, гетероарил или арил;

в каждом случае R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил, гидроксилалкил, аминилалкил, алкиламинилалкил, цианоалкил, карбоксиалкил, аминилкарбонилалкил или аминилкарбонил; или R^{3a} и R^{3b} соединяются с образованием карбоциклического или гетероциклического кольца; или R^{3a} представляет собой H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил, гидроксилалкил, аминилалкил, алкиламинилалкил, цианоалкил, карбоксиалкил, аминилкарбонилалкил или аминилкарбонил, а R^{3b} соединяется с R^{4b} с образованием карбоциклического или гетероциклического кольца;

в каждом случае R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил, гидроксилалкил, аминилалкил, алкиламинилалкил, цианоалкил, карбоксиалкил, аминилкарбонилалкил или аминилкарбонил; или R^{4a} и R^{4b} соединяются с образованием карбоциклического или гетероциклического кольца; или R^{4a} представляет собой H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил, гидроксилалкил, аминилалкил, алкиламинилалкил, цианоалкил, карбоксиалкил, аминилкарбонилалкил или аминилкарбонил, а R^{4b} соединяется с R^{3b} с образованием карбоциклического или гетероциклического кольца;

в каждом случае R^5 независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или связь с L^1 ;

в каждом случае R^6 независимо представляет собой H, оксо, циано, цианоалкил, амина, аминилалкил, аминилалкиламинил, аминилкарбонил, аминилсульфонил, -CO₂NR^aR^b, где каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, или R^a и R^b соединяются с образованием карбоциклического или гетероциклического кольца, алкиламинил, галогеналкиламинил, гидроксилалкиламинил, амидинилалкил, амидинилалкокси, амидинилалкиламинил, гуанидинилалкил, гуанидинилалкокси, гуанидинилалкиламинил, C_1 - C_6 алкокси, аминилалкокси, алкиламинилалкокси, алкилкарбониламинилалкокси, C_1 - C_6 алкил, гетероциклил, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламинил, гетероциклилалкиламинил, гетероарил, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламинил, гетероарилалкиламинил, арил, арилокси, ариламинил, арилалкиламинил, арилалкилокси или связь с L^1 ;

R^{6a} представляет собой H, алкил или связь с L^1 ;

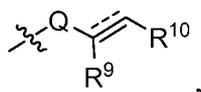
R^7 представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

каждый из m^1 и m^2 независимо равен 1, 2 или 3;

==== обозначает одинарную или двойную связь, благодаря которой удовлетворены все валентности;

и

E имеет следующую структуру:



где \equiv обозначает двойную или тройную связь;

Q представляет собой -C(=O)-, -C(=NR⁸)-, -NR⁸C(=O)-, -S(=O)₂- или -NR⁸S(=O)₂-;

R⁸ представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или гидроксилалкил;

R⁸ представляет собой H, -OH, -CN или C_1 - C_6 алкил;

Если \equiv представляет собой двойную связь, тогда каждый из R⁹ и R¹⁰ независимо представляет собой H, циано, карбоксил, C_1 - C_6 алкил, алкоксикарбонил, аминилалкил, алкиламинилалкил, гетероарил или гидроксилалкил, или R⁹ и R¹⁰ соединяются с образованием карбоциклического или гетероциклического кольца;

если \equiv представляет собой тройную связь, тогда R⁹ отсутствует, а R¹⁰ представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, аминилалкил, алкиламинилалкил или гидроксилалкил; и

где по меньшей мере один из W, X, Y или Z представляет собой CR⁶, где R⁶ представляет собой связь с L^1 , или по меньшей мере один из W, X или Y представляет собой NR⁵, где R⁵ представляет собой связь с L^1 , и

где каждый из алкилена, гетероциклила, гетероарила, арила, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галоалкила, C_1 - C_6 алкокси, алкоксикарбонила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксиалкила, аминилалкила, алкиламинилалкила, цианоалкила, карбоксиалкила, аминилкарбонилалкила, аминилкарбонила, аминилалкиламинила, аминилсульфонила, карбоциклического кольца, гетероциклического кольца, алкиламинила, галоалкиламинила, гидроксиалкиламинила, амидинилалкила, амидинилалкокси, амидинилалкиламинила, гуанидинилалкила, гуанидинилалкокси, гуанидинилалкиламинила, аминилалкокси, алкиламинилалкокси, алкилкарбониламинилалкокси, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламинила, гетероциклилалкиламинила, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламинила, гетероарилалкиламинила, арилокси, ариламинила, арилалкиламинила и арилалкилокси необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из амина, циано, гидрокси, имино, нитро, оксо, тиоксо, гало, аминилсульфонила, аминилкарбонила, C_1 - C_{12} алкила, C_1 - C_6 алкиламинилкарбонила, аминилкарбонил C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_{12} галоалкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галоалкокси, C_1 -

C₆алкоксиалкила, C₁-C₆галоалкоксиалкила, цианоC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилциклоалкила, C₁-C₆алкилгетероциклоалкила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкиламинила, C₁-C₆алкилкарбониламинила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₂-C₆алкенилкарбониламинила, C₁-C₆тиоалкила, арила, аралкила, C₃-C₈циклоалкила, C₃-C₈циклоалкилалкила, аминилкарбонилC₃-C₈циклоалкила, C₃-C₈циклоалкиламинилкарбонила, конденсированного C₃-C₈циклоалкила, гетероциклила, N-гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила, N-гетероарила и гетероарилалкила, и

где алкил представляет собой C₁-C₆алкил;

аминил представляет собой -NR^aR^b, где каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил;

гетероциклил представляет собой 3-18-членный неароматический кольцевой радикал, содержащий от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы;

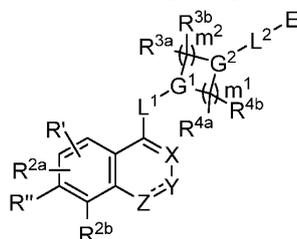
гетероциклическое кольцо представляет собой 3-18-членное неароматическое кольцо, содержащее от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы;

гетероарил представляет собой 5-14-членную кольцевую систему, содержащую от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и по меньшей мере одного ароматического кольца;

арил представляет собой углеводородную кольцевую систему, содержащую от 6 до 18 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо; и

карбоциклическое кольцо представляет собой C₃-C₁₅ неароматический моноциклический или полициклический углеводородный радикал.

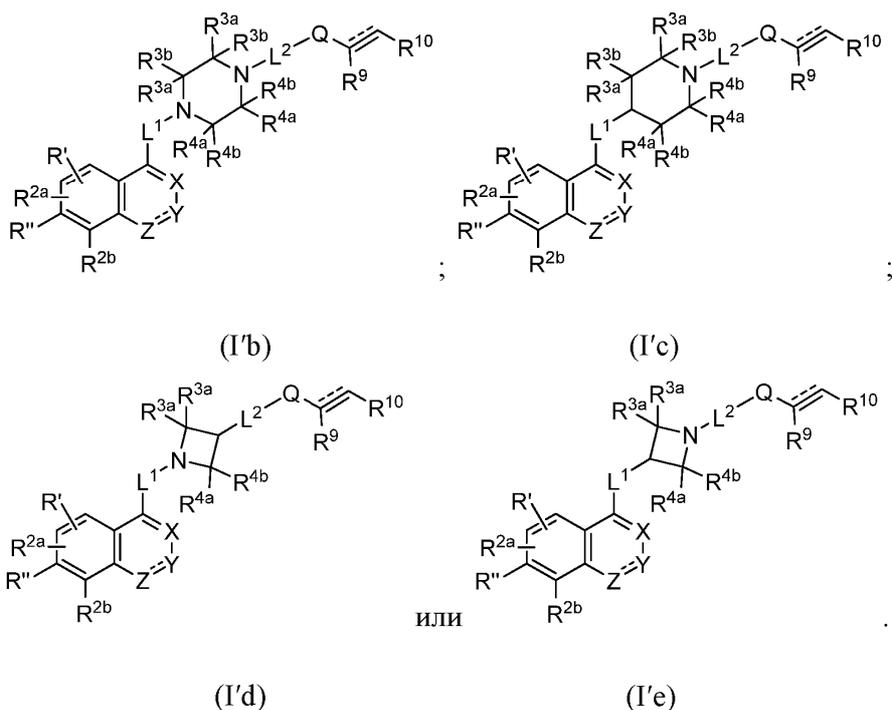
В другом варианте осуществления соединение характеризуется следующей структурой (I'):



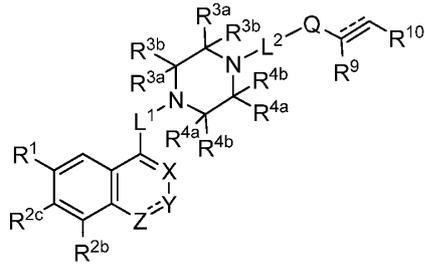
(I'),

где R' представляет собой R¹ и R'' представляет собой R^{2c} или R' представляет собой H и R'' представляет собой R¹.

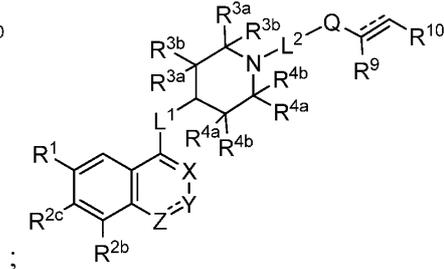
В еще одном варианте осуществления соединение характеризуется одной из следующих структур (I'b), (I'c), (I'd) или (I'e):



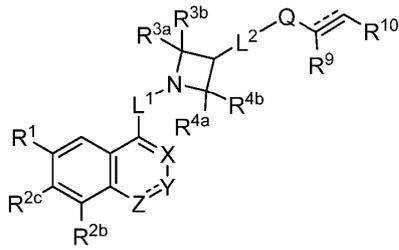
В еще одном варианте осуществления соединение характеризуется одной из следующих структур (I'f), (I'g), (I'h) или (I'i):



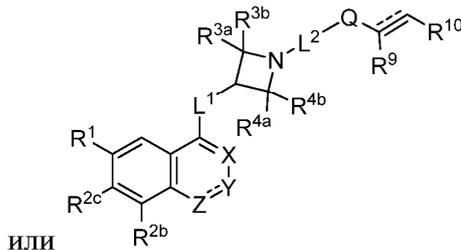
(I'f)



(I'g)

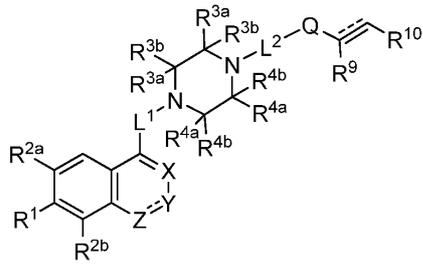


(I'h)

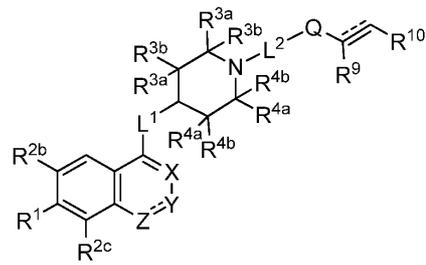


(I'i)

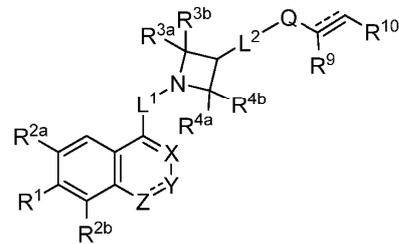
В еще одном варианте осуществления соединения характеризуется одной из следующих структур (I'j), (I'k), (I'l) или (I'm):



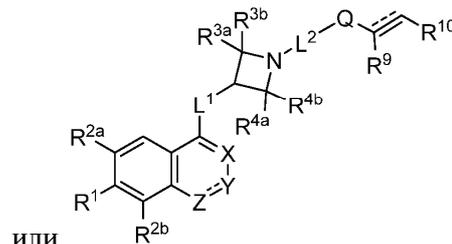
(I'j)



(I'k)

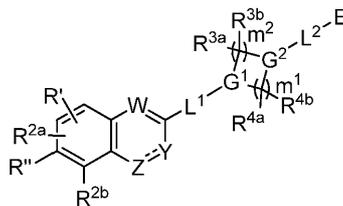


(I'l)



(I'm)

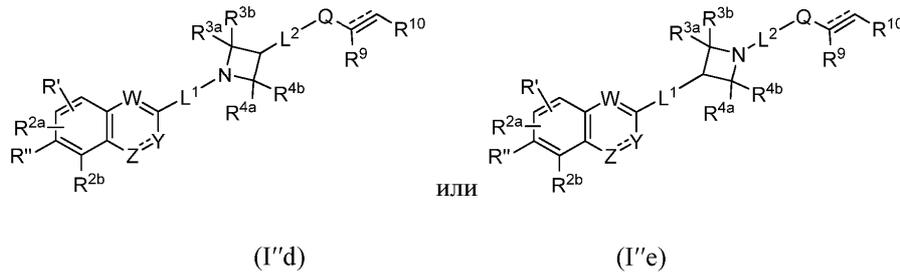
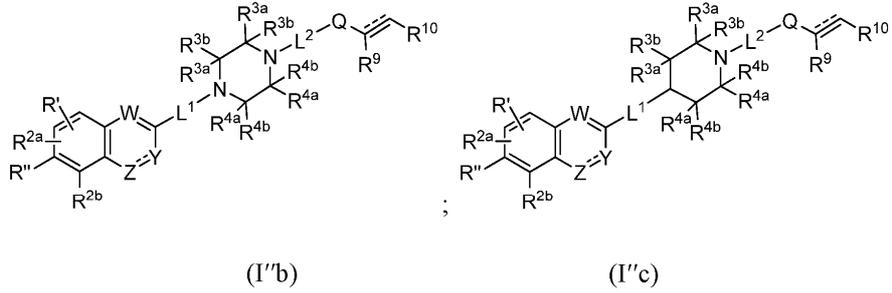
В еще одном варианте осуществления соединения характеризуется следующей структурой (I''):



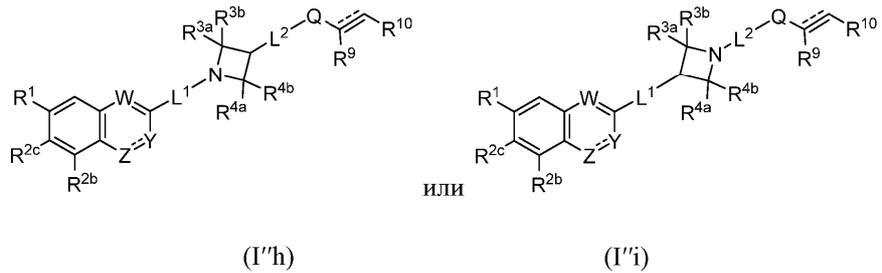
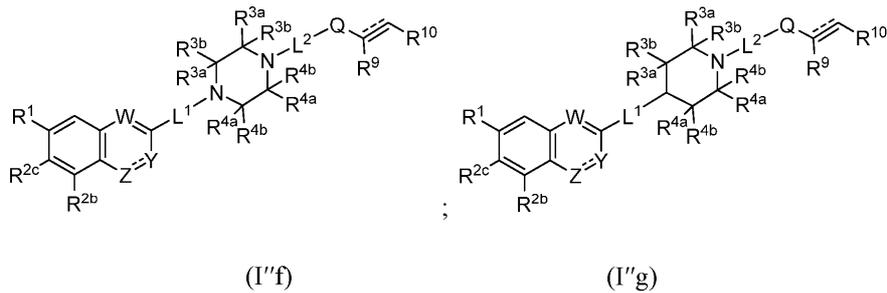
(I'')

где R' представляет собой R¹ и R'' представляет собой R^{2c} или R' представляет собой H и R'' представляет собой R¹.

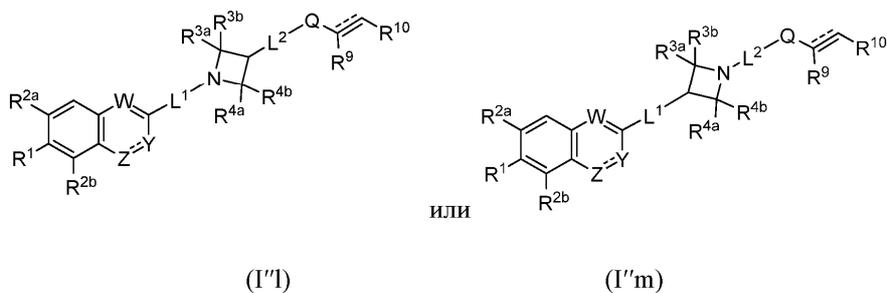
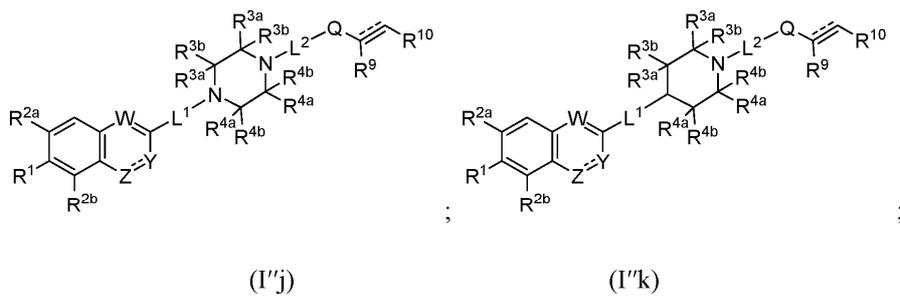
В еще одном варианте осуществления соединение характеризуется одной из следующих структур (I''b), (I''c), (I''d) или (I''e):



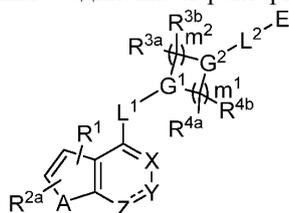
В еще одном варианте осуществления соединение характеризуется одной из следующих структур (I''f), (I''g), (I''h) или (I''i):



В еще одном варианте осуществления соединение характеризуется одной из следующих структур (I''j), (I''k), (I''l) или (I''m):

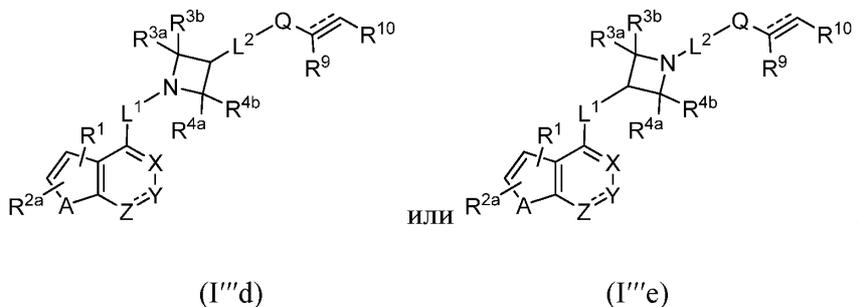
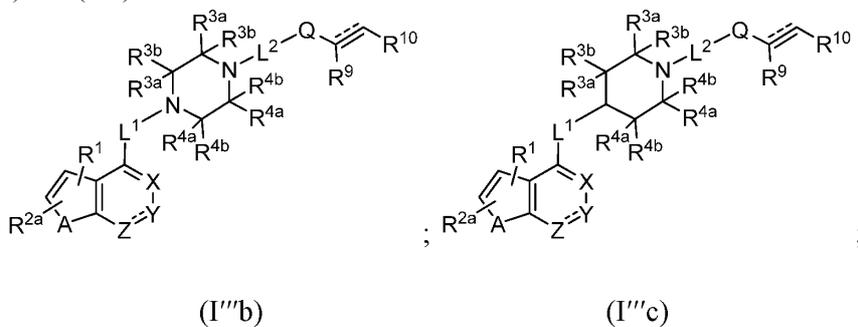


В еще одном варианте осуществления соединение характеризуется следующей структурой (I'''):

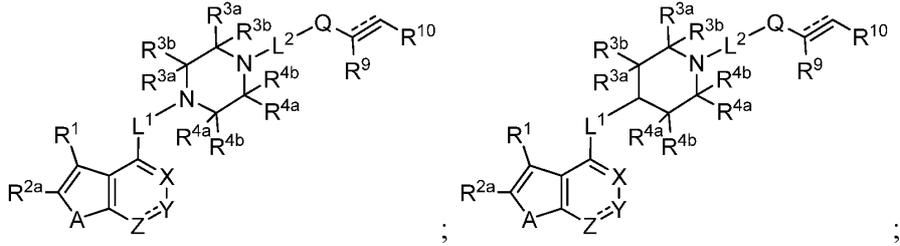


где А представляет собой NH или S.

В еще одном варианте осуществления соединение характеризуется одной из следующих структур (I'''b), (I'''c), (I'''d) или (I'''e):

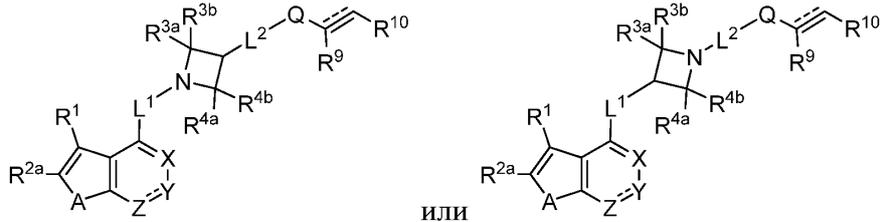


В еще одном варианте осуществления соединение характеризуется одной из следующих структур (I'''f), (I'''g), (I'''h) или (I'''i):



(I'''f)

(I'''g)



(I'''h)

(I'''i)

В еще одном варианте осуществления соединение представляет собой фенил.

В еще одном варианте осуществления соединение представляет собой нафтил.

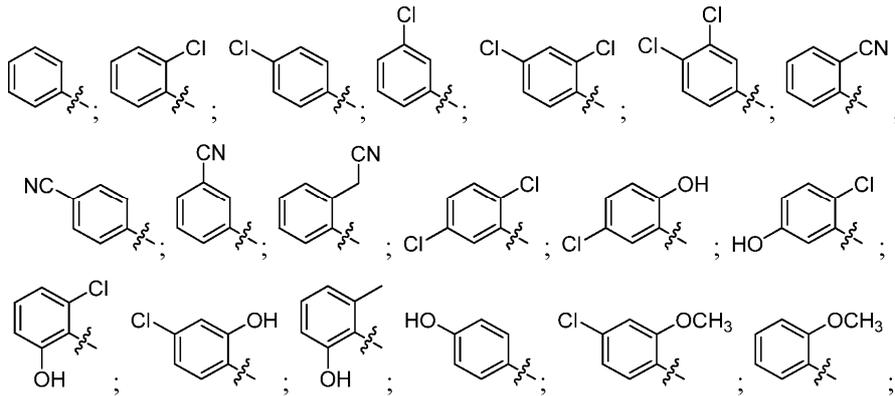
В еще одном варианте осуществления R^1 является незамещенным.

В еще одном варианте осуществления R^1 является замещенным одним или более заместителями.

В еще одном варианте осуществления заместители выбраны из галогена, циано, циано C_1 - C_6 алкила, гидроксила, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилциклоалкила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_1 - C_6 алкиламинила, C_1 - C_6 алкилкарбониламинила, C_1 - C_6 гидроксилалкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкоксиалкила, аминилсульфона, аминилкарбонила, аминилкарбонил C_1 - C_6 алкила, аминилкарбонил C_3 - C_8 циклоалкила, C_1 - C_6 алкиламинилкарбонила, C_3 - C_8 циклоалкиламинилкарбонила, C_3 - C_8 циклоалкилалкила и C_3 - C_8 циклоалкила, конденсированного C_3 - C_8 циклоалкила и гетероарила.

В еще одном варианте осуществления заместители выбраны из фтора, хлора, брома, циано, -ОН, гидроксилметила, метокси, метоксиметила, метила, этила, изопропила, дифторметила, трифторметила, аминилкарбонила и циклопропила.

В еще одном варианте осуществления R^1 характеризуется одной из следующих структур:



В еще одном варианте осуществления R^{2a} представляет собой C_1 - C_6 алкил.

В еще одном варианте осуществления R^{2a} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил.

В еще одном варианте осуществления R^{2a} представляет собой циклопропил.

В еще одном варианте осуществления R^{2b} и R^{2c} , если присутствуют, представляют собой H.

В еще одном варианте осуществления каждый из R^{2b} и R^{2c} , если присутствует, независимо представляет собой галоген.

В еще одном варианте осуществления R^{2b} , если присутствует, представляет собой галоген.

В еще одном варианте осуществления R^{2c} , если присутствует, представляет собой галоген.

В еще одном варианте осуществления галоген представляет собой хлор или фтор.

В еще одном варианте осуществления Q представляет собой $-C(=O)-$.

В еще одном варианте осуществления Q представляет собой $-S(=O)_2-$.

В еще одном варианте осуществления Q представляет собой $-NR^8C(=O)-$.

В еще одном варианте осуществления Q представляет собой $-NR^8S(=O)_2-$.

В еще одном варианте осуществления R^8 представляет собой H.

В еще одном варианте осуществления R^8 представляет собой гидроксилалкил.

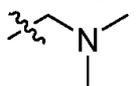
В еще одном варианте осуществления гидроксилалкил представляет собой 2-гидроксилалкил.

В еще одном варианте осуществления по меньшей мере один из R^9 или R^{10} представляет собой H.

В еще одном варианте осуществления каждый из R^9 и R^{10} представляет собой H.

В еще одном варианте осуществления R^{10} представляет собой алкиламинилалкил.

В еще одном варианте осуществления R^{10} характеризуется следующей структурой:



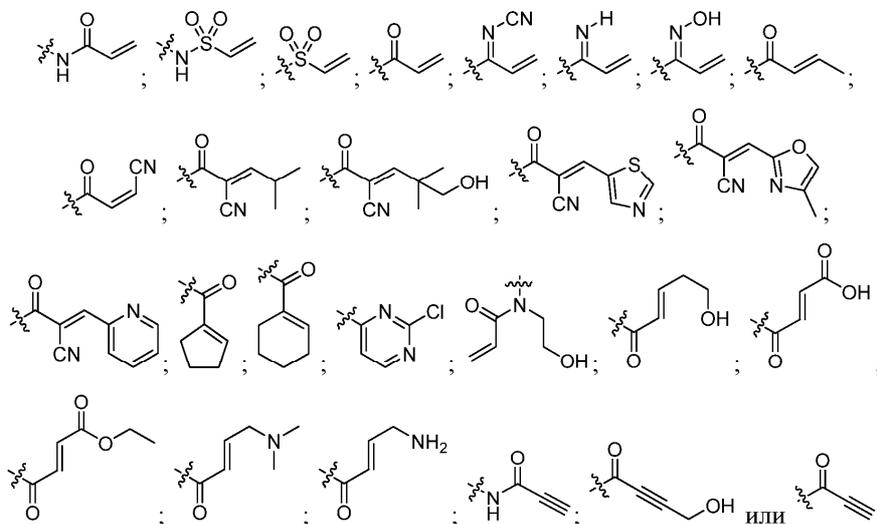
В еще одном варианте осуществления R^{10} представляет собой гидроксилалкил.

В еще одном варианте осуществления гидроксилалкил представляет собой 2-гидроксилалкил.

В еще одном варианте осуществления R^9 и R^{10} соединяются с образованием карбоциклического кольца.

В еще одном варианте осуществления карбоциклическое кольцо представляет собой циклопентеновое, циклогексеновое или фенильное кольцо.

В еще одном варианте осуществления E характеризуется одной из следующих структур:



В еще одном варианте осуществления L^1 представляет собой связь.

В еще одном варианте осуществления L^1 представляет собой $-NR^7-$.

В еще одном варианте осуществления L^1 представляет собой $-NH-$.

В еще одном варианте осуществления L^2 представляет собой связь.

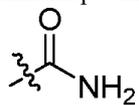
В еще одном варианте осуществления L^2 представляет собой C_1 - C_6 алкилен.

В еще одном варианте осуществления L^2 представляет собой $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$.

В еще одном варианте осуществления R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} и R^{4b} представляют собой H.

В еще одном варианте осуществления R^{3a} или R^{4a} представляет собой аминилкарбонил.

В еще одном варианте осуществления аминилкарбонил представляет собой



В еще одном варианте осуществления R^{3a} или R^{4a} представляет собой циано.

В еще одном варианте осуществления Z представляет собой N.

В еще одном варианте осуществления X представляет собой N.

В еще одном варианте осуществления Y представляет собой N.

В еще одном варианте осуществления Y представляет собой CR⁶, где R⁶ представляет собой H, и W представляет собой CR⁶, где R⁶ представляет собой связь с L¹.

В еще одном варианте осуществления Y представляет собой CR⁶, где R⁶ представляет собой H, W представляет собой CR⁶, где R⁶ представляет собой связь с L¹, и X представляет собой CR⁶, где R⁶ представляет собой циано, метокси или amino.

В еще одном варианте осуществления X представляет собой CR⁶ и R⁶ представляет собой циано.

В еще одном варианте осуществления W представляет собой CR⁶, где R⁶ представляет собой связь с L¹, и X представляет собой CR⁶, где R⁶ представляет собой H.

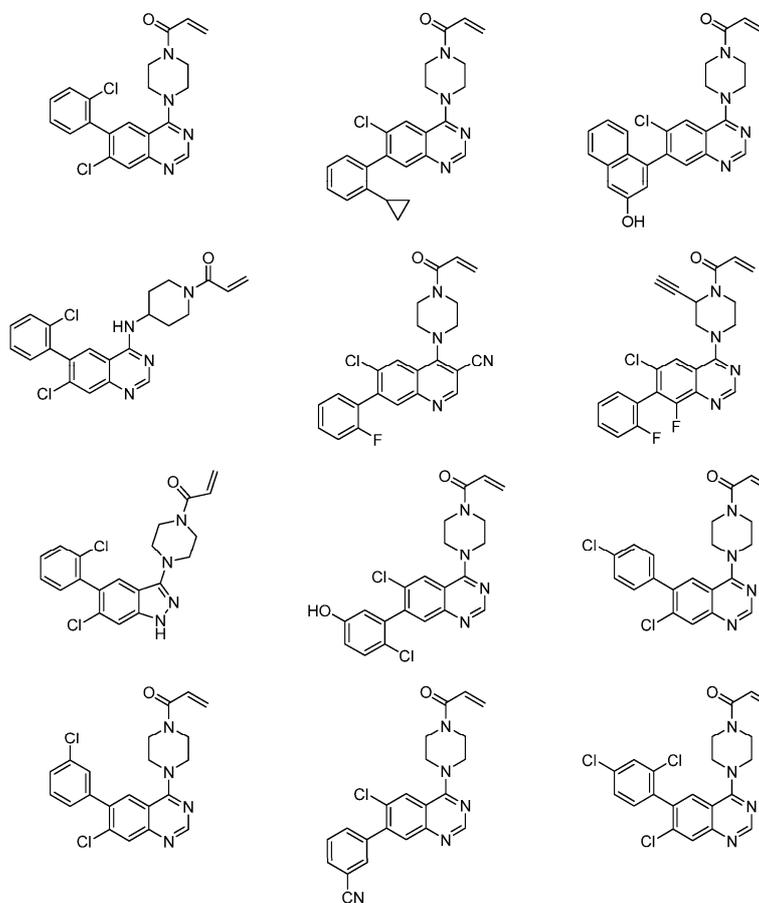
В еще одном варианте осуществления Z представляет собой связь.

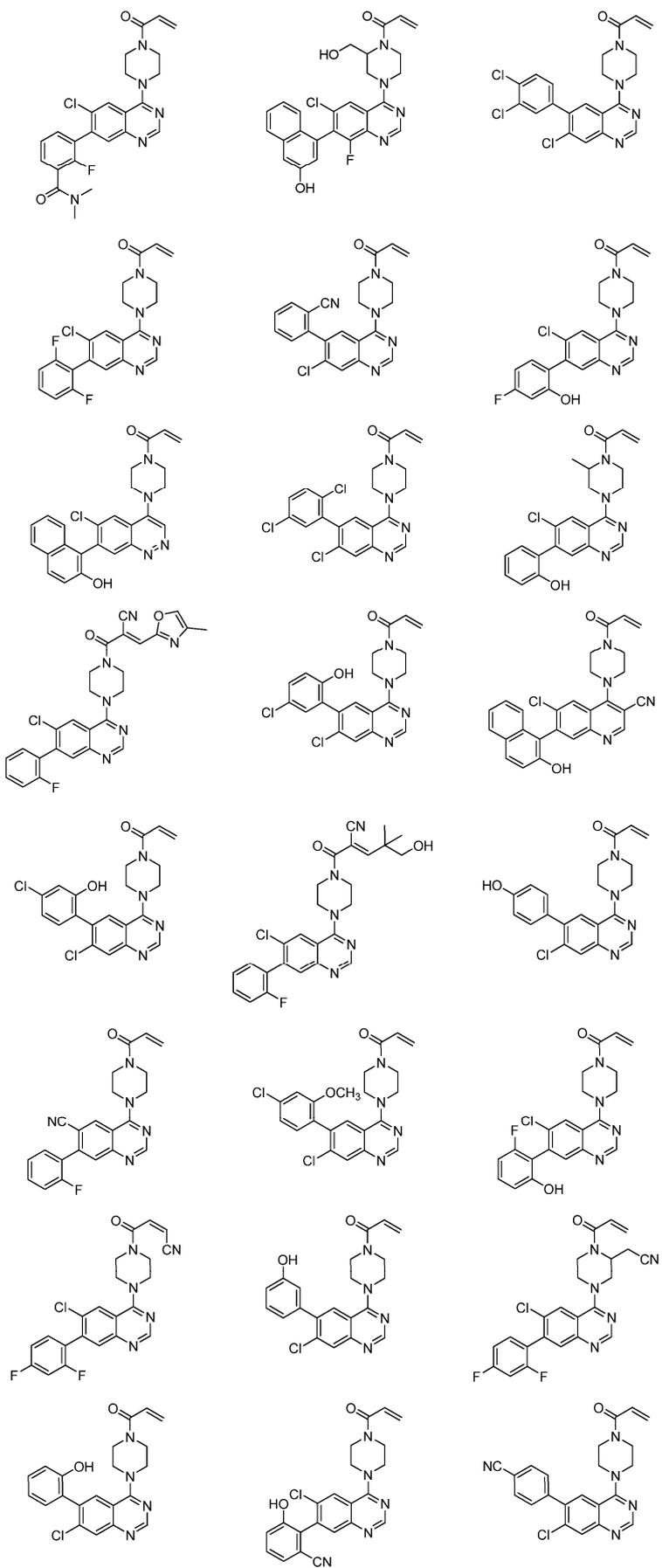
В еще одном варианте осуществления Y представляет собой NR⁵.

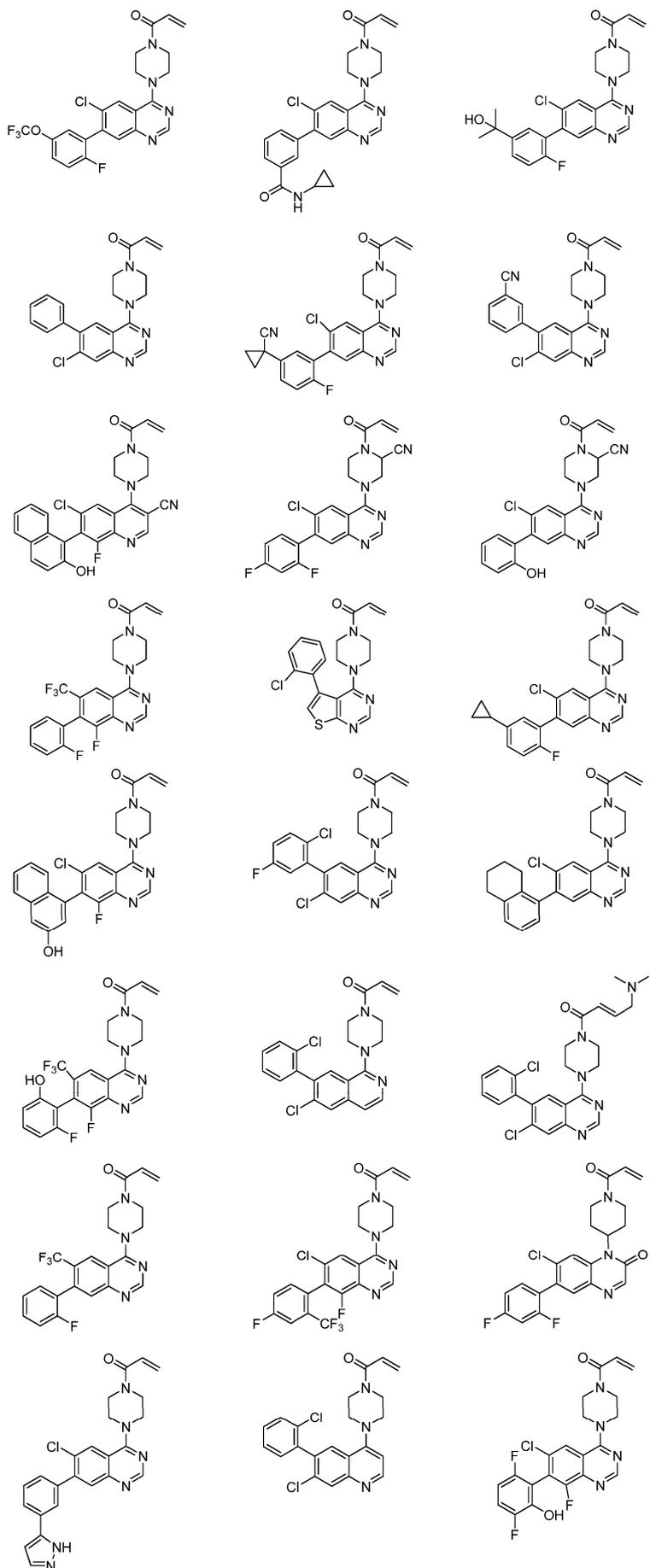
В еще одном варианте осуществления R⁵ представляет собой H. В еще одном варианте осуществления X или Y представляет собой CR⁶.

В еще одном варианте осуществления R⁶ представляет собой циано, метокси или amino.

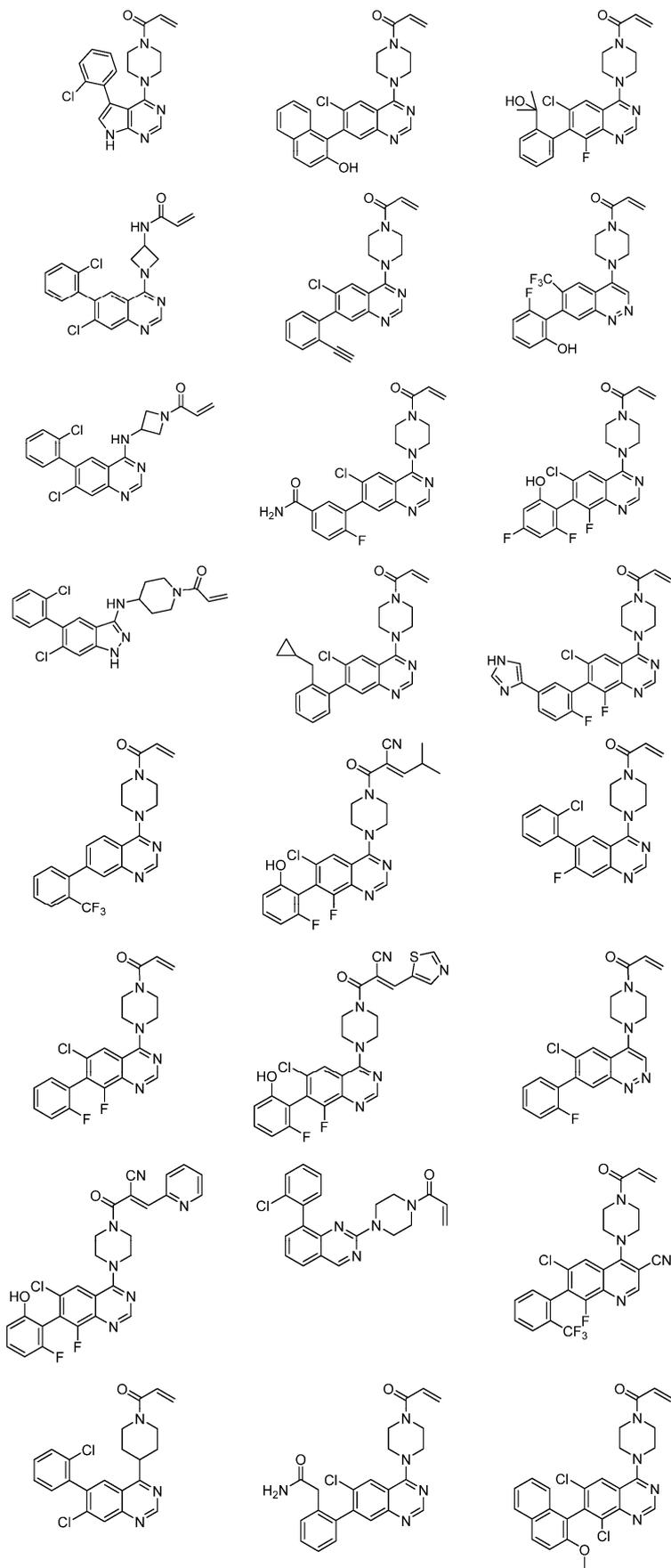
В еще одном варианте осуществления соединение имеет одну из следующих структур:



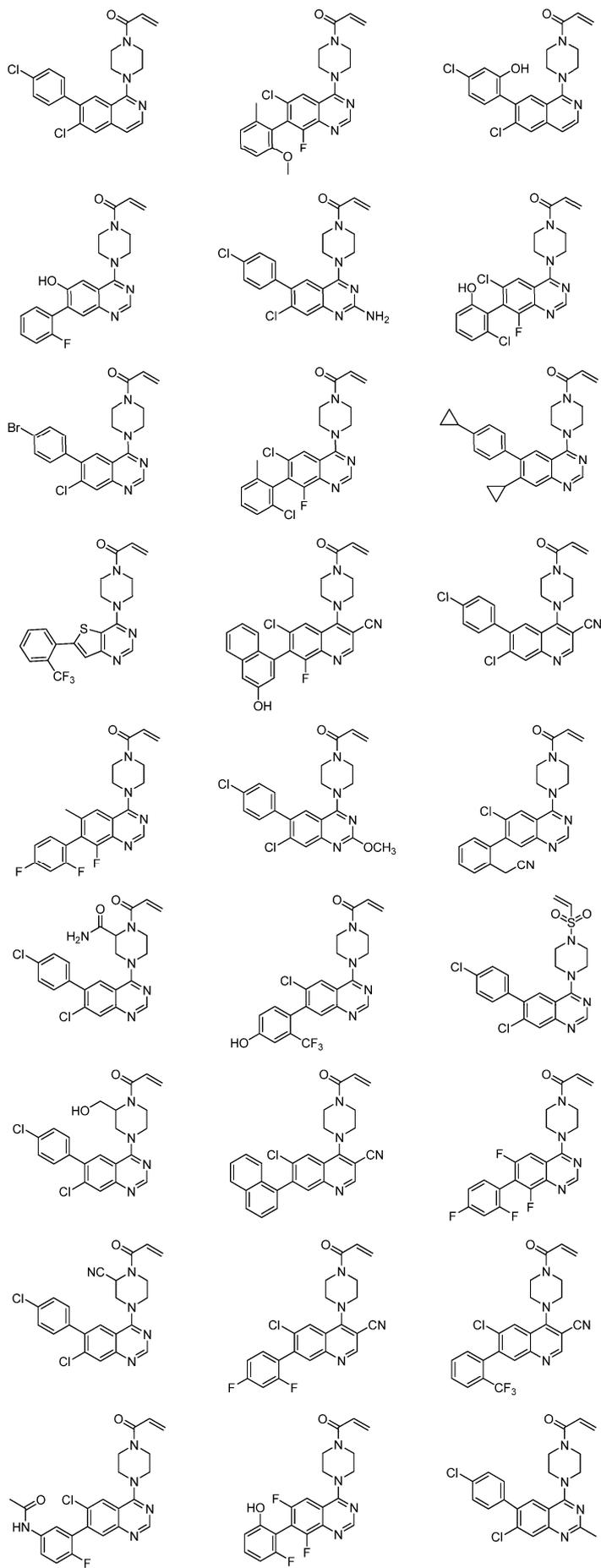


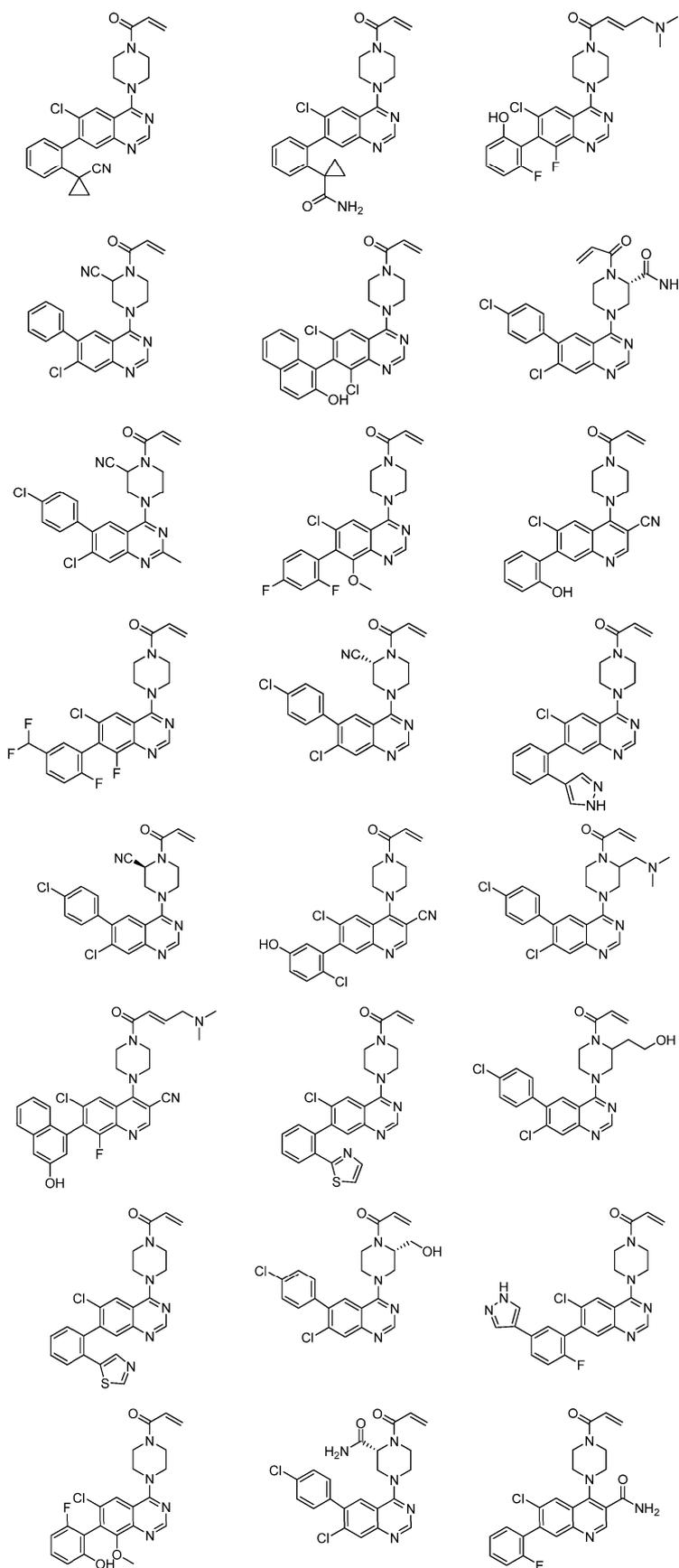


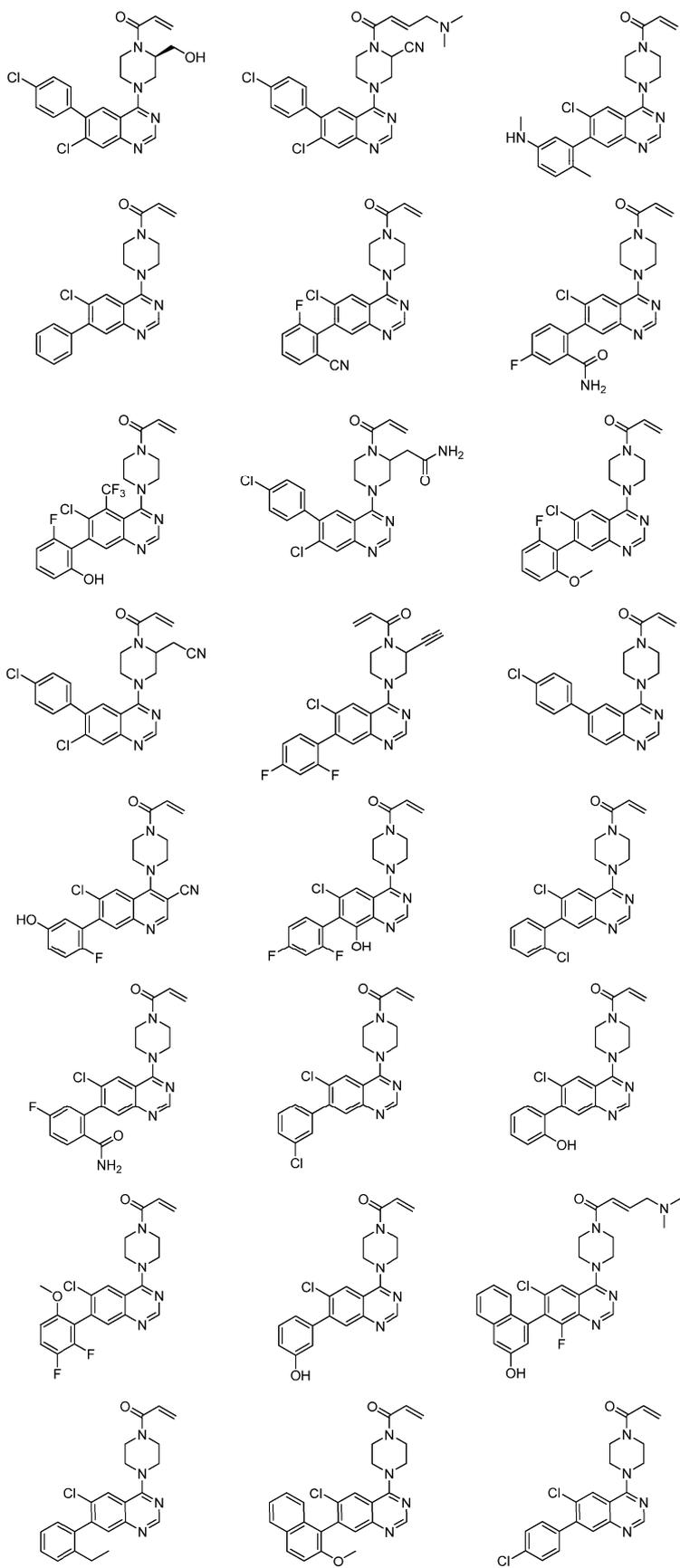
033689

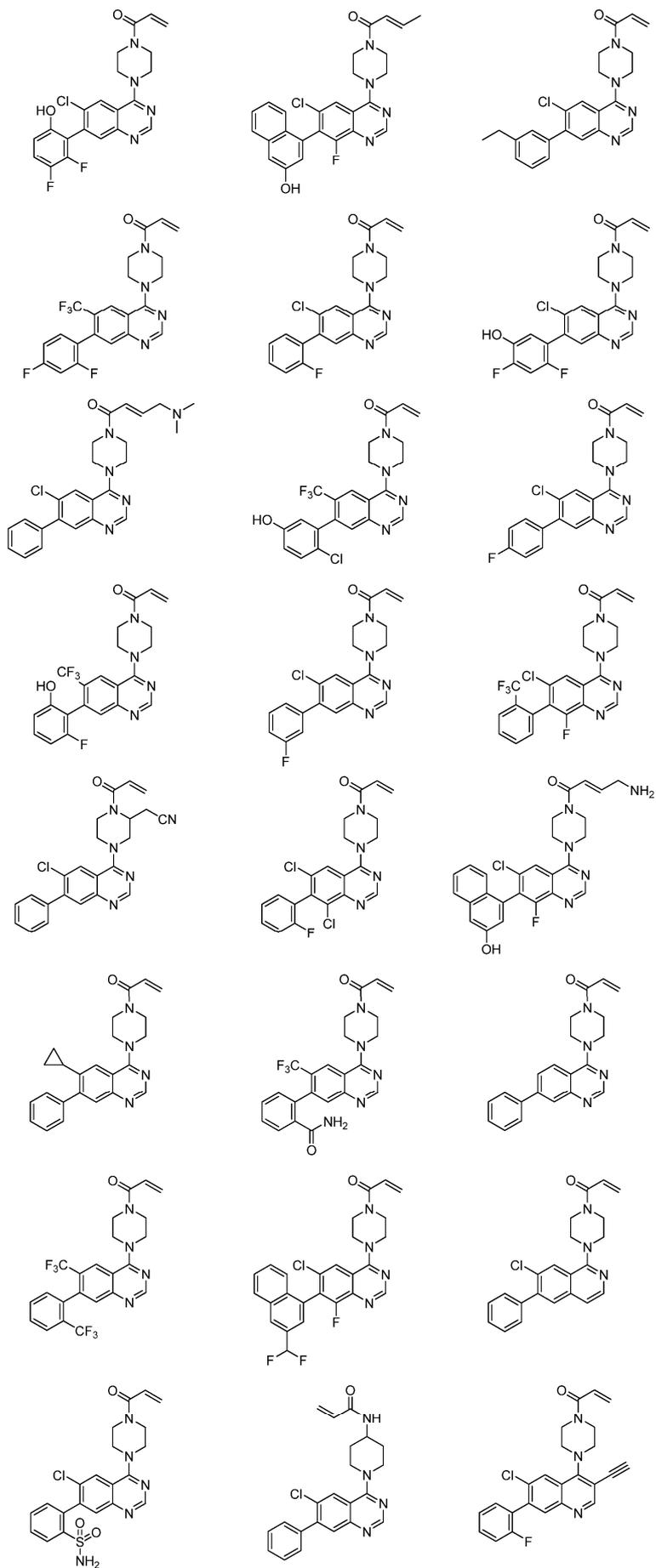


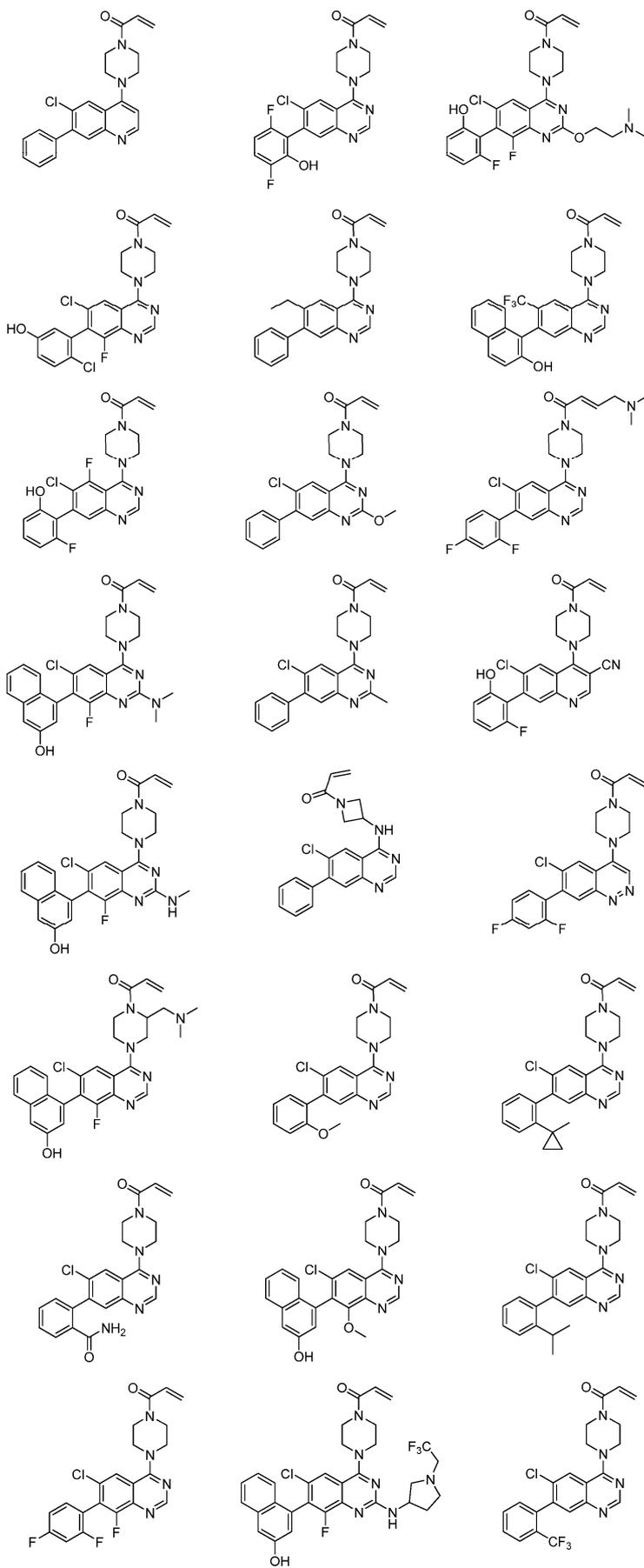
033689



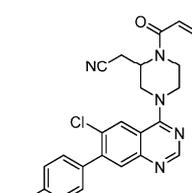
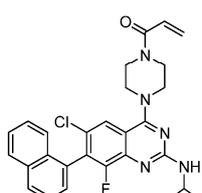
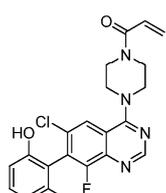
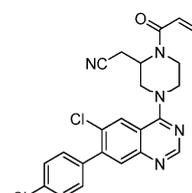
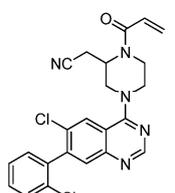
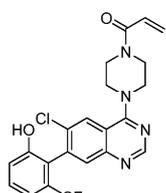
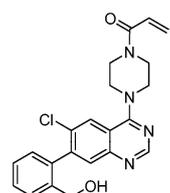
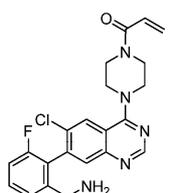
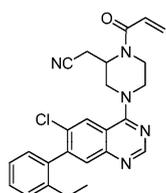
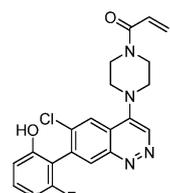
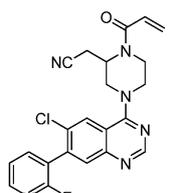
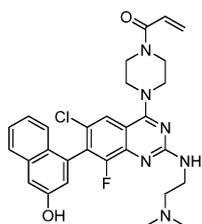
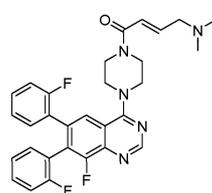
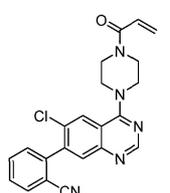
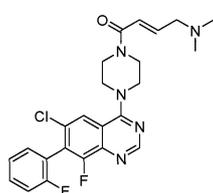
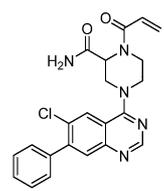
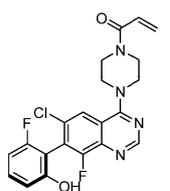
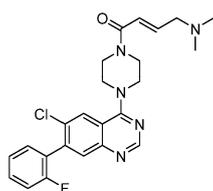
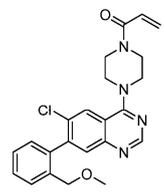
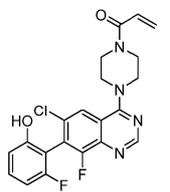
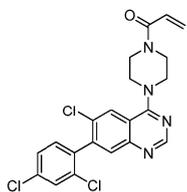
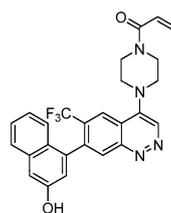
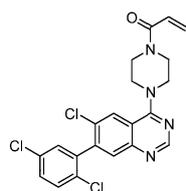
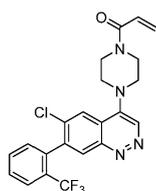


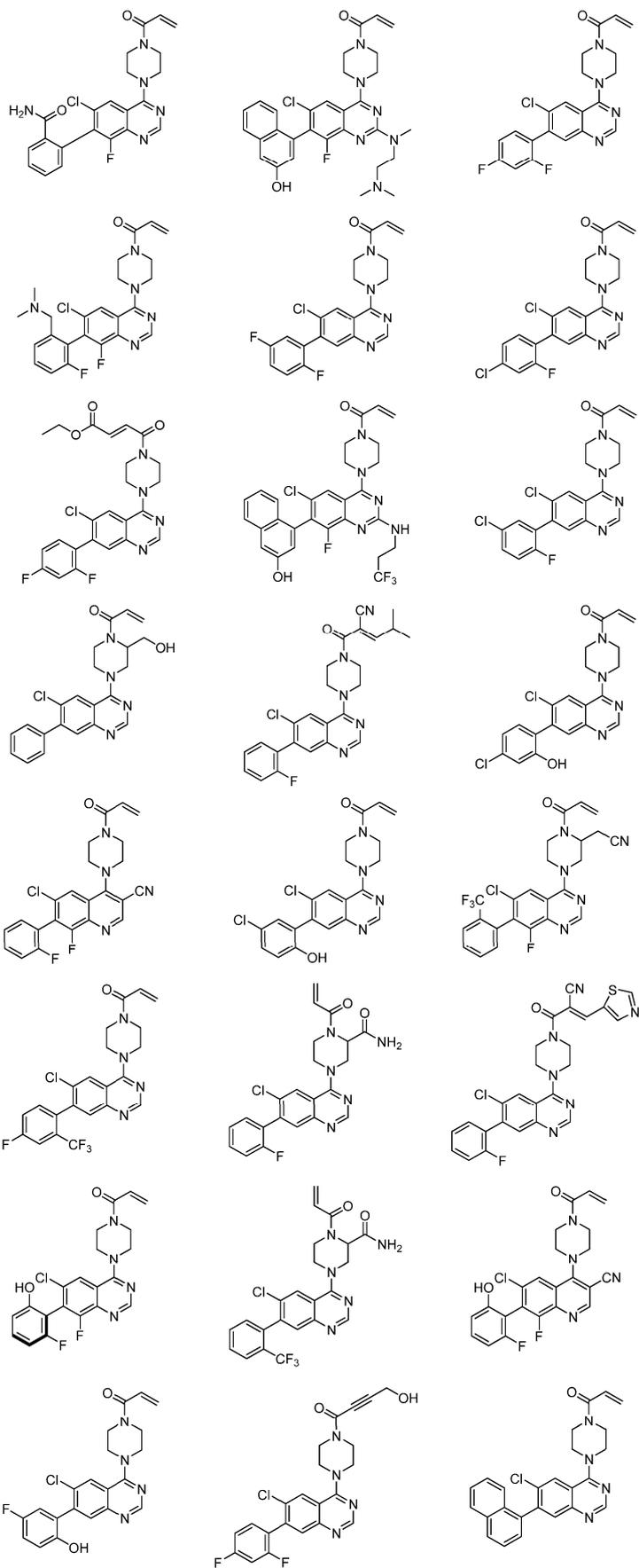


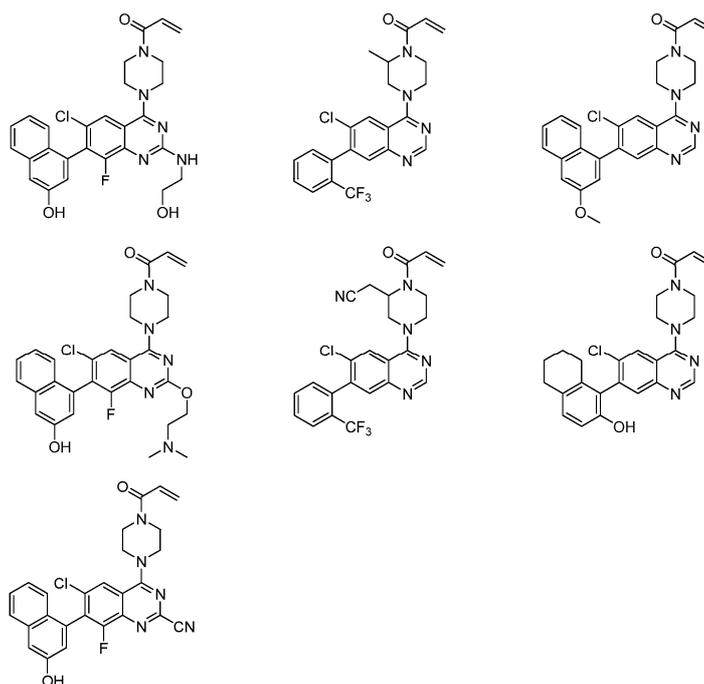




033689







В другом аспекте заявленное изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения рака, содержащей терапевтически эффективное количество соединения согласно любому из вышеуказанных вариантов и фармацевтически приемлемый носитель.

В еще одном варианте осуществления фармацевтическая композиция составлена для перорального введения.

В еще одном варианте осуществления фармацевтическая композиция составлена для инъекции.

В еще одном аспекте заявленное изобретение относится к применению указанной фармацевтической композиции для лечения рака.

В еще одном варианте осуществления рак опосредован G12C-мутацией KRAS, G12C-мутацией HRAS или G12C-мутацией NRAS.

В еще одном варианте осуществления рак представляет собой гемабластоз, рак поджелудочной железы, MYH-ассоциированный полипоз, колоректальный рак или рак легкого.

В еще одном варианте осуществления соединение применяют для регулирования активности G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS, где G12C-мутантный белок KRAS, HRAS или NRAS приводят в реакцию с соединением.

В еще одном варианте осуществления соединение применяют для ингибирования пролиферации клеток.

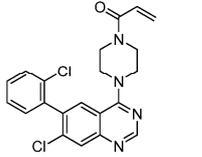
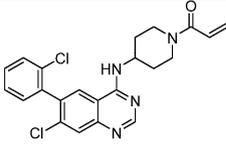
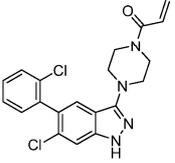
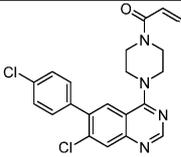
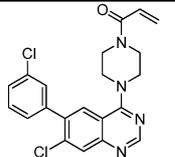
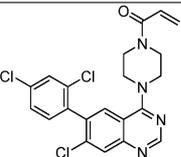
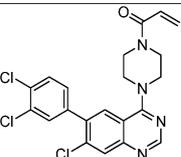
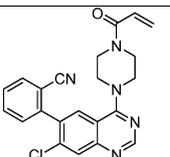
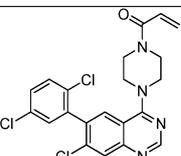
В еще одном варианте осуществления ингибирование пролиферации клеток определяют как снижение жизнеспособности.

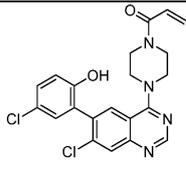
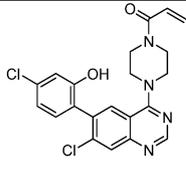
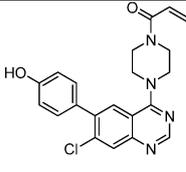
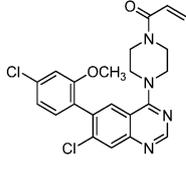
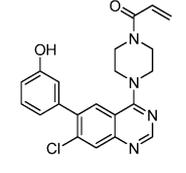
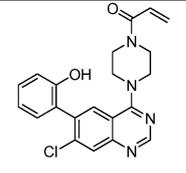
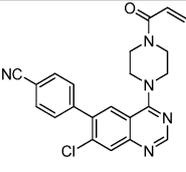
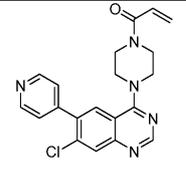
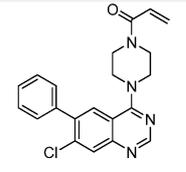
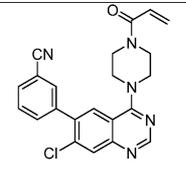
В еще одном варианте осуществления соединение применяют для получения меченного G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS, где G12C-мутантный KRAS, HRAS или NRAS приводят в реакцию с соединением.

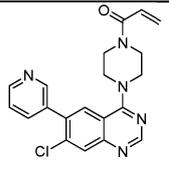
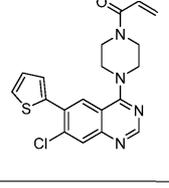
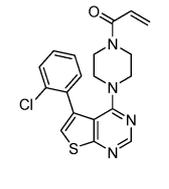
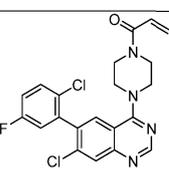
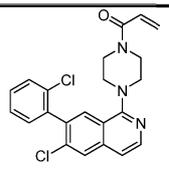
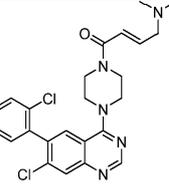
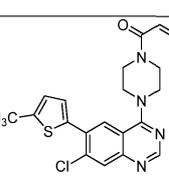
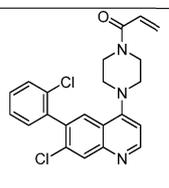
В еще одном варианте осуществления фармацевтическую композицию применяют для ингибирования метастаза опухоли.

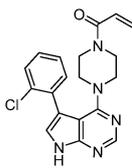
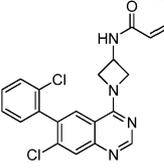
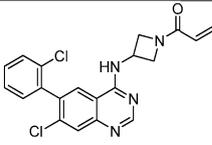
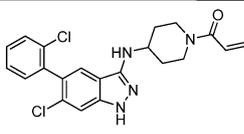
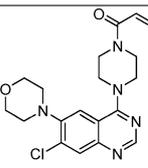
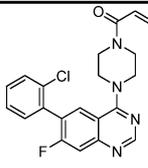
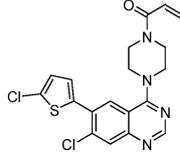
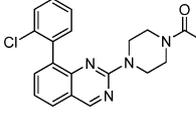
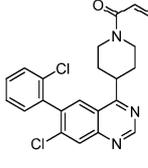
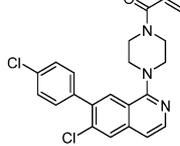
В различных вариантах осуществления соединение имеет одну из структур, приведенных в табл. 1 ниже.

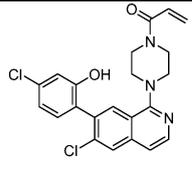
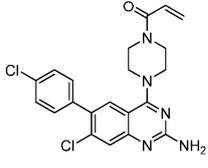
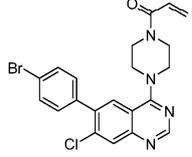
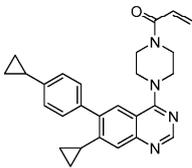
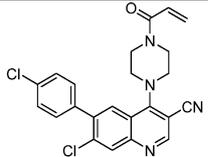
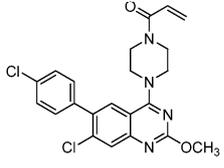
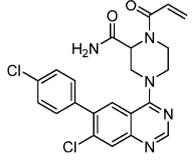
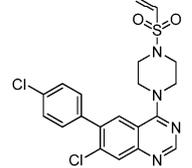
Иллюстративные соединения

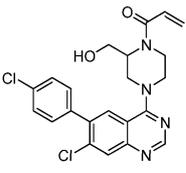
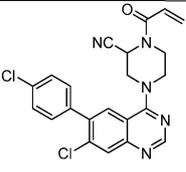
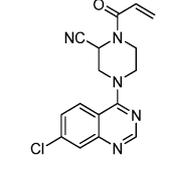
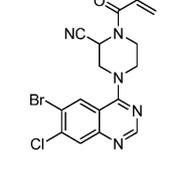
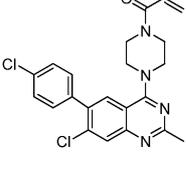
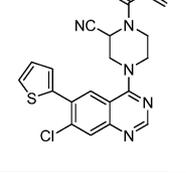
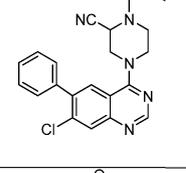
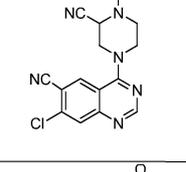
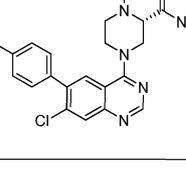
№	Структура	Название	Способ	[M+H] +
1		1-(4-(7-хлор-6-(2-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	А	413,20
2		1-(4-(7-хлор-6-(2-хлорфенил)хиназолин-4-иламино)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	А	427,25
3		1-(4-(6-хлор-5-(2-хлорфенил)-1Н-индазол-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	С	401,20
4		1-(4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	413,25
5		1-(4-(7-хлор-6-(3-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	413,20
6		1-(4-(7-хлор-6-(2,4-дихлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	447,20 #
7		1-(4-(7-хлор-6-(3,4-дихлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	449,15
8		2-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-хлорхиназолин-6-ил)бензонитрил	В	404,1
9		1-(4-(7-хлор-6-(2,5-дихлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	448,45

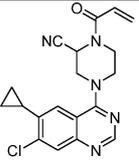
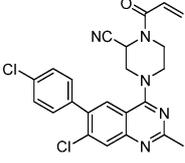
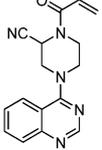
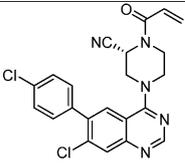
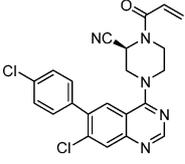
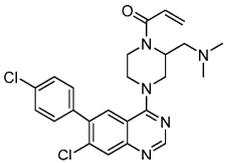
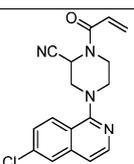
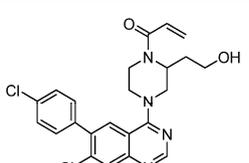
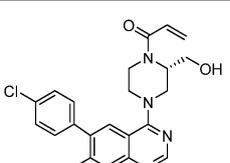
10		1-(4-(7-хлор-6-(5-хлор-2-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	429,25
11		1-(4-(7-хлор-6-(4-хлор-2-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	429,25
12		1-(4-(7-хлор-6-(4-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	395,25
13		1-(4-(7-хлор-6-(4-хлор-2-метоксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	443,30
14		1-(4-(7-хлор-6-(3-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	395,25
15		1-(4-(7-хлор-6-(2-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	395,25
16		4-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-хлорхиназолин-6-ил)бензонитрил	В	404,3
17		1-(4-(7-хлор-6-(пиридин-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	380,25
18		1-(4-(7-хлор-6-фенилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	379,25
19		3-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-хлорхиназолин-6-ил)бензонитрил	В	404,25

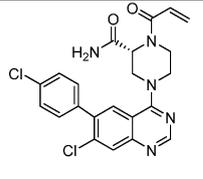
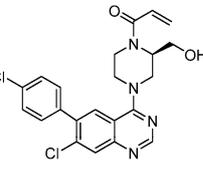
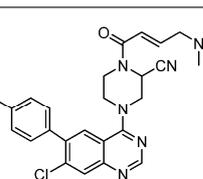
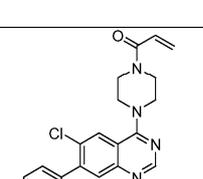
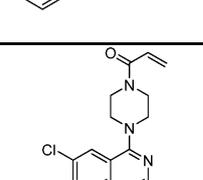
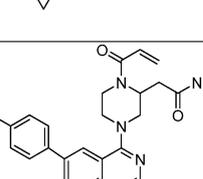
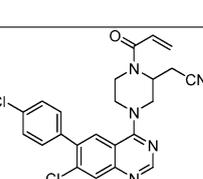
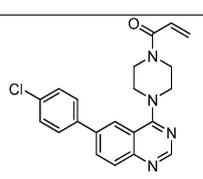
20		1-(4-(7-хлор-6-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	380,25
21		1-(4-(7-хлор-6-(тиофен-2-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	385,25
22		1-(4-(5-(2-хлорфенил)-4а,7а-дигидротиено[2,3-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Н	385,20
23		1-(4-(7-хлор-6-(2-хлор-5-фторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	431,20
24		1-(4-(6-хлор-7-(2-хлорфенил)изохинолин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Д	412,20
25		(Е)-1-(4-(7-хлор-6-(2-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он	А	470,35
26		1-(4-(7-хлор-6-(5-метилтиофен-2-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	399,20
27		1-(4-(7-хлор-6-(2-хлорфенил)хинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Е	412,20

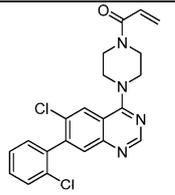
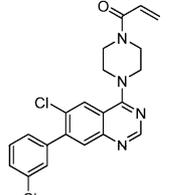
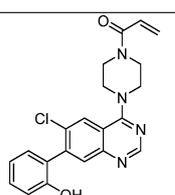
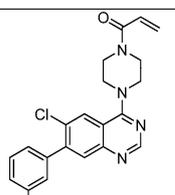
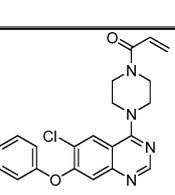
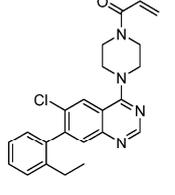
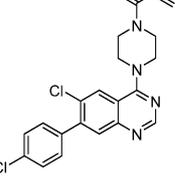
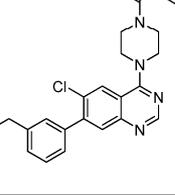
28		1-(4-(5-(2-хлорфенил)-7,7а-дигидро-4аН-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	J	368,25
29		N-(1-(7-хлор-6-(2-хлорфенил)хиназолин-4-ил)азетидин-3-ил)акриламид	B	399,20
30		1-(3-(7-хлор-6-(2-хлорфенил)хиназолин-4-иламино)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	399,20
31		1-(4-(6-хлор-5-(2-хлорфенил)-1Н-индазол-3-иламино)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	413,40 +
32		1-(4-(7-хлор-6-морфолинохиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	L	388,25
33		1-(4-(6-(2-хлорфенил)-7-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	397,20
34		1-(4-(7-хлор-6-(5-хлортиофен-2-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	419,15
35		1-(4-(8-(2-хлорфенил)хиназолин-2-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	I	379,1
36		1-(4-(7-хлор-6-(2-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	K	410,35 +
37		1-(4-(6-хлор-7-(4-хлорфенил)изохинолин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	412,20

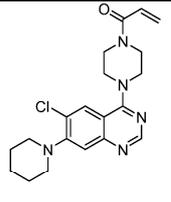
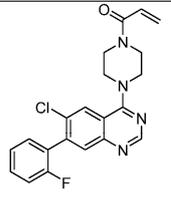
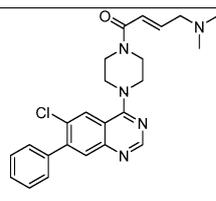
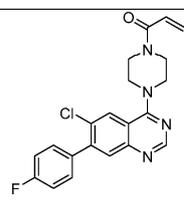
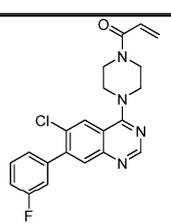
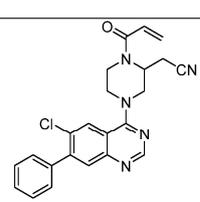
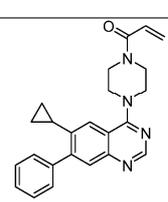
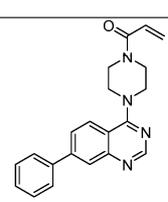
38		1-(4-(6-хлор-7-(4-хлор-2-гидроксифенил)изохинолин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	428,25
39		1-(4-(2-амино-7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	F	428,3
40		1-(4-(6-(4-бромфенил)-7-хлорхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	459,25
41		1-(4-(7-циклопропил-6-(4-циклопропилфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	425,25
42		4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-хлор-6-(4-хлорфенил)хинолин-3-карбонитрил	G	437,25
43		1-(4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)-2-метоксихинозолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	F	465,30*
44		1-акрилоил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хинозолин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамид	A	454,35+
45		7-хлор-6-(4-хлорфенил)-4-(4-(винилсульфонил)пиперазин-1-ил)хинозолин	A	449,25

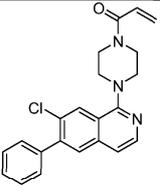
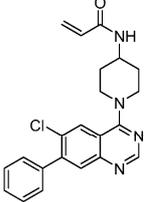
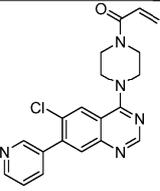
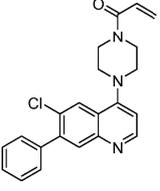
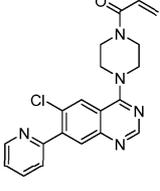
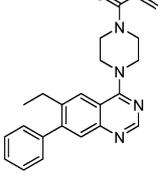
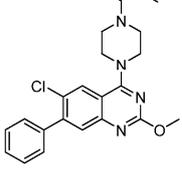
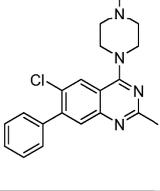
46		1-(4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	443,30
47		1-акрилоил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбонитрил	A	438,25
48		1-акрилоил-4-(7-хлорхиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбонитрил	A	328,2
49		1-акрилоил-4-(6-бром-7-хлорхиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбонитрил	A	408,20
50		1-(4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)-2-метилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	M	427,35
51		1-акрилоил-4-(7-хлор-6-(тиофен-2-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбонитрил	A	410,30
52		1-акрилоил-4-(7-хлор-6-фенилхиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбонитрил	A	404,35
53		4-(4-акрилоил-3-цианопиперазин-1-ил)-7-хлорхиназолин-6-карбонитрил	B	353,20
54		(S)-1-акрилоил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамид	A	456,30

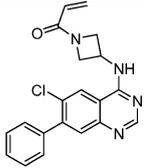
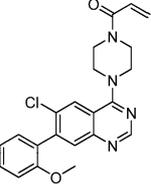
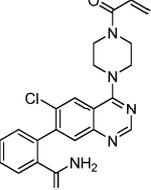
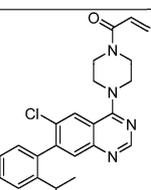
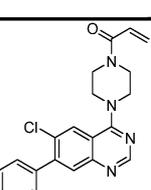
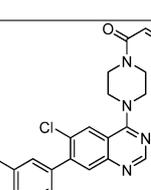
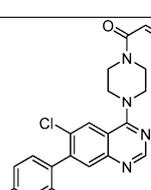
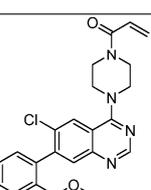
55		1-акрилоил-4-(7-хлор-6-циклопропилхиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбонитрил	В	368,25
56		1-акрилоил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)-2-метилхиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбонитрил	М	452,30
57		1-акрилоил-4-(хиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбонитрил	А	294,20
58		(R)-1-акрилоил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбонитрил	А	438,20
59		(S)-1-акрилоил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбонитрил	А	438,25
60		1-(4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)-2-((диметиламино)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	А	470,35
61		1-акрилоил-4-(6-хлоризохинолин-1-ил)пиперазин-2-карбонитрил	Д	327,20
62		1-(4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	А	457,35
63		(S)-1-(4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	А	443,30

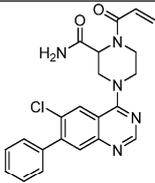
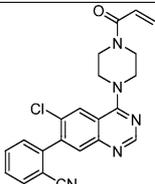
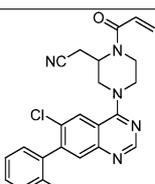
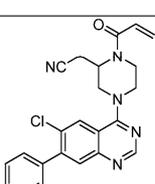
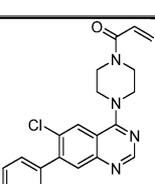
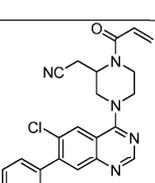
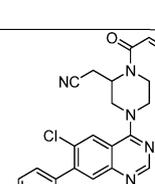
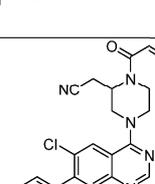
64		(R)-1-акрилоил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамид	A	456,30
65		(R)-1-(4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	443,35
66		(E)-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)-1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперазин-2-карбонитрил	Λ	495,40
67		1-(4-(6-хлор-7-фенилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	379,30
68		1-(4-(6-хлор-7-циклопропилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	343,25
69		2-(1-акрилоил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетамид	A	470,35
70		2-(1-акрилоил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил	A	452,35
71		1-(4-(6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	379,30

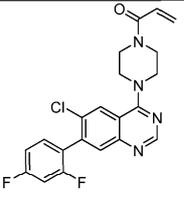
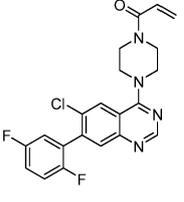
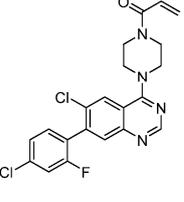
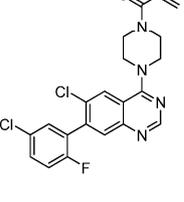
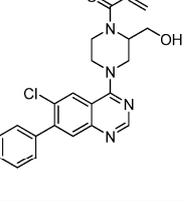
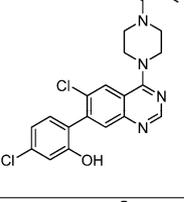
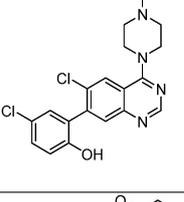
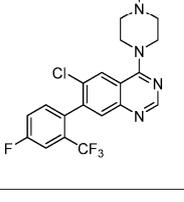
72		1-(4-(6-хлор-7-(2-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	413,25
73		1-(4-(6-хлор-7-(3-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	413,3
74		1-(4-(6-хлор-7-(2-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	395,25
75		1-(4-(6-хлор-7-(3-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	395,25
76		1-(4-(6-хлор-7-феноксихиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	L	395,25
77		1-(4-(6-хлор-7-(2-этилфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	407,75
78		1-(4-(6-хлор-7-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	413,25
79		1-(4-(6-хлор-7-(3-этилфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	407,30

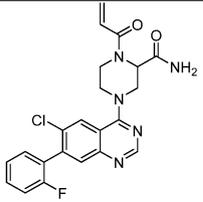
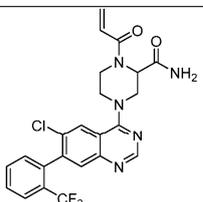
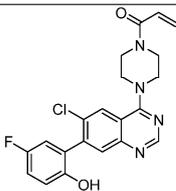
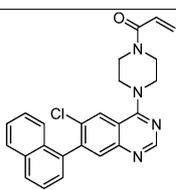
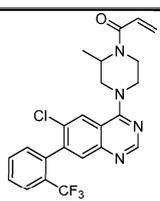
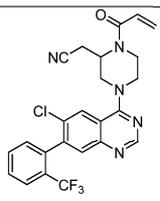
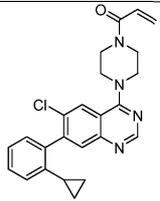
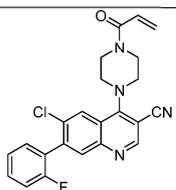
80		1-(4-(6-хлор-7-(пиперидин-1-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	L	387,25
81		1-(4-(6-хлор-7-(2-фторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	397,25
82		(E)-1-(4-(6-хлор-7-фенилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он	A	436,40
83		1-(4-(6-хлор-7-(4-фторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	397,25
84		1-(4-(6-хлор-7-(3-фторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	397,25
85		2-(1-(4-(6-хлор-7-фенилхиназолин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил	A	418,30
86		1-(4-(6-(циклопропил)-7-фенилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	385,75
87		1-(4-(7-фенилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	345,20

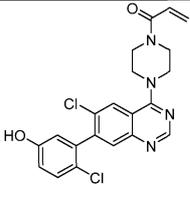
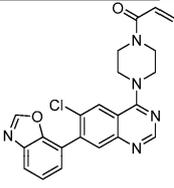
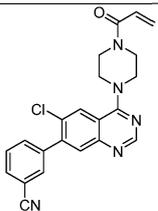
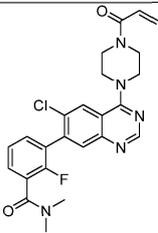
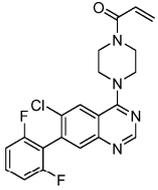
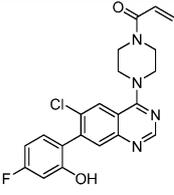
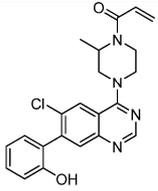
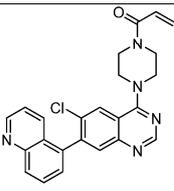
88		1-(4-(7-хлор-6-фенилизохинолин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	378,20
89		N-(1-(6-хлор-7-фенилхиназолин-4-ил)пиперидин-4-ил)акриламид	B	393,25
90		1-(4-(6-хлор-7-(пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	380,25
91		1-(4-(6-хлор-7-фенилхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	E	378,20
92		1-(4-(6-хлор-7-(пиридин-2-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	380,25
93		1-(4-(6-этил-7-фенилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	373,75
94		1-(4-(6-хлор-2-метокси-7-фенилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	F	409,30
95		1-(4-(6-хлор-2-метил-7-фенилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	M	393,70

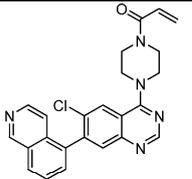
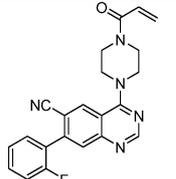
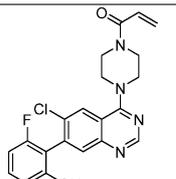
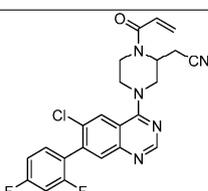
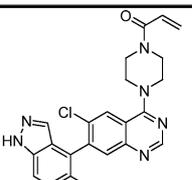
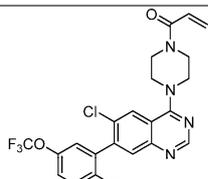
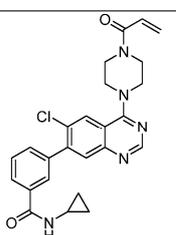
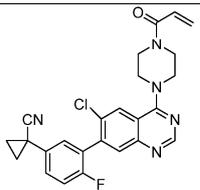
96		1-(3-(6-хлор-7-фенилхиназолин-4-иламино)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	365,20
97		1-(4-(6-хлор-7-(2-метоксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	409,7
98		2-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)бензамид	B	422,30
99		1-(4-(6-хлор-7-(2-изопропилфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	421,35
100		1-(4-(6-хлор-7-(2-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	447,80
101		1-(4-(6-хлор-7-(2,5-дихлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	447,25
102		1-(4-(6-хлор-7-(2,4-дихлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	447,30
103		1-(4-(6-хлор-7-(2-(метоксиметил)фенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	423,35

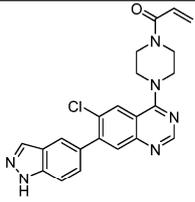
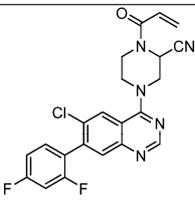
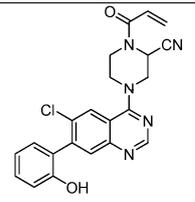
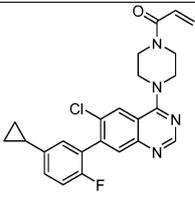
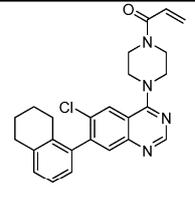
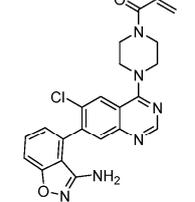
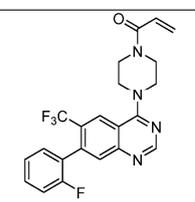
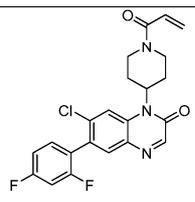
104		1-акрилоил-4-(6-хлор-7-фенилхиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамид	В	422,35
105		2-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)бензонитрил	В	405,20
106		2-(1-акрилоил-4-(6-хлор-7-(2-фторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил	В	437,30
107		2-(1-акрилоил-4-(6-хлор-7-(2-этилфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил	В	446,35
108		1-(4-(6-хлор-7-(2-(гидроксиметил)фенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	409,30
109		2-(1-акрилоил-4-(6-хлор-7-(2-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил	В	452,30
110		2-(1-акрилоил-4-(6-хлор-7-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил	В	452,25
111		2-(1-акрилоил-4-(6-хлор-7-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил	В	452,25

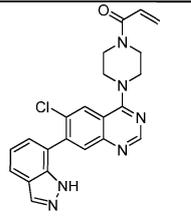
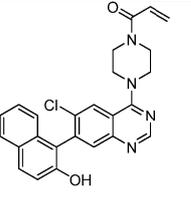
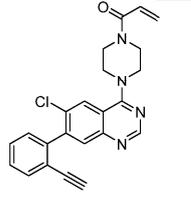
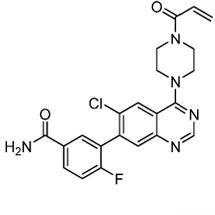
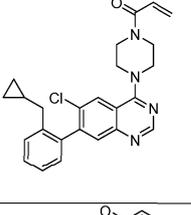
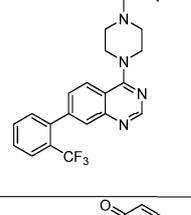
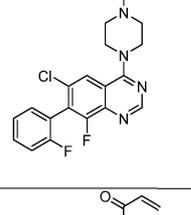
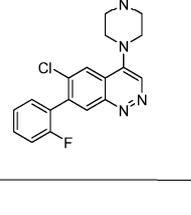
112		1-(4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	415,0
113		1-(4-(6-хлор-7-(2,5-дифторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	415,10
114		1-(4-(6-хлор-7-(4-хлор-2-фторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	431,05
115		1-(4-(6-хлор-7-(5-хлор-2-фторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	431,05
116		1-(4-(6-хлор-7-фенилхиназолин-4-ил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	409,25
117		1-(4-(6-хлор-7-(4-хлор-2-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	429,35
118		1-(4-(6-хлор-7-(5-хлор-2-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	429,30
119		1-(4-(6-хлор-7-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	465,35

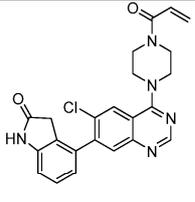
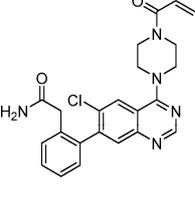
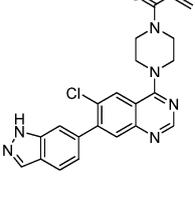
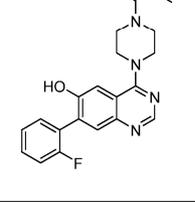
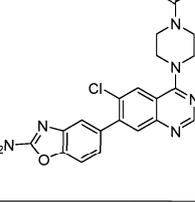
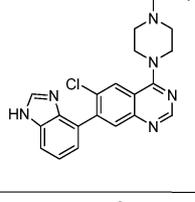
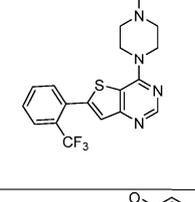
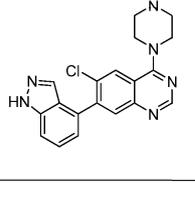
120		1-акрилоил-4-(6-хлор-7-(2-фторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамид	В	440,30
121		1-акрилоил-4-(6-хлор-7-(2-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамид	В	490,40
122		1-(4-(6-хлор-7-(5-фтор-2-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	413,30
123		1-(4-(6-хлор-7-(нафтален-1-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	429,35
124		1-(4-(6-хлор-7-(2-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	461,35
125		2-(1-акрилоил-4-(6-хлор-7-(2-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил	В	486,40
126		1-(4-(6-хлор-7-(2-циклопропилфенил)хинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	419,20
127		4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2-фторфенил)хинолин-3-карбонитрил	Г	421,30

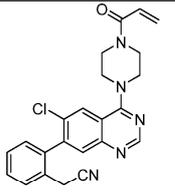
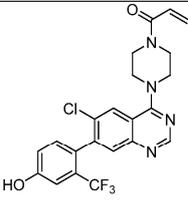
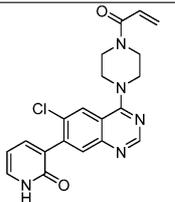
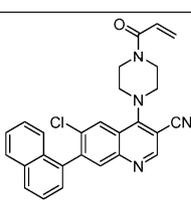
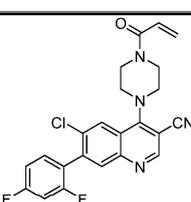
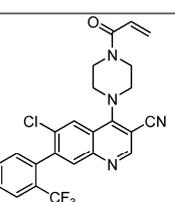
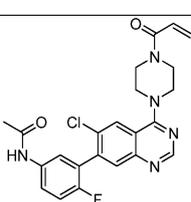
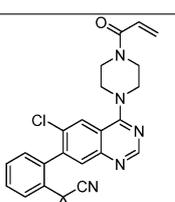
128		1-(4-(6-хлор-7-(2-хлор-5-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	430,10
129		1-(4-(7-(бензо[d]оксазол-7-ил)-6-хлорхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	420,10
130		3-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)бензонитрил	В	404,10
131		3-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)-2-фтор-N,N-диметилбензамид	В	468,10
132		1-(4-(6-хлор-7-(2,6-дифторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	415,3
133		1-(4-(6-хлор-7-(4-фтор-2-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	413,30
134		1-(4-(6-хлор-7-(2-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	409,30
135		1-(4-(6-хлор-7-(хинолин-5-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	430,30

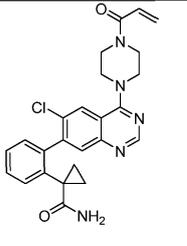
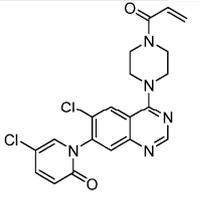
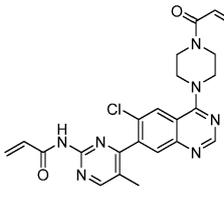
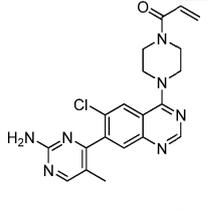
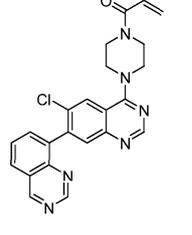
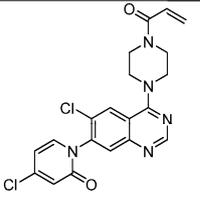
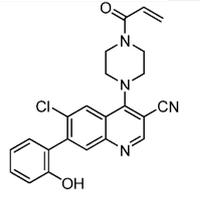
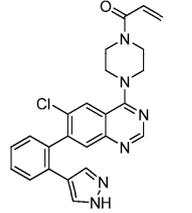
136		1-(4-(6-хлор-7-(изохинолин-5-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	430,35
137		4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(2-фторфенил)хиназолин-6-карбонитрил	В	388,30
138		1-(4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	413,25
139		2-(1-акрилоил-4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил	В	454,30
140		1-(4-(6-хлор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Q	433,15
141		1-(4-(6-хлор-7-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	481,10
142		3-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)-N-циклопропилбензамид	В	462,20
143		1-(3-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)-4-фторфенил)циклопропанкарбонитрил	В	462,10

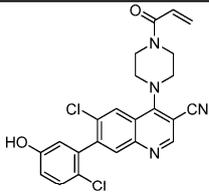
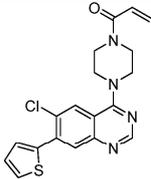
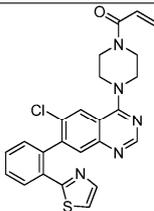
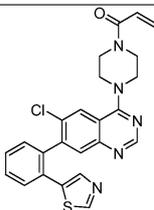
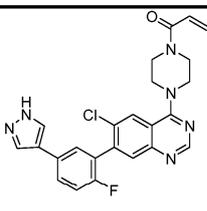
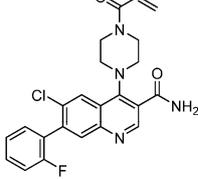
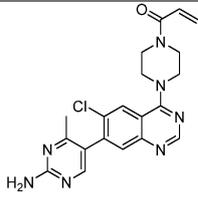
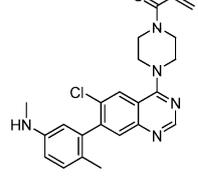
144		1-(4-(6-хлор-7-(1Н-индазол-5-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	419,25
145		1-акрилоил-4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбонитрил	В	440,30
146		1-акрилоил-4-(6-хлор-7-(2-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбонитрил	В	420,25
147		1-(4-(6-хлор-7-(5-циклопропил-2-фторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	437,10
148		1-(4-(6-хлор-7-(5,6,7,8-тетрагидронафтален-1-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	433,20
149		1-(4-(7-(3-аминобензо[d]изоксазол-4-ил)-6-хлорхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	435,30
150		1-(4-(7-(2-фторфенил)-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Р	431,30
151		1-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-7-хлор-6-(2,4-дифторфенил)хиноксалин-2(1Н)-он	S	430,30

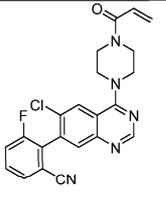
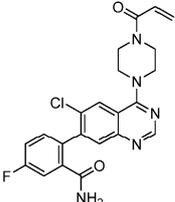
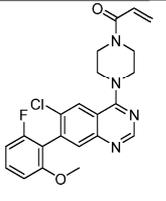
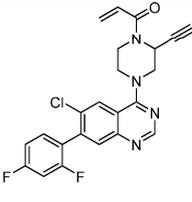
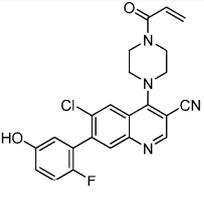
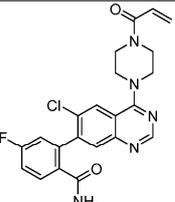
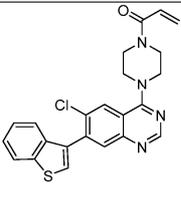
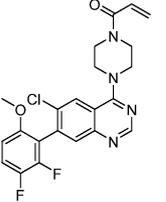
152		1-(4-(6-хлор-7-(1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	419,30
153		1-(4-(6-хлор-7-(2-гидроксинафтален-1-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Q	445,10
154		1-(4-(6-хлор-7-(2-этинилфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	403,25
155		3-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)-4-фторбензамид	В	440,25
156		1-(4-(6-хлор-7-(2-(циклопропилметил)фенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	433,35
157		1-(4-(7-(2-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	413,10
158		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	О	415,25
159		1-(4-(6-хлор-7-(2-фторфенил)циннолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	N	397,25

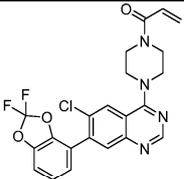
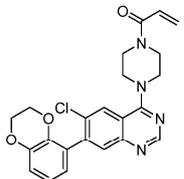
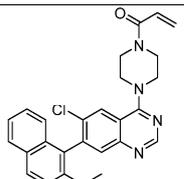
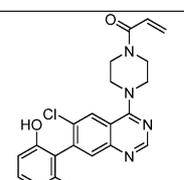
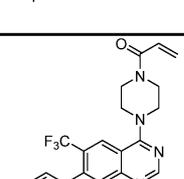
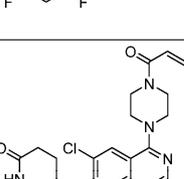
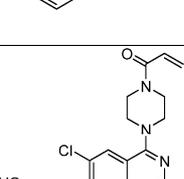
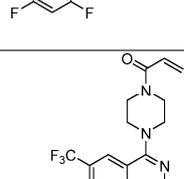
160		4-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)индолин-2-он	В	434,25
161		2-(2-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)фенил)ацетамид	В	436,1
162		1-(4-(6-хлор-7-(1H-индазол-6-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	419,3
163		1-(4-(7-(2-фторфенил)-6-гидроксихиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	А	379,25
164		1-(4-(7-(2-аминобензо[d]оксазол-5-ил)-6-хлорхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	435,25
165		1-(4-(7-(1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-6-хлорхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	419,30
166		1-(4-(6-(2-(трифторметил)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Н	419,10
167		1-(4-(6-хлор-7-(1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	419,30

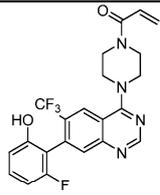
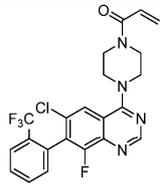
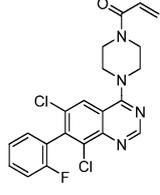
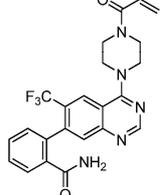
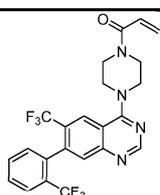
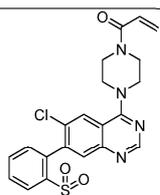
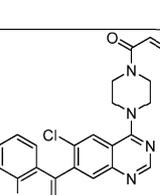
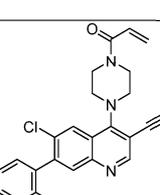
168		2-(2-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)фенил)ацетонитрил	В	418,1
169		1-(4-(6-хлор-7-(4-гидрокси-2-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	463,30
170		3-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)пиридин-2(1H)-он	В	396,25
171		4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(нафтален-1-ил)хинолин-3-карбонитрил	Р	453,30
172		4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2,4-дифторфенил)хинолин-3-карбонитрил	Р	439,25
173		4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбонитрил	Р	471,35
174		N-(3-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)-4-фторфенил)ацетамид	В	454,10
175		1-(2-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)фенил)циклопропанкарбонитрил	В	444,1

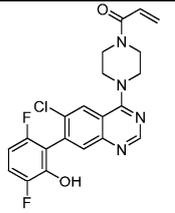
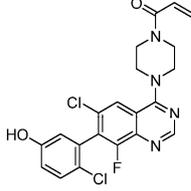
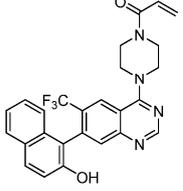
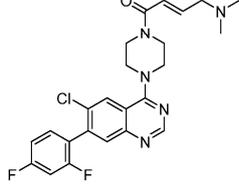
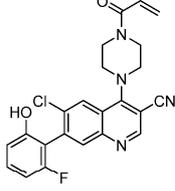
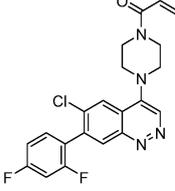
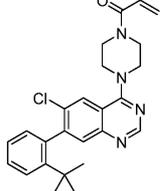
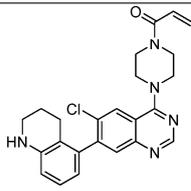
176		1-(2-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)фенил)циклопропанкарбоксамид	В	462,2
177		1-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)-5-хлорпиридин-2(1H)-он	Т	430,20
178		N-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)-5-метилпиримидин-2-ил)акриламид	В	464,10
179		1-(4-(7-(2-амино-5-метилпиримидин-4-ил)-6-хлорхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	410,10
180		1-(4-(6-хлор-7,8'-бихиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	431,10
181		1-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)-4-хлорпиридин-2(1H)-он	Т	430,10
182		4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2-гидроксифенил)хинолин-3-карбонитрил	Р	419,15
183		1-(4-(7-(2-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-6-хлорхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	445,20

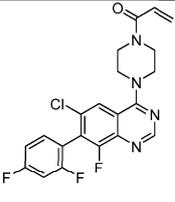
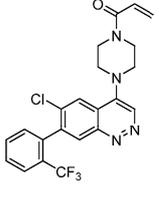
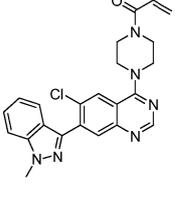
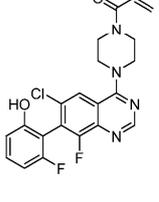
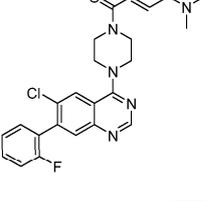
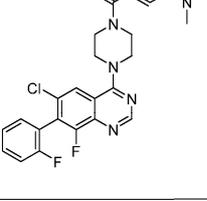
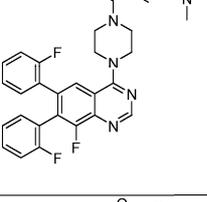
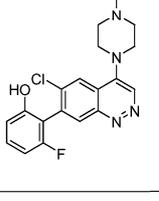
184		4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2-хлор-5-гидроксифенил)хинолин-3-карбонитрил	P	453,15
185		1-(4-(6-хлор-7-(тиофен-2-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	385,10
186		1-(4-(6-хлор-7-(2-(тиазол-2-ил)фенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	U	462,25
187		1-(4-(6-хлор-7-(2-(тиазол-5-ил)фенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	U	462,25
188		1-(4-(6-хлор-7-(2-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)фенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	463,20
189		4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2-фторфенил)хинолин-3-карбоксамид	P	439,60
190		1-(4-(7-(2-амино-4-метилпиримидин-5-ил)-6-хлорхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	410,10
191		1-(4-(6-хлор-7-(2-метил-5-(метиламино)фенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	422,20

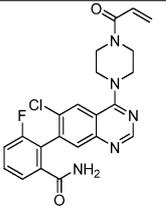
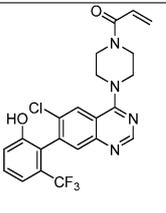
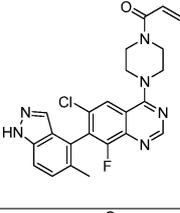
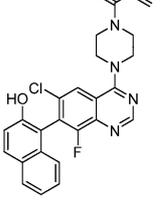
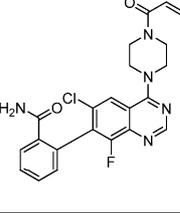
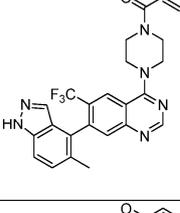
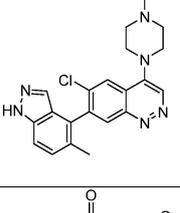
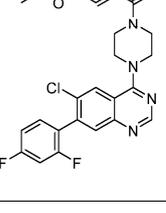
192		2-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)-3-фторбензонитрил	В	422,10
193		2-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)-5-фторбензамид	В	440,20
194		1-(4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	427,15
195		1-(4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфенил)хиназолин-4-ил)-2-этинилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	439,15
196		4-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2-фтор-5-гидроксифенил)хинолин-3-карбонитрил	Р	437,15
197		2-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)-4-фторбензамид	В	440,20
198		1-(4-(7-(бензо[б]тиофен-3-ил)-6-хлорхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	435,15
199		1-(4-(6-хлор-7-(2,3-дифтор-6-метоксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	445,1

200		1-(4-(6-хлор-7-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	459,10
201		1-(4-(6-хлор-7-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	437,1
202		1-(4-(6-хлор-7-(2-метоксинафтален-1-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	О	459,15
203		1-(4-(6-хлор-7-(2,3-дифтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	431,10
204		1-(4-(7-(2,4-дифторфенил)-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	449,15
205		5-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он	В	448,15
206		1-(4-(6-хлор-7-(2,4-дифтор-5-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	U	431,10
207		1-(4-(7-(2-хлор-5-гидроксифенил)-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	R	463,15

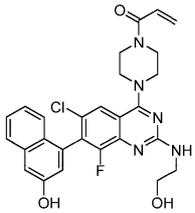
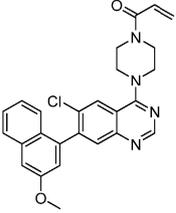
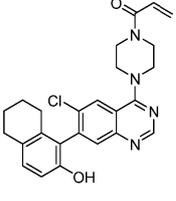
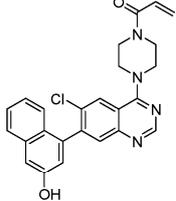
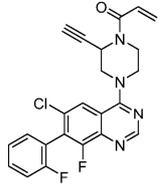
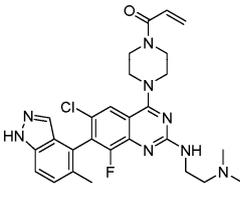
208		1-(4-(7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	R	447,20
209		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	O	465,15
210		1-(4-(6,8-дихлор-7-(2-фторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	R	431,10
211		2-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметил)хиназолин-7-ил)бензамид	R	456,15
212		1-(4-(6-(трифторметил)-7-(2-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	R	481,20
213		2-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)бензолсульфонамид	B	458,10
214		1-(4-(6-хлор-7-(хинолин-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Q	430,10
215		1-(4-(6-хлор-3-этинил-7-(2-фторфенил)хинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	G	430,10

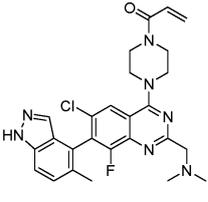
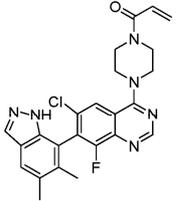
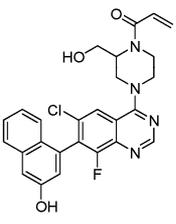
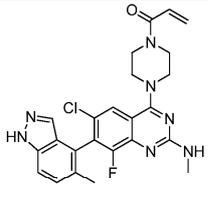
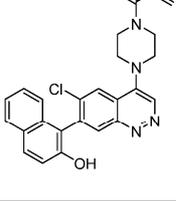
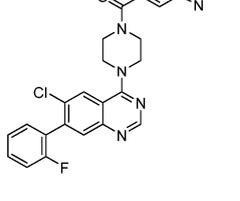
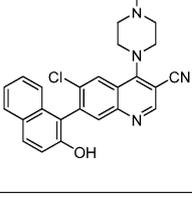
216		1-(4-(6-хлор-7-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	U	431,15
217		1-(4-(6-хлор-7-(2-хлор-5-гидроксифенил)-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	O	447,05
218		1-(4-(7-(2-гидроксинафтален-1-ил)-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	R	479,20
219		(E)-1-(4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он	O	472,10
220		4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хинолин-3-карбонитрил	P	437,15
221		1-(4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфенил)циннолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	N	415,10
222		1-(4-(6-хлор-7-(2-(1-метилциклопропил)фенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	433,20
223		1-(4-(6-хлор-7-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	434,15

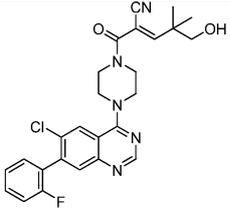
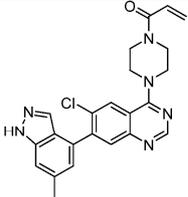
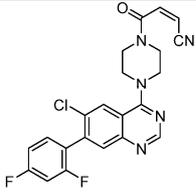
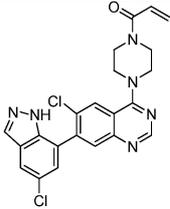
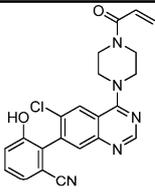
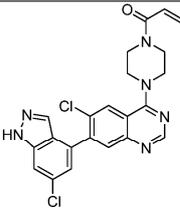
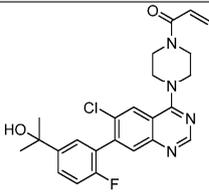
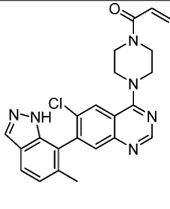
224		1-(4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфенил)-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	O	433,10
225		1-(4-(6-хлор-7-(2-(трифторметил)фенил)циннолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	N	447,05
226		1-(4-(6-хлор-7-(1-метил-1Н-индазол-3-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	433,05
227		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	O	431,05
228		(E)-1-(4-(6-хлор-7-(2-фторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он	B	454,15
229		(E)-1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он	O	472,15
230		(E)-4-(диметиламино)-1-(4-(8-фтор-6,7-бис(2-фторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)бут-2-ен-1-он	O	532,25
231		1-(4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)циннолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	N	413,10

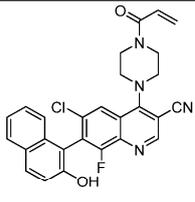
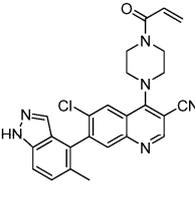
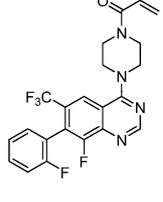
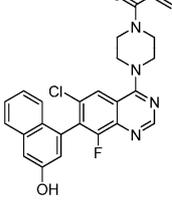
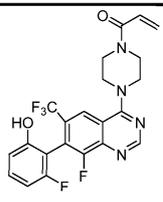
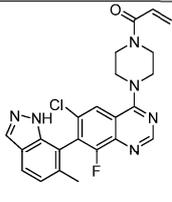
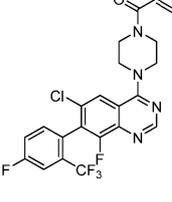
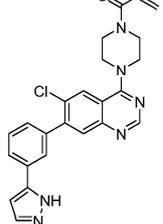
232		2-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)-3-фторбензамид	Q	440,10
233		1-(4-(6-хлор-7-(2-гидрокси-6-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	463,10
234		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	O	451,1
235		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-гидроксинафтален-1-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	O	463,10
236		2-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-8-фторхиназолин-7-ил)бензамид	O	440,10
237		1-(4-(7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	R	467,20
238		1-(4-(6-хлор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	N	433,10
239		(E)-этил-4-(4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфенил)хиназол-ин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-оксобут-2-еноат	O	487,10

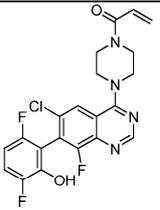
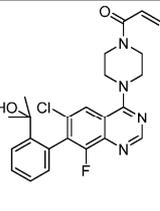
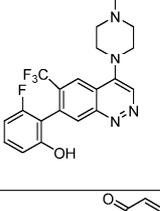
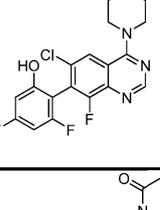
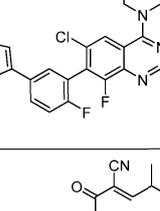
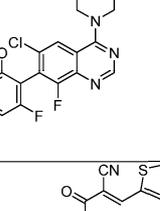
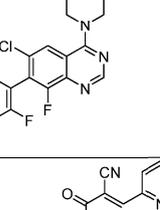
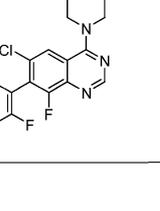
240		8-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)хинолин-2(1H)-он	U	446,10
241		(E)-2-(4-(6-хлор-7-(2-фторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбонил)-4-метилпент-2-ен-нитрил	B	464,10
242		4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(2-фторфенил)хинолин-3-карбонитрил	P	439,10
243		2-(1-акрилоил-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил	O	504,10
244		1-(4-(6-хлор-7-(5-метокси-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	449,10
245		(E)-2-(4-(6-хлор-7-(2-фторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбонил)-3-(тиазол-5-ил)акрилонитрил	B	505,10
246		4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хинолин-3-карбонитрил	P	455,15
247		1-(4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфенил)хиназол-ин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-гидроксипент-2-ин-1-он	B	443,1

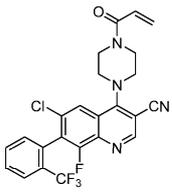
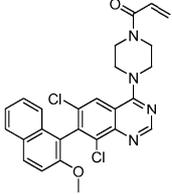
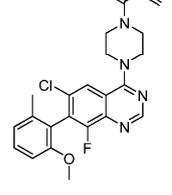
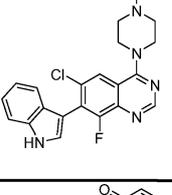
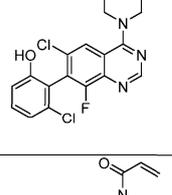
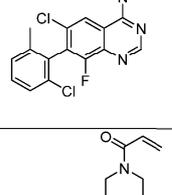
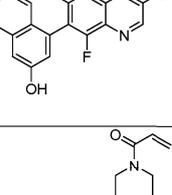
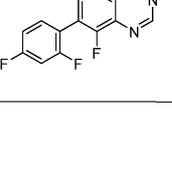
248		1-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(2-гидроксиэтиламино)-7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	АС	522,30
249		1-(4-(6-хлор-7-(3-метоксинафтаден-1-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	459,1
250		1-(4-(6-хлор-7-(2-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидронафтаден-1-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	АФ	449,10
251		1-(4-(6-хлор-7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Р	445,10
252		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фторфенил)хиназолин-4-ил)-2-этинилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	О	439,10
253		1-(4-(6-хлор-2-(2-(диметиламино)этиламино)-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	АС	537,4

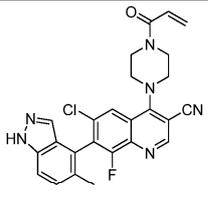
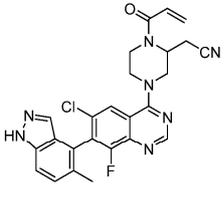
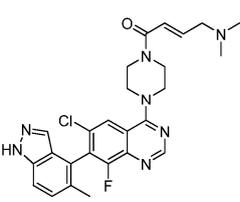
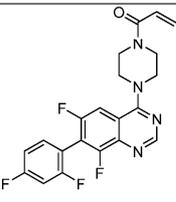
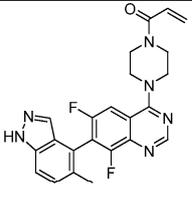
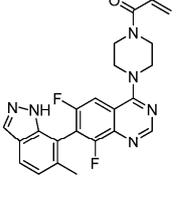
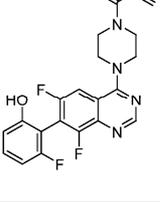
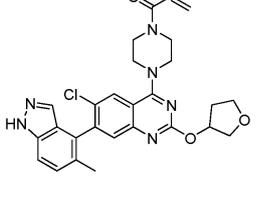
254		1-(4-(6-хлор-2-((диметиламино)метил)-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	AD	508,3
255		1-(4-(6-хлор-7-(5,6-диметил-1Н-индазол-7-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Q	465,1
256		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)хиназолин-4-ил)-(2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	O	493,3
257		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-(метиламино)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	AC	480,2
258		1-(4-(6-хлор-7-(2-гидроксинафтален-1-ил)циннолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	N	445,1
259		(Е)-2-(4-(6-хлор-7-(2-фторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбонил)-3-(4-метилоксазол-2-ил)акрилонитрил	B	503,2
260		4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(2-гидроксинафтален-1-ил)хинолин-3-карбонитрил	P	469,1

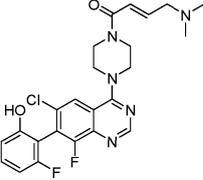
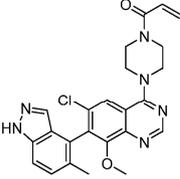
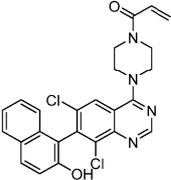
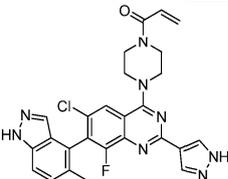
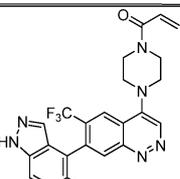
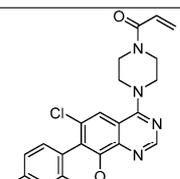
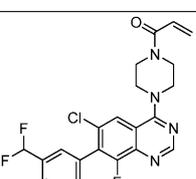
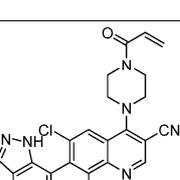
261		(E)-2-(4-(6-хлор-7-(2-фторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбонил)-5-гидрокси-4,4-диметилпент-2-енитрил	В	494,4
262		1-(4-(6-хлор-7-(6-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	AF	494,3
263		(Z)-4-(4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-оксобут-2-енитрил	В	440,1
264		1-(4-(6-хлор-7-(5-хлор-1Н-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	AF	454,1
265		2-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)-3-гидроксибензонитрил	AF	420,1
266		1-(4-(6-хлор-7-(6-хлор-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	453,1
267		1-(4-(6-хлор-7-(2-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	455,1
268		1-(4-(6-хлор-7-(6-метил-1Н-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	AF	433,2

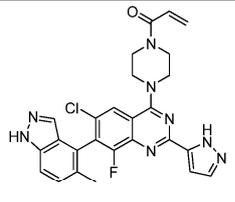
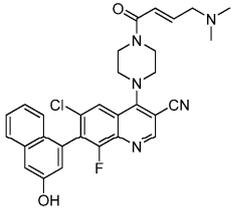
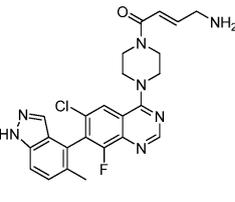
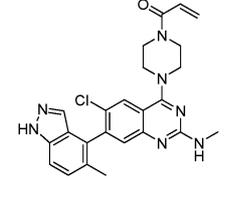
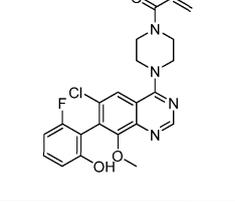
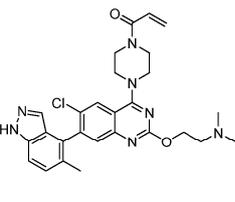
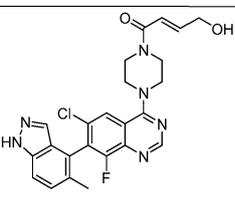
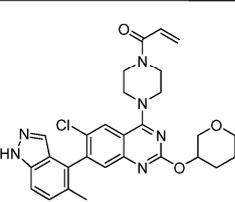
269		4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(2-гидроксинафтален-1-ил)хинолин-3-карбонитрил	P	487,1
270		4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хинолин-3-карбонитрил	P	457,1
271		1-(4-(8-фтор-7-(2-фторфенил)-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	W	449,2
272		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Q	463,2
273		1-(4-(8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	W	465,2
274		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(6-метил-1Н-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	O	451,2
275		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	O	483,2
276		1-(4-(7-(3-(1Н-пирозол-5-ил)фенил)-6-хлорхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Q	445,2

277		1-(4-(6-хлор-7-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	O	449,1
278		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	O	455,2
279		1-(4-(7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-6-(трифторметил)циннолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	X	447,2
280		1-(4-(6-хлор-7-(2,4-дифтор-6-гидроксифенил)-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	O	449,1
281		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-5-(1H-имидазол-4-ил)фенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	O	481,2
282		(E)-2-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбонил)-4-метилпент-2-ен-нитрил	O	498,2
283		(E)-2-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбонил)-3-(тиазол-5-ил)акрилонитрил	O	539,2
284		(E)-2-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбонил)-3-(пиридин-2-ил)акрилонитрил	O	533,2

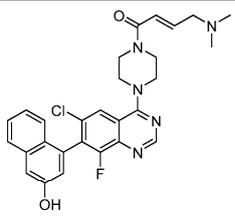
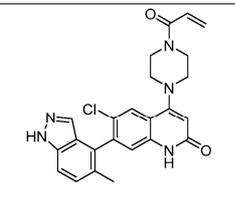
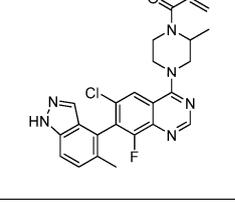
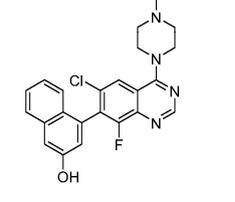
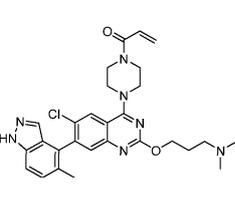
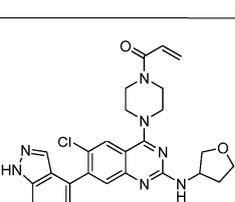
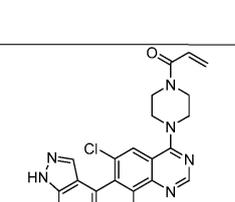
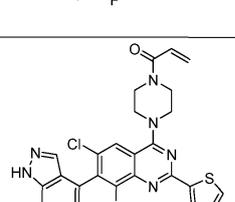
285		4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(2-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбонитрил	P	489,2
286		1-(4-(6,8-дихлор-7-(2-метоксиафтален-1-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	V	494,1
287		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-метокси-6-метилфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Q	441,2
288		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(1H-индол-3-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Q	436,1
289		1-(4-(6-хлор-7-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	O	448,0
290		1-(4-(6-хлор-7-(2-хлор-6-метилфенил)-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Q	427,1
291		4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксиафтален-1-ил)хинолин-3-карбонитрил	P	487,1
292		1-(4-(7-(2,4-дифторфенил)-8-фтор-6-метилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	AJ	413,2

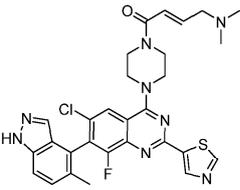
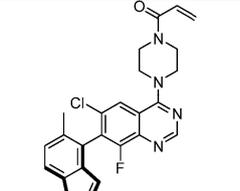
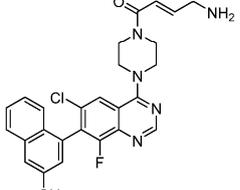
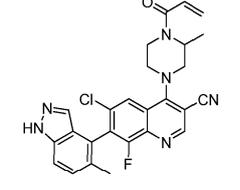
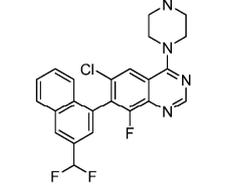
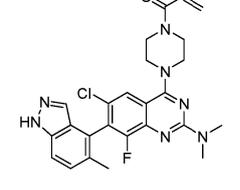
293		4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хинолин-3-карбонитрил	P	475,2
294		2-(1-акрилоил-4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил	O	490,2
295		(Е)-1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он	O	508,2
296		1-(4-(7-(2,4-дифторфенил)-6,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Y	417,22
297		1-(4-(6,8-дифтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Y	435,3
298		1-(4-(6,8-дифтор-7-(6-метил-1Н-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Y	435,3
299		1-(4-(6,8-дифтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Y	415,3
300		1-(4-(6-хлор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	F	519,3

301		(E)-1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он	O	488,2
302		1-(4-(6-хлор-8-метокси-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Z	463,3
303		1-(4-(6,8-дихлор-7-(2-гидрокси-нафтален-1-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	V	479,1
304		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	AG	517,0
305		1-(4-(7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-6-(трифторметил)циннолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	X	467,2
306		1-(4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Z	445,2
307		1-(4-(6-хлор-7-(5-(дифторметил)-2-фторфенил)-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	O	461,2
308		4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)хинолин-3-карбонитрил	P	475,1

309		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-(1Н-пирозол-5-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	AG	517,1
310		(E)-6-хлор-4-(4-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперазин-1-ил)-8-фтор-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)хинолин-3-карбонитрил	P	544,2
311		(E)-4-амино-1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)бут-2-ен-1-он	O	480,2
312		1-(4-(6-хлор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-(метиламино)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	F	462,3
313		1-(4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8-метоксихинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Z	443,2
314		1-(4-(6-хлор-2-(2-(диметиламино)этокси)-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	F	520,4
315		(E)-1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-гидоксибут-2-ен-1-он	O	481,3
316		1-(4-(6-хлор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-илокси)хинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	F	533,3

317		(E)-6-хлор-4-(4-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперазин-1-ил)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хинолин-3-карбонитрил	P	532,3
318		1-(4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-5-(трифторметил)хинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	AA	481,1
319		1-(4-(2-амино-6-хлор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	F	448,2
320		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	O	481,2
321		1-(4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфенил)-8-гидроксихиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Z	431,1
322		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	F	546,2
323		1-(4-(6-хлор-2-(2-(диметиламино)этокси)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	F	538,2
324		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	451,1

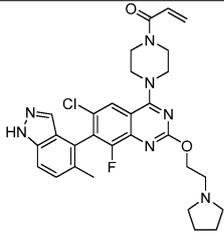
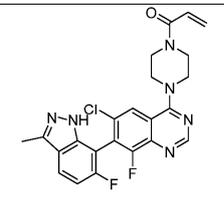
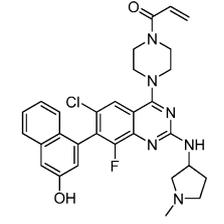
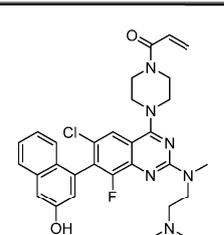
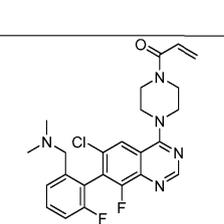
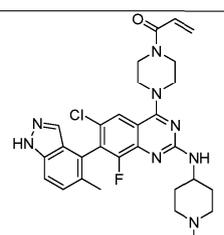
325		(E)-1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидрокси-нафта-1-ил)-хинолин-4-ил)-пиперазин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он	O	520,3
326		4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хинолин-2(1H)-он	AB	448,2
327		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-хинолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	O	465,2
328		(E)-1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидрокси-нафта-1-ил)-хинолин-4-ил)-пиперазин-1-ил)бут-2-ен-1-он	O	477,2
329		1-(4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)пропокси)-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-хинолин-4-ил)-пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	F	534,3
330		1-(4-(6-хлор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-иламино)-хинолин-4-ил)-пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	F	518,3
331		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-фтор-1H-индазол-4-ил)-хинолин-4-ил)-пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Q	455,1
332		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(тиазол-5-ил)-хинолин-4-ил)-пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	AG	534,1

333		(E)-1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(тиазол-5-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он	AG	591,1
334		(R)-1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	O	451,2
335		(E)-4-амино-1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидрокси-нафтален-1-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)бут-2-ен-1-он	O	492,2
336		4-(4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хинолин-3-карбонитрил	P	489,2
337		1-(4-(6-хлор-7-(3-(дифторметил)нафтален-1-ил)-8-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	O	497,2
338		1-(4-(6-хлор-2-(диметиламино)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	AC	494,4

339		1-(4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)пропокси)-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	552,2
340		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-фтор-5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	АН	469,1
341		1-(4-(6-хлор-2-(2-(диметиламино)этоксид)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Ф	518,2
342		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-(2-морфолиноэтоксид)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Ф	580,2
343		1-(4-(6-хлор-5-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	AD	431,2
344		1-(4-(6-хлор-2-(диметиламино)-8-фтор-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	AC	506,3
345		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-2-(метиламино)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	AC	492,2

346		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)хиназолин-4-ил)-2-((диметиламино)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	O	520,2
347		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-иламино)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	AC	536,3
348		1-(4-(6-хлор-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-8-метоксихинозолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Z	475,3
349		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-иламино)хинозолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	AC	629,3
350		1-(4-(7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-6-(трифторметил)циннолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	X	467,3
351		1-(4-(7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-6-(трифторметил)циннолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	X	479,2

352		1-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этиламино)-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	F	575,2
353		(S)-1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	O	431,2
354		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-иламино)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	AC	617,3
355		1-(4-(6-хлор-2-(2-(диметиламино)этиламино)-8-фтор-7-(3-гидрокси-1-нафтален-1-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	AC	549,3
356		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	AC	548,3
357		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(3-(морфолинопропокси)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	F	594,2

358		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	F	564,2
359		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(6-фтор-3-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	469,1
360		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксиафтален-1-ил)-2-(1-метилпирролидин-3-иламино)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	AC	561,4
361		1-(4-(6-хлор-2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-8-фтор-7-(3-гидроксиафтален-1-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	AC	563,4
362		1-(4-(6-хлор-7-(2-((диметиламино)метил)-6-фторфенил)-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	O	472,3
363		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-иламино)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	AC	563,4

364		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-2-(3,3,3-трифторпропиламино)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	АС	560,30
365		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	АС	550,30
366		N-(2-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-2-илокси)этил)ацетамид	АС	552,35
367		1-(4-(6-хлор-2-(2-(диметиламино)этокси)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	F	552,30
368		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(6-фтор-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	455,1
369		1-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокси)-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	F	575,2

370		(R)-1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	O	431,2
371		1-(4-(6-хлор-2-(2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	AC	551,35
372		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(1-метилпирролидин-3-иламино)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	AC	549,30
373		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	F	593,30
374		1-(4-(6-хлор-2-(2-(диметиламино)этокси)-8-фтор-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	F	550,25
375		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(1-метил-1H-пирозол-4-илокси)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	F	547,25
376		4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)хиназолин-2-карбонитрил	AI	488,15

* $[M+Na]^+$,
+ $[M-H]^-$,
$[M]$.

Каждое из соединений в табл. 1 получали и анализировали путем масс-спектрометрии и/или ^1H ЯМР. Экспериментальные данные масс-спектрометрии включены в табл. 1 выше. Иллюстративные процедуры синтеза описаны более подробно ниже и в примерах. Общие способы, посредством которых можно получить соединения, представлены ниже и указаны в табл. 1 выше.

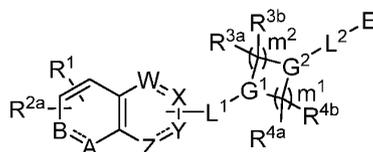
Следует понимать, что в настоящем описании комбинации заместителей и/или переменных показанных формул допустимы, только если такие дополнения приводят к стабильным соединениям.

Специалистам в данной области также будет понятно, что в способах получения соединений, описанных в данном документе, функциональные группы промежуточных соединений могут нуждаться в защите подходящими защитными группами. Такие функциональные группы включают без ограничения гидроксильную, амино, меркапто и карбоновую кислоту. Подходящие защитные группы для гидроксильной включают триалкилсилил или диарилалкилсилил (например, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил или триметилсилил), тетрагидропиранил, бензил и т.п. Подходящие защитные группы для амино, амидной и гуанидино включают трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и т.п. Подходящие защитные группы для меркапто включают $-\text{C}(\text{O})-\text{R}''$ (где R'' представляет собой алкил, арил или арилалкил), р-метоксибензил, тритил и т.п. Подходящие защитные группы для карбоновой кислоты включают алкил, арил или арилалкиловые сложные эфиры. Защитные группы необязательно добавляют или удаляют в соответствии со стандартными методиками, которые известны специалисту в данной области, и как описано в данном документе. Применение защитных групп подробно описано в Green, T.W. и P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley. Как будет понятно специалисту в данной области, защитная группа также может представлять собой полимерную смолу, такую как смола Ванга, смола Ринка или 2-хлортритилхлоридная смола.

Специалисту в данной области также будет понятно, что несмотря на то, что такие защищенные производные соединений по настоящему изобретению могут не обладать фармакологической активностью как таковой, их можно вводить млекопитающему и впоследствии они могут преобразовываться в ходе обмена веществ в теле с образованием соединений по настоящему изобретению, которые являются фармацевтически активными.

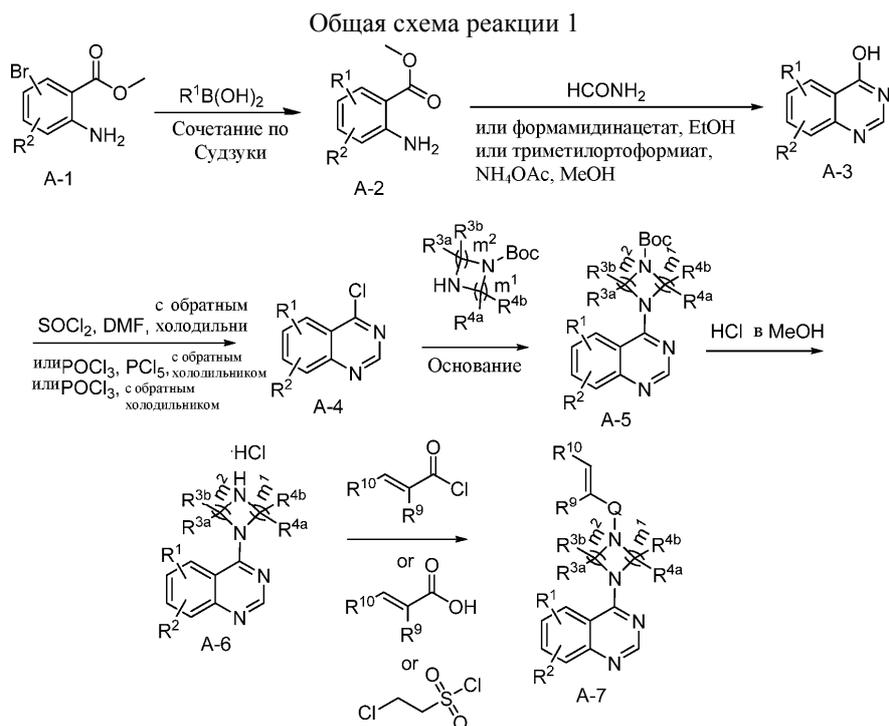
Более того, все соединения по настоящему изобретению, которые существуют в свободной основной или кислотной форме, могут быть преобразованы в их фармацевтически приемлемые соли путем обработки соответствующим неорганическим основанием, или органическим основанием, или кислотой с помощью способов, известных специалисту в данной области. Соли соединений по настоящему изобретению могут быть преобразованы в их свободную основную или кислотную форму с помощью стандартных методик.

Следующие общие схемы реакций демонстрируют иллюстративные способы получения соединений структуры (I)



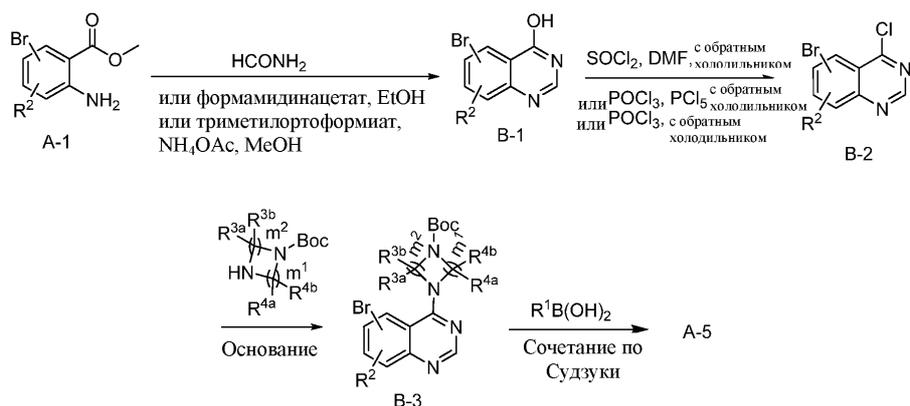
(I),

или их фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, где R^1 , R^{2a} , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , G^1 , G^2 , L^1 , L^2 , m^1 , m^2 , A, B, W, X, Y, Z и E являются такими, как указано выше. Для упрощения иллюстрирования многие из данных схем, которые следуют далее, иллюстрируют фрагмент R^2 . Фрагмент R^2 предназначен для включения любого из R^{2a} , R^{2b} или R^{2c} . Следует понимать, что специалист в данной области сможет получить такие соединения подобными способами или объединяя другие способы, известные специалисту в данной области. Также следует понимать, что специалист в данной области сможет получить подобным образом, как описано ниже, и другие соединения структуры (I), конкретно не проиллюстрированные ниже, с использованием соответствующих исходных компонентов и при необходимости модифицируя параметры синтеза. Как правило, исходные компоненты можно получить из таких источников, как Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI и Fluorochem USA и т.д., или синтезировать в соответствии с источниками, известными специалисту в данной области (см., например, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition (Wiley, December 2000)), или получить, как описано в данном документе.



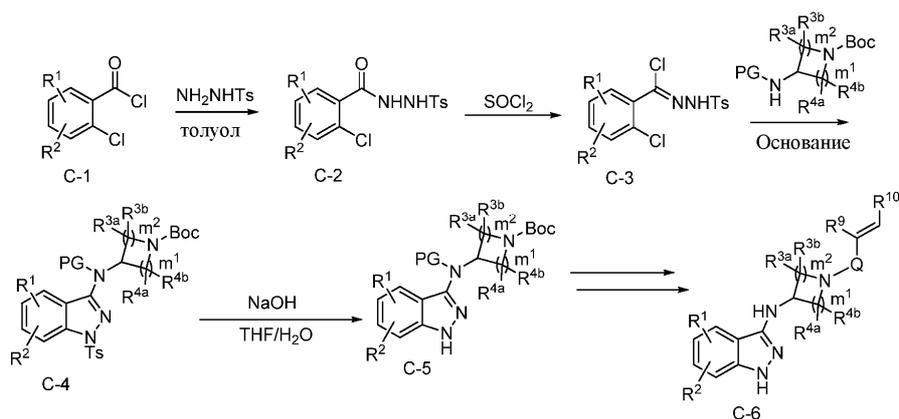
Варианты осуществления соединения структуры (I) (например, соединения A-7) могут быть получены в соответствии с общей схемой реакции 1 (способ А), где $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^{3a}, \text{R}^{3b}, \text{R}^{4a}, \text{R}^{4b}, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{Q}, \text{m}^1$ и m^2 являются такими, как определено выше в данном документе. Показанные на общей схеме реакции 1 соединения структуры A-1 можно приобрести из коммерческих источников или получить в соответствии со способами, известными специалисту средней квалификации в данной области. Реакция A-1 в условиях Судзуки дает в результате A-2. Реакция соединений структуры A-2 с формамидом или другими подходящими реагентами, такими как формамидинацетат или триметилортоформиат, дает в результате хиनाзолины структуры A-3. A-3 хлорируют в соответствующих условиях (например, $\text{SOCl}_2, \text{POCl}_3/\text{PCl}_5$ или POCl_3) с получением хлорхиназолина A-4. Реакция A-4 с защищенным соответствующим образом гетероциклом в основных условиях дает в результате A-5. Соответствующие защитные группы включают бутилоксикарбонил (Boc), как показано на общей схеме реакции 1, а также другие защитные группы, известные в данной области. Снятие защитной группы с A-5 с последующим ацилированием хлорангидридом (или сульфонилхлоридом) или кислотой и соответствующими активирующими реагентами дает в результате A-7.

Общая схема реакции 2



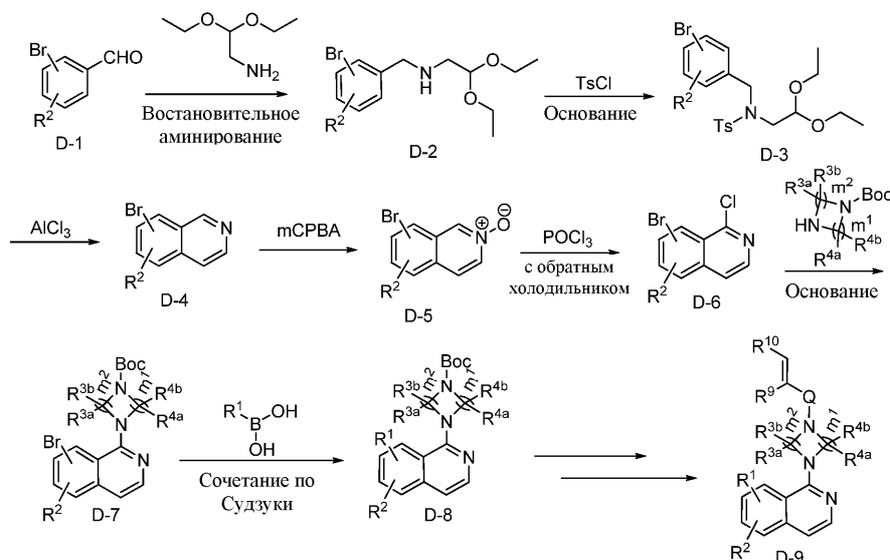
В качестве альтернативы варианты осуществления соединения структуры (I) (например, соединения A-7) могут быть получены в соответствии с общей схемой реакции 2 (способ В), где $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^{3a}, \text{R}^{3b}, \text{R}^{4a}, \text{R}^{4b}, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{Q}, \text{m}^1$ и m^2 являются такими, как определено выше в данном документе. Соединения структуры A-1 получают или приобретают, как описано выше. Обработка A-1 формамидом или другими подходящими реагентами, такими как формамидинацетат или триметилортоформиат, дает в результате хиназолины структуры B-1. Затем B-1 можно хлорировать с получением B-2 и обеспечивать реакцию с защищенным соответствующим образом гетероциклом в основных условиях с получением B-3, как описано выше для способа А. Затем сочетание по Судзуки дает в результате A-5, которое можно преобразовать в A-7, как описано выше в способе А.

Общая схема реакции 3



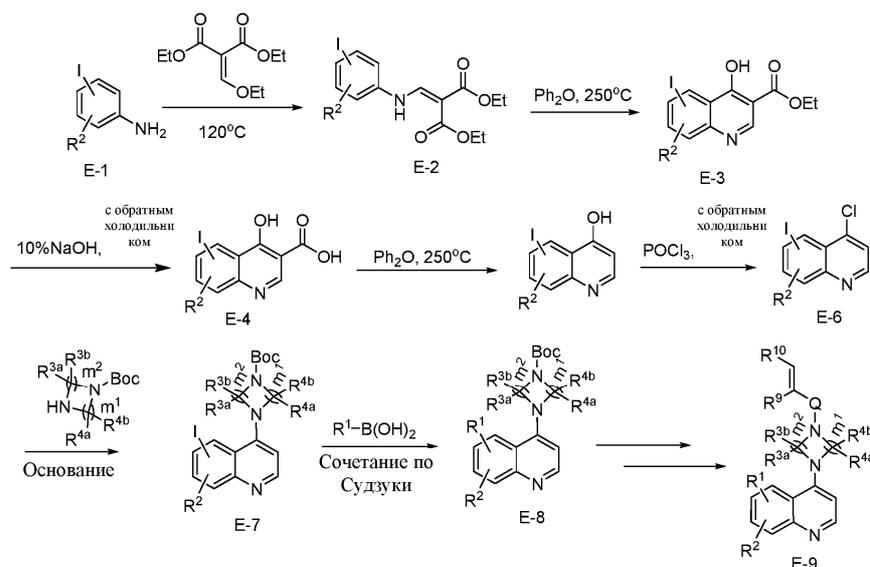
Другие варианты осуществления соединения структуры (I) (например, соединения C-6) могут быть получены в соответствии с общей схемой реакции 3 (способ C), где R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q, m^1 и m^2 являются таким, как определено выше в данном документе. Как показано на общей схеме реакции 3, соединения структуры C-1, которые могут быть приобретены из коммерческих источников или получены в соответствии с хорошо известными процедурами, вступают в реакцию с тозилгидразином с получением C-2. Затем хлорирование C-2 соответствующим реагентом(реагентами), например тионилхлоридом, дает в результате C-3, которое может вступать в реакцию в основных условиях с защищенным соответствующим образом гетероциклом (PG = защитная группа или C_1 - C_6 алкил) с получением индазола C-4. Тозильную группу удаляют из C-4 посредством обработки гидроксидом натрия в $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ с получением C-5. Затем удаление защитной группы азота и ацилирование или тиацилирование, как описано в способе A, дает в результате необходимое соединение C-6.

Общая схема реакции 4



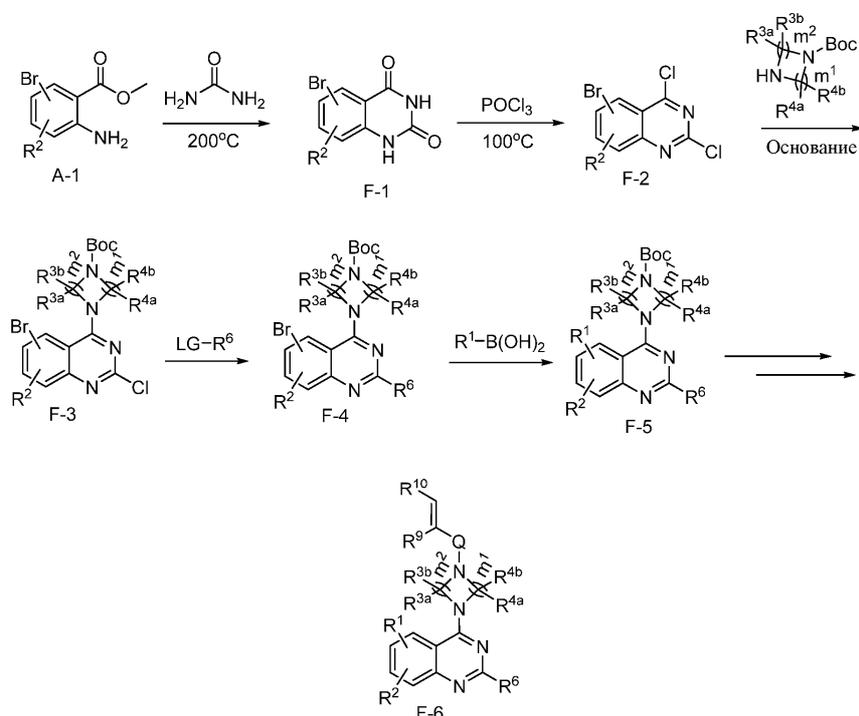
Другие варианты осуществления соединения структуры (I) (например, соединения D-9) могут быть получены в соответствии с общей схемой реакции 4 (способ D), где R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q, m^1 и m^2 являются такими, как определено выше в данном документе. Как показано на общей схеме реакции 4, бензальдегид D-1 обрабатывают в условиях восстановительного аминирования с получением D-2. Образование тозилзащищенного амина (D-3) с последующей обработкой соответствующей кислотой Льюиса (например, AlCl_3) дает в результате изохинолин D-4. Окисление D-4 метахлорпербензойной кислотой (mCPBA) дает в результате D-5, который можно хлорировать посредством обработки соответствующим реагентом, таким как POCl_3 . Хлорид D-6 затем обрабатывают посредством способа, аналогичного описанному для способа B, с получением D-9.

Общая схема реакции 5



Другие варианты осуществления соединения структуры (I) (например, соединения E-9) могут быть получены в соответствии с общей схемой реакции 5 (способ E), где R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R⁹, R¹⁰, Q, m¹ и m² являются такими, как определено выше в данном документе. Как показано на общей схеме реакции 5, анилин E-1, который может быть приобретен из коммерческих источников или получен посредством хорошо известных процедур, может вступать в реакцию с диэтил-2-(этоксиметил)малонатом с получением E-2. E-2 затем может быть циклизирован при нагревании в соответствующем высококипящем растворителе (например, Ph₂O) с получением хинолола E-3. Омыление E-3 с последующим декарбосилированием дает в результате E-4 и E-5 соответственно. E-5 затем обрабатывают посредством способа, аналогичного описанному для способа В с получением E-9.

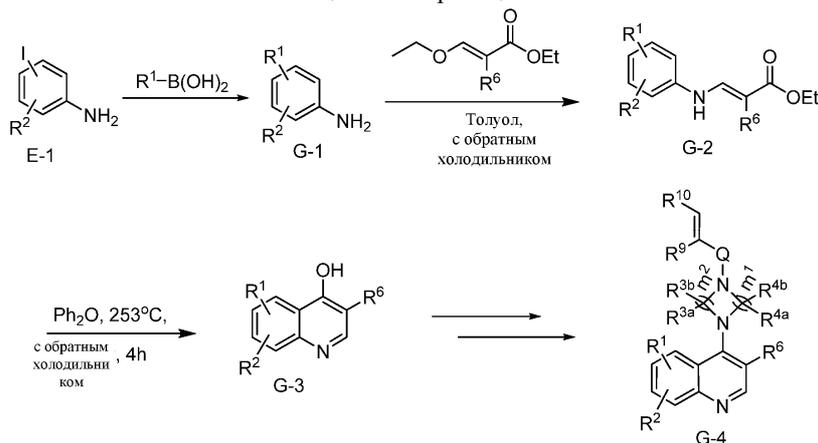
Общая схема реакции 6



Другие варианты осуществления соединения структуры (I) (например, соединения F-6) могут быть получены в соответствии с общей схемой реакции 6 (способ F), где R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R⁹, R¹⁰, Q, m¹ и m² являются такими, как определено выше в данном документе. Как показано на общей схеме реакции 6, A-1 циклизируют до хинолиндина F-1 путем обработки мочевиной. Хлорирование F-1 путем обработки POCl₃ с последующей реакцией с защищенным гетероциклом дает в результате F-2 и F-3 соответственно. Заместитель R⁶ вводят путем S_NAr-реакции G-3 с LG-R⁶, где LG представляет собой соответствующую уходящую группу. Например, если R⁶ представляет собой циано или алкокси, LG представляет собой натрий или другой соответствующий катион. Затем для получения F-6 можно использовать общие

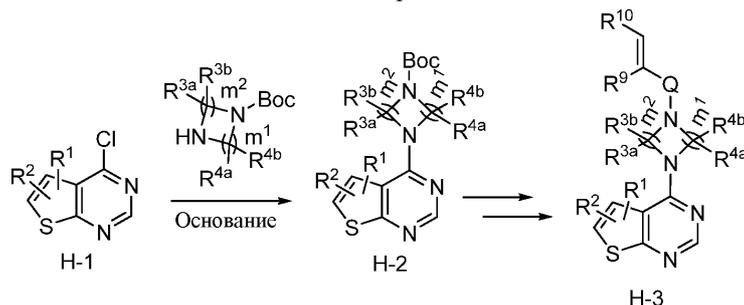
процедуры, описанные выше относительно способа В.

Общая схема реакции 7



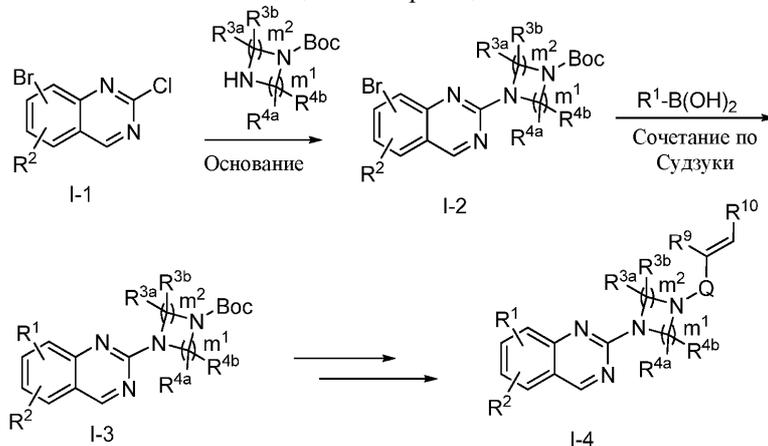
Другие варианты осуществления соединений структуры (I) (например, соединения G-4) могут быть получены в соответствии с общей схемой реакции 7 (способ G), где R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q, m^1 и m^2 являются такими, как определено выше в данном документе. Как показано на общей схеме реакции 7, анилин E-1 обрабатывают в условиях Судзуки для введения заместителя R-1. G-1 затем нагревают в толуоле с замещенным соответствующим образом ненасыщенным сложным эфиром с получением G-2. Циклизация G-2 до гидроксихинолина G-3 сопровождается нагревом в высококипящем растворителе (например, Ph_2O) в течение соответствующего промежутка времени. Затем следуя общим процедурам, изложенным в способе А, дает в результате G-4.

Общая схема реакции 8



Другие варианты осуществления соединений структуры (I) (например, соединения H-3) могут быть получены в соответствии с общей схемой реакции 8 (способ H), где R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q, m^1 и m^2 являются такими, как определено выше в данном документе. Относительно общей схемы реакции 8 тиенопиримидин H-1 может быть получен в соответствии с хорошо известными процедурами или приобретен из коммерческих источников. H-1 обрабатывают защищенным соответствующим образом гетероциклом в основных условиях с получением H-2. Снятие защитной группы с последующим ацилированием или тиаоацилированием в соответствии с процедурами, описанными выше затем дает в результате H-3.

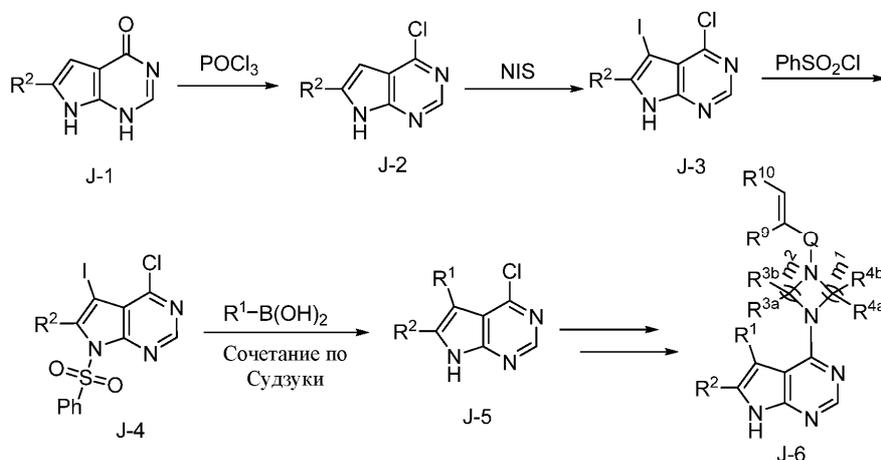
Общая схема реакции 9



Другие варианты осуществления соединения структуры (I) (например, соединения I-4) могут быть

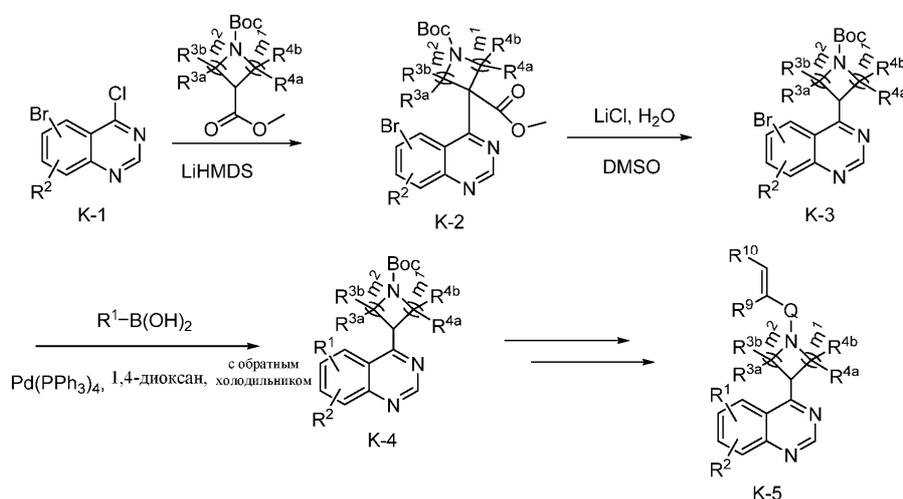
получены в соответствии с общей схемой реакции 9 (способ I), где R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q , m^1 и m^2 являются такими, как определено выше в данном документе. Относительно общей схемы реакции 9 хиразолин I-1 может быть получен в соответствии с хорошо известными процедурами или приобретен из коммерческих источников. I-1 обрабатывают защищенным соответствующим образом гетероциклом в основных условиях с получением I-2. Реакция Судзуки I-2 с соответствующим реагентом для введения фрагмента R^1 дает в результате I-3. С I-3 затем снимают защитную группу и ацилируют (или тиаоацилируют) в соответствии с процедурами, описанными выше, с получением I-4.

Общая схема реакции 10



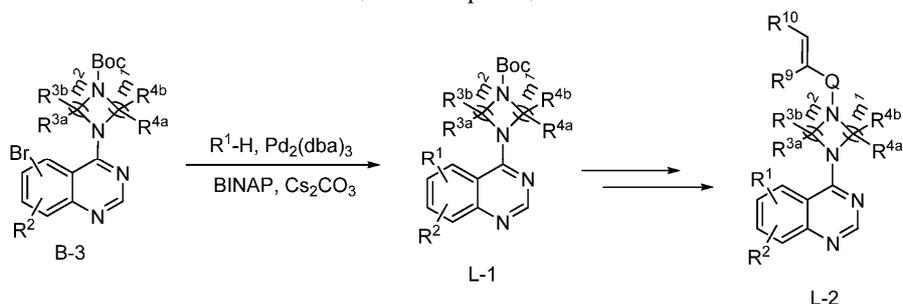
Другие варианты осуществления соединений структуры (I) (например, соединения J-6) могут быть получены в соответствии с общей схемой реакции 10 (способ J), где R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q , m^1 и m^2 являются такими, как определено выше в данном документе. Относительно общей схемы реакции 10, пиролопиримидинон J-1 может быть получен в соответствии с хорошо известными процедурами или приобретен из коммерческих источников. J-1 хлорируют соответствующим реагентом (например, $POCl_3$) с получением J-2, которое затем йодируют соответствующим реагентом, таким как N-йодсукцинимид (NIS), с получением J-3. Защита J-3 с последующей реакцией Судзуки дает в результате J-5. J-5 затем обрабатывают в соответствии с процедурами, описанными выше, с получением J-6.

Общая схема реакции 11



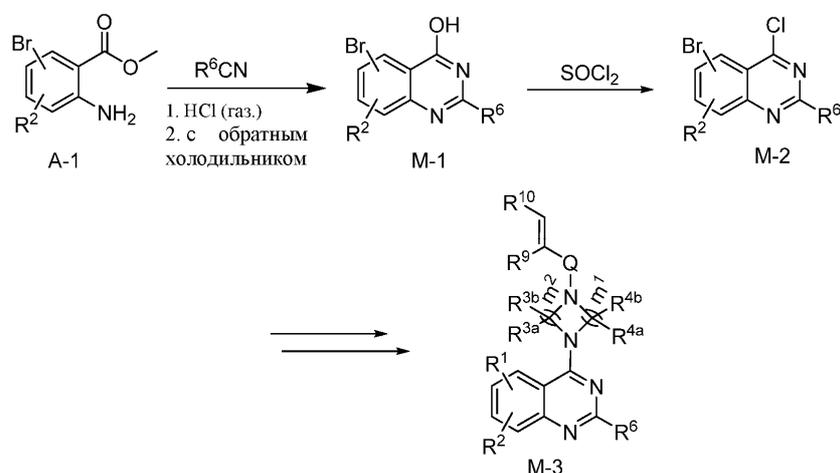
Другие варианты осуществления соединения структуры (I) (например, соединения K-5) могут быть получены в соответствии с общей схемой реакции 11 (способ K), где R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q , m^1 и m^2 являются такими, как определено выше в данном документе. Относительно общей схемы реакции 11 хиразолин K-1 может быть получен в соответствии с хорошо известными процедурами или приобретен из коммерческих источников. K-1 вступает в реакцию с соответствующим сложным эфиром в основных условиях с образованием необходимой углерод-углеродной связи. K-2 затем декарбоксилируют с получением K-3. Затем проводят реакцию Судзуки, снятие защитной группы и ацилирование или тиаоацилирование, как описано в приведенных выше схемах, с получением K-5.

Общая схема реакции 12



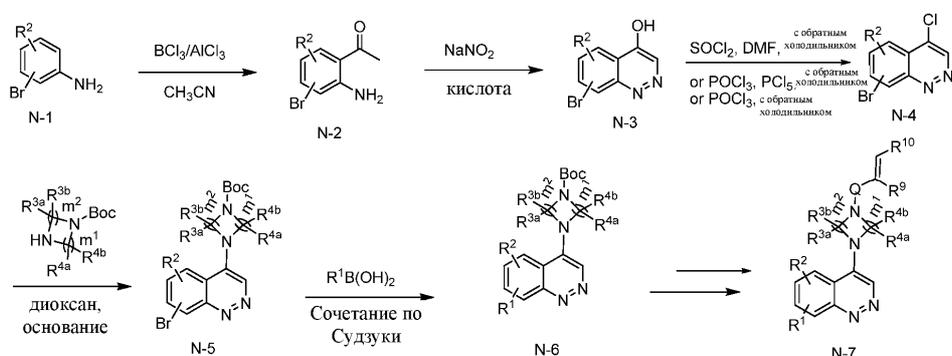
Другие варианты осуществления соединения структуры (I) (например, соединения L-2) могут быть получены в соответствии с общей схемой реакции 12 (способ L), где R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q , m^1 и m^2 являются такими, как определено выше в данном документе. В частности, соединения, где R^1 представляет собой N-гетероцикл, могут быть успешно получены в соответствии со способом L. Относительно общей схемы реакции 12 соединение B-3 получают в соответствии со способом B и обрабатывают в условиях Бухвальда (где R^1 -H представляет собой N-гетероцикл или алкиламинил) с получением L-1. Способы для реакций Бухвальда хорошо известны из уровня техники. L-1 затем преобразуют в L-2 в соответствии с приведенными выше общими процедурами.

Общая схема реакции 13



Другие варианты осуществления соединения структуры (I) (например, соединения M-3) могут быть получены в соответствии с общей схемой реакции 13 (способ M), где R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^6 , R^9 , R^{10} , Q , m^1 и m^2 являются такими, как определено выше в данном документе. Относительно общей схемы реакции 13 соединение A-1 вступает в реакцию с соответствующим нитрилом (R^6CN) с образованием соединения M-1. В связи с этим R^6 может представлять собой любой из описанных в данном документе фрагментов R^6 , например алкил. M-1 хлорируют посредством реакции с соответствующим реагентом, таким как тионилхлорид. Затем получают соединение M-3 в соответствии с изложенными в данном документе общими процедурами, например процедурами общей схемы реакции 2.

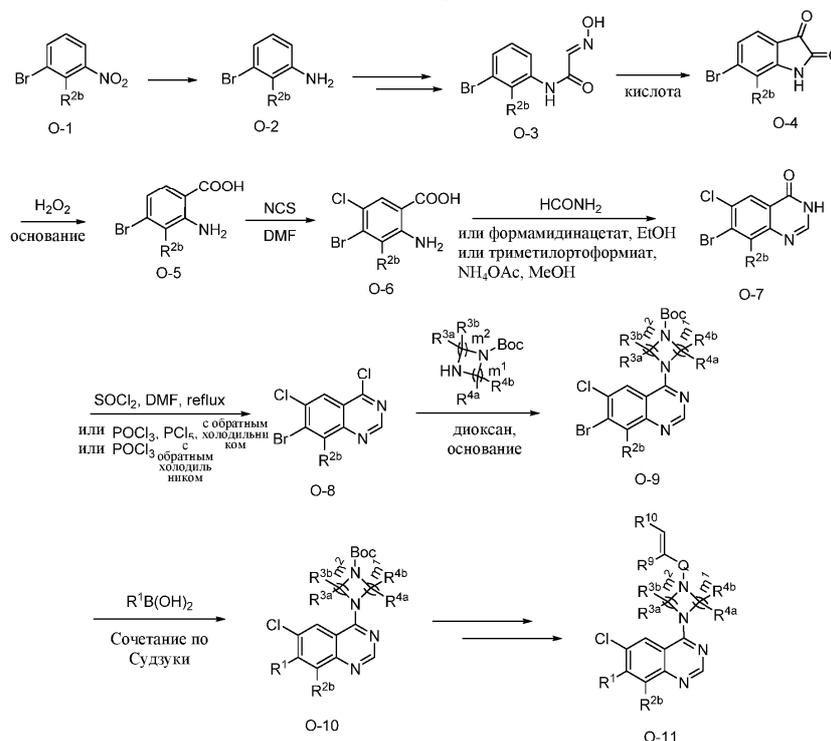
Общая схема реакции 14



Варианты осуществления соединения структуры (I) (например, соединения N-7) могут быть получены в соответствии с общей схемой реакции 14 (способ N), где R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q , m^1 и m^2 являются такими, как определено выше в данном документе. Как показано на общей схеме реакции 14, соединения структуры N-1 могут быть приобретены из коммерческих источников или получены в

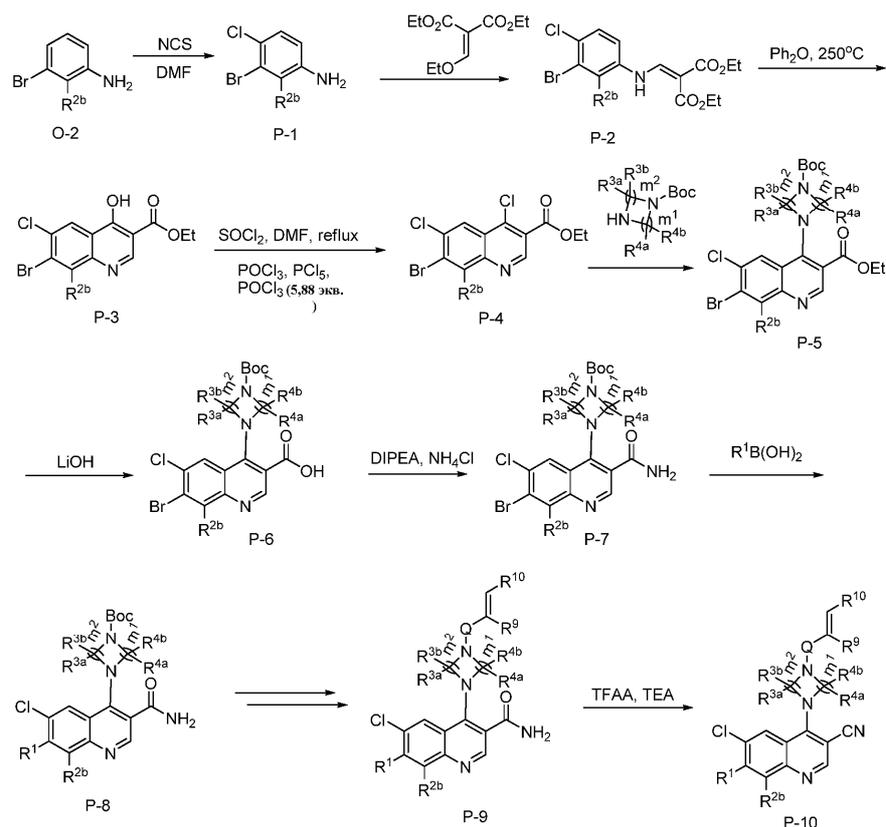
соответствии со способами, известными специалисту средней квалификации в данной области. Соединение N-1 вступает в реакцию с метилнитрилом с образованием соединения N-2. Реакция N-2 с нитритом натрия в кислых условиях дает в результате циннолины структуры N-3. N-3 хлорируют в соответствующих условиях (например, SOCl_2 , $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$ или POCl_3) с получением хлорциннолина N-4. Реакция N-4 с защищенным соответствующим образом гетероциклом в основных условиях дает в результате N-5. Соответствующие защитные группы включают бутилоксикарбонил (BOC), как показано на общей схеме реакции 1, а также другие защитные группы, известные в данной области. Реакция Судзуки N-5 с соответствующим реагентом для введения фрагмента R^1 дает в результате N-6. Снятие защитной группы с N-6 с последующим ацилированием хлорангидридом (или сульфонилхлоридом) или кислотой и соответствующими активирующими реагентами дает в результате N-7.

Общая схема реакции 15



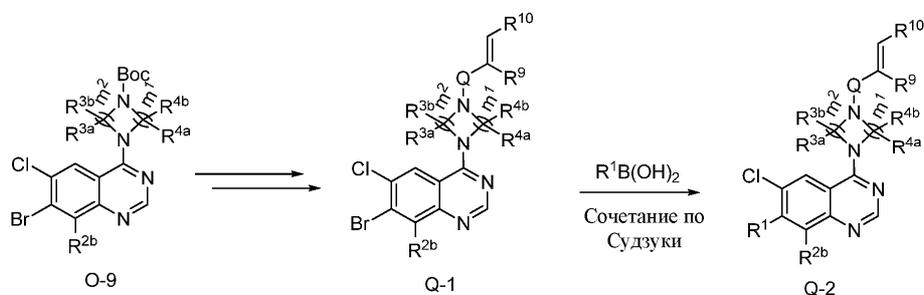
Варианты осуществления соединения структуры (I) (например, соединения O-11) могут быть получены в соответствии с общей схемой реакции 15 (способ O), где R^1 , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q , m^1 и m^2 являются такими, как определено выше в данном документе. Как показано на общей схеме реакции 15, соединения структуры O-1 могут быть приобретены из коммерческих источников или получены в соответствии со способами, известными специалисту средней квалификации в данной области. Соединение O-1 восстанавливают с образованием соединения O-2. Реакция O-2 с 2,2,2-трихлорэтан-1,1-диолом в кислых условиях, а затем гидросиламина гидрохлоридом дает в результате O-3. O-3 циклизируют в присутствии кислоты с получением O-4. O-4 реагирует в присутствии H_2O_2 в основных условиях с получением O-5. O-5 хлорируют с использованием N-хлорсукцинимидом с получением O-6. Реакция O-6 с формамидом или другими подходящими реагентами, такими как формамидинацетат или триметилортоформиат, дает в результате хиразолин-4(3H)-он O-7. O-7 хлорируют в соответствующих условиях (например, SOCl_2 , $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$ или POCl_3) с получением хлорхиразолина O-8. Реакция O-8 с защищенным соответствующим образом гетероциклом в основных условиях дает в результате O-9. Соответствующие защитные группы включают бутилоксикарбонил (BOC), как показано на общей схеме реакции 1, а также другие защитные группы, известные в данной области. Реакция Судзуки O-9 с соответствующим реагентом для введения фрагмента R^1 дает в результате O-10. Снятие защитной группы с O-10 с последующим ацилированием хлорангидридом (или сульфонилхлоридом) или кислотой и соответствующими активирующими реагентами дает в результате O-11.

Общая схема реакции 16



Варианты осуществления соединения структуры (I) (например, соединения P-10) могут быть получены в соответствии с общей схемой реакции 16 (способ P), где R¹, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R⁹, R¹⁰, Q, m¹ и m² являются такими, как определено выше в данном документе. Как показано на общей схеме реакции 16, соединение O-2 хлорируют с использованием N-хлорсукцинимидом с получением P-1. Реакция P-1 с диэтил-2-(этоксиметилен)малонатом дает в результате P-2. P-2 затем циклизируют путем нагрева в соответствующем высококипящем растворителе (например, Ph₂O) с получением хинолона P-3. P-3 хлорируют в соответствующих условиях (например, SOCl₂, POCl₃/PCl₅ или POCl₃) с получением хлорхинолона P-4. Реакция P-4 с защищенным соответствующим образом гетероциклом в основных условиях дает в результате P-5. Соответствующие защитные группы включают бутилоксикарбонил (BOC), как показано на общей схеме реакции 1, а также другие защитные группы, известные в данной области. Омыление P-5 с последующим амидированием дает в результате P-6 и P-7 соответственно. Реакция Судзуки P-7 с соответствующим реагентом для введения фрагмента R¹ дает в результате P-8. Снятие защитной группы с P-8 с последующим ацилированием хлорангидридом (или сульфонилхлоридом) или кислотой и соответствующими активирующими реагентами дает в результате P-9. Реакция P-9 в присутствии кислоты дает в результате P-10.

Общая схема реакции 17

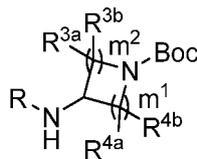


Варианты осуществления соединения структуры (I) (например, соединения Q-2) могут быть получены в соответствии с общей схемой реакции 16 (способ Q), где R¹, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R⁹, R¹⁰, Q, m¹ и m² являются такими, как определено выше в данном документе. Как показано на общей схеме реакции 17, снятие защитной группы соединения O-9 с последующим ацилированием хлорангидридом (или сульфонилхлоридом) или кислотой и соответствующими активирующими реагентами дает в результате Q-1. Реакция Судзуки Q-1 с соответствующим реагентом для введения фрагмента R¹ дает в результате Q-2.

Дополнительные общие способы синтеза представлены в примерах. Специалисту средней квалифи-

кации в данной области будет очевидно, что все соединения структуры (I) могут быть получены в соответствии с одним или более способов, описанных в данном документе, или другим образом, известным в данной области. Также будет очевидно, что в некоторых случаях необходимо применять иным образом замещенные исходные материалы и/или защитные группы для получения необходимого соединения при следовании общим процедурам, описанным в данном документе. Также можно добавлять различные заместители в различных точках схемы синтеза с получением необходимого соединения.

Кроме того, специалист в данной области определит, что возможны определенные модификации приведенных выше схем и схем, представленных в примерах, с получением различных вариантов осуществления соединений структуры (I). Например, для упрощения иллюстрирования большинство общих процедур изображают получение соединений структуры (I), где L^1 представляет собой связь. Однако специалист средней квалификации в данной области легко определит, что соединения, где L^1 представляет собой NR^7 , могут быть получены путем замещения гетероцикла со следующей структурой (см., например, способ C):



где R представляет собой H, защитную группу или C_1 - C_6 алкил.

Фармацевтические композиции

Другие варианты осуществления относятся к фармацевтическим композициям. Фармацевтическая композиция содержит любое одно (или более) из вышеприведенных соединений и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для перорального введения. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для инъекции. В еще нескольких вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат раскрытое в данном документе соединение и дополнительное терапевтическое средство (например, противораковое средство). Неограничивающие примеры таких терапевтических средств описаны в данном документе ниже.

Подходящие пути введения включают без ограничения пероральное, внутривенное, ректальное, аэрозольное, парентеральное, глазное, легочное, чресслизистое, трансдермальное, вагинальное, ушное, назальное и местное введение. Кроме того, только в качестве примера парентеральная доставка включает внутримышечные, подкожные, внутривенные, внутримозговые инъекции, а также интратекальные, непосредственные интравентрикулярные, внутрибрюшинные, внутрилимфатические и интраназальные инъекции.

В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе соединения вводят местным, а не систематическим способом, например посредством инъекции соединения непосредственно в орган, зачастую в виде препарата-депо или состава с замедленным высвобождением. В конкретных вариантах осуществления длительно действующие составы вводят путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Более того, в других вариантах осуществления лекарственное средство доставляют целенаправленной системой доставки лекарственного средства, например, в липосоме, покрытой органспецифическим антителом. В таких вариантах осуществления липосомы направлены на орган и селективно захватываются органом. В других вариантах осуществления описанное в данном документе соединение представлено в форме состава с быстрым высвобождением, в форме состава с продленным высвобождением или в форме состава с немедленным высвобождением. В других вариантах осуществления описанное в данном документе соединение вводят местно.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением эффективны в широком диапазоне дозировок. Например, при лечении взрослых людей дозировки от 0,01 до 1000 мг, от 0,5 до 100 мг, от 1 до 50 мг и от 5 до 40 мг в день являются примерами дозировок, которые применяют в некоторых вариантах осуществления. Иллюстративная дозировка составляет от 10 до 30 мг в день. Точная дозировка будет зависеть от пути введения, формы, в которой соединение вводят, субъекта, подлежащего лечению, веса тела субъекта, подлежащего лечению, а также предпочтения и опыта лечащего врача.

В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению вводят в виде однократной дозы. Как правило, такое введение проводят посредством инъекции, например внутривенной инъекции, с целью быстрого введения средства. Однако в случае необходимости применяют другие пути. Однократную дозу соединения по настоящему изобретению также можно применять для лечения обострения заболевания.

В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению вводят в виде многократных доз. В некоторых вариантах осуществления введение дозы осуществляют приблизительно один раз, два раза, три раза, четыре раза, пять раз, шесть раз или более шести раз в день. В других вариантах осуществления введение дозы осуществляют приблизительно один раз в месяц, один раз в две недели, один раз в неделю или один раз каждый день. В другом варианте осуществления соединение по

настоящему изобретению и другое средство вводят совместно от приблизительно одного раза в день до приблизительно 6 раз в день. В другом варианте осуществления введение соединения по настоящему изобретению и средства продолжается в течение менее приблизительно 7 дней. В еще одном варианте осуществления введение продолжается в течение более приблизительно 6, 10, 14, 28 дней, двух месяцев, шести месяцев или одного года. В некоторых случаях непрерывного введения дозы достигают и поддерживают так долго, насколько это необходимо.

Введение соединений по настоящему изобретению может продолжаться так долго, насколько это необходимо. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят в течение более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 или 28 дней. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят в течение менее 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 дня.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят длительное время на постоянной основе, например, для лечения хронических эффектов.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят в дозах. В данной области известно, что вследствие межсубъективной вариабельности в фармакокинетике соединений, для оптимальной терапии необходима индивидуализация режима дозирования. Доза соединения по настоящему изобретению может быть установлена путем обычного экспериментирования в свете данного раскрытия.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, составлены в фармацевтические композиции. В конкретных вариантах осуществления фармацевтические композиции составлены обычным способом с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей, содержащих наполнители и вспомогательные средства, которые облегчают обработку активных соединений в препараты, которые можно применять в области фармацевтики. Подходящий состав зависит от выбранного пути введения. Любые фармацевтически приемлемые методики, носители и наполнители, применяемые в качестве подходящих для составления фармацевтических композиций, описаны в данных документах: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

В данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединения структуры (I) и фармацевтически приемлемый разбавитель (разбавители), наполнитель (наполнители) или носитель (носители). В определенных вариантах осуществления описанные соединения вводят в виде фармацевтических композиций, в которых соединения структуры (I) смешаны с другими активными ингредиентами, как в комбинированной терапии. В данном документе охвачены все комбинации активных ингредиентов, изложенных в разделе комбинированной терапии ниже и во всем данном раскрытии. В конкретных вариантах осуществления фармацевтические композиции включают одно или более соединений структуры (I).

Фармацевтическая композиция в контексте данного документа относится к смеси соединения структуры (I) с другими химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие средства, суспендирующие средства, загустители и/или наполнители. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. В некоторых вариантах осуществления при практическом применении способов лечения или применения, предусмотренных в данном документе, терапевтически эффективные количества соединений структуры (I), предусмотренных в данном документе, вводят в фармацевтической композиции млекопитающему, имеющему заболевание, расстройство или медицинское состояние, подлежащее лечению. В конкретных вариантах осуществления млекопитающее представляет собой человека. В конкретных вариантах осуществления терапевтически эффективные количества варьируют в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, эффективности применяемого соединения и других факторов. Соединения, описанные в данном документе, применяют по отдельности или в комбинации с одним или более терапевтических средств в качестве компонентов смесей.

В одном варианте осуществления одно или более соединений структуры (I) составлены в водных растворах. В конкретных вариантах осуществления водный раствор, только в качестве примера, выбран из физиологически совместимого буфера, такого как раствор Ханка, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. В других вариантах осуществления одно или более соединений структуры (I) составлены для чресслизистого введения. В конкретных вариантах осуществления составы для чресслизистого введения включают проникающие вещества, которые являются подходящими для проникновения сквозь барьер. В еще других вариантах осуществления, где соединения, описанные в данном документе, составлены для других парентеральных инъекций, соответствующие составы включают водные или неводные растворы. В конкретных вариантах осуществления такие растворы включают физиологически совместимые буферы и/или наполнители.

В другом варианте осуществления соединения, описанные в данном документе, составлены для перорального введения. Соединения, описанные в данном документе, составлены путем объединения ак-

тивных соединений, например, с фармацевтически приемлемыми носителями или наполнителями. В различных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, составлены в виде лекарственных форм для перорального применения, которые только в качестве примера включают таблетки, порошки, пилюли, драже, капсулы, жидкости, гели, сиропы, настойки, эмульсии, суспензии и т.п.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические препараты для перорального применения получают путем смешивания одного или более твердых наполнителей с одним или более соединений, описанных в данном документе, с необязательным размолотом полученной в результате смеси и обработкой гранул после добавления подходящих вспомогательных средств, при необходимости, с получением таблеток или ядер драже. Подходящие наполнители, в частности, представляют собой заполнители, такие как сахара, в том числе лактоза, сахароза, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, такие как, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрия карбоксиметилцеллюлоза, или другие, такие как поливинилпирролидон (PVP или повидон) или фосфат кальция. В конкретных вариантах осуществления необязательно добавляют разрыхлители. Только в качестве примера разрыхлители включают сшитую кроскармелозу натрия, поливинилпирролидон, агар или альгиновую кислоту или ее соль, например альгинат натрия.

В одном варианте осуществления лекарственные формы, такие как ядра драже и таблетки, предусмотрены с одним или более подходящими покрытиями. В конкретных вариантах осуществления для покрытия лекарственных форм применяют концентрированные растворы сахара. Растворы сахара необязательно содержат дополнительные компоненты, такие как, только в качестве примера, гуаровая камедь, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопол, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, лаковые растворы и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красящие средства и/или пигменты также необязательно добавляют в покрытия в целях идентификации. Кроме того, красящие средства и/или пигменты необязательно применяют для характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективные количества по меньшей мере одного из соединений, описанных в данном документе, составлены в другие лекарственные формы для перорального применения. Лекарственные формы для перорального применения включают твердые капсулы из двух частей, выполненные из желатина, а также мягкие, герметичные капсулы, выполненные из желатина и смягчителя, такого как глицерин или сорбит. В конкретных вариантах осуществления твердые капсулы из двух частей содержат активные ингредиенты в смеси с одним или более наполнителями. Заполнители включают, только в качестве примера, лактозу, связующие вещества, такие как крахмалы, и/или смазывающие вещества, такие как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторы. В других вариантах осуществления мягкие капсулы содержат одно или более активных соединений, которые растворены или суспендированы в подходящей жидкости. Подходящие жидкости включают, только в качестве примера, одно или более жирное масло, жидкий парафин или жидкий полиэтиленгликоль. Кроме того, необязательно добавляют стабилизаторы.

В других вариантах осуществления терапевтически эффективные количества по меньшей мере одного из соединений, описанных в данном документе, составлены для трансбуккального или сублингвального введения. Составы, подходящие для трансбуккального или сублингвального введения, включают только в качестве примера таблетки, пастилки или гели. В еще одних вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, составлены для парентеральной инъекции, в том числе составы, подходящие для болюсной инъекции или непрерывного вливания. В конкретных вариантах осуществления составы для инъекции представлены в единичной лекарственной форме (например, в ампулах) или в многодозовых контейнерах. В составы для инъекций необязательно добавляют консерванты. В еще одних вариантах осуществления фармацевтические композиции составлены в форме, подходящей для парентеральной инъекции, в виде стерильных суспензий, растворов или эмульсий в масляных или водных средах. Составы для парентеральной инъекции необязательно содержат средства для составления препарата, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. В конкретных вариантах осуществления фармацевтические составы для парентерального введения включают водные растворы активных соединений в водорастворимой форме. В дополнительных вариантах осуществления суспензии активных соединений (например, соединений структуры (I)) получают в виде соответствующих масляных суспензий для инъекций. Подходящие липофильные растворители или среды для применения в фармацевтических композициях, описанных в данном документе, включают только в качестве примера жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. В определенных конкретных вариантах осуществления водные суспензии для инъекций содержат вещества, которые увеличивают вязкость суспензии, например карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. Необязательно суспензия содержит подходящие стабилизаторы или средства, которые увеличивают растворимость соединений, для обеспечения получения высококонцентрированных растворов. В качестве альтернативы в других вариантах осуществления активный ингредиент представлен в форме порошка для составления с подходящей средой, например стерильной апиrogenной водой, перед применением.

В еще одних вариантах осуществления соединения структуры (I) вводят местно. Соединения, описанные в данном документе, составлены в виде ряда композиций для местного введения, например растворы, суспензии, лосьоны, гели, пасты, медицинские препараты в форме стержня, бальзамы, кремы или мази. Такие фармацевтические композиции необязательно содержат солибулизаторы, стабилизаторы, средства, увеличивающие концентрацию, буферы и консерванты.

В еще одних вариантах осуществления соединения структуры (I) составлены для трансдермального введения. В конкретных вариантах осуществления для составов для трансдермального введения применяют устройства для трансдермальной доставки и пластыри для трансдермальной доставки, и они могут представлять собой липофильные эмульсии или забуференные водные растворы, растворенные и/или диспергированные в полимере или клейком веществе. В различных вариантах осуществления такие пластыри выполняют для непрерывной, импульсной или доставки по необходимости фармацевтических средств. В дополнительных вариантах осуществления трансдермальную доставку соединений структуры (I) осуществляют посредством пластырей для ионофореза и т.п. В определенных вариантах осуществления трансдермальные пластыри обеспечивают контролируемую доставку соединений структуры (I). В конкретных вариантах осуществления скорость всасывания замедляют с помощью использования мембран, регулирующих скорость, или путем включения соединения в полимерную матрицу или гель. В альтернативных вариантах осуществления для повышения всасывания применяют способствующие всасыванию вещества. Способствующие всасыванию вещества или носители включают всасываемые фармацевтически приемлемые растворители, которые облегчают проникновение через кожу. Например, в одном варианте осуществления устройства для трансдермальной доставки представлены в форме повязки, содержащей поддерживающий элемент, резервуар, содержащий соединение необязательно с носителями, необязательно контролирующей скорость барьер для доставки соединения в кожу хозяина с контролируемой и установленной скоростью в течение длительного периода времени, и средства для крепления устройства к коже.

В других вариантах осуществления соединения структуры (I) составлены для введения посредством ингаляции. Различные формы, подходящие для введения посредством ингаляции, включают без ограничения аэрозоли, средства для распыления или порошки. Фармацевтические композиции любого из соединений структуры (I) беспрепятственно доставляют в форме аэрозольного спрея из упаковок под давлением или небулайзера с применением подходящего газа-вытеснителя (например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторметана, диоксида углерода или другого подходящего газа). В конкретных вариантах осуществления единичную дозу аэрозоля, находящегося под давлением, определяют, обеспечивая клапан для доставки дозируемого количества. В определенных вариантах осуществления составлены капсулы и картриджи, например, только в качестве примера из желатина для применения в ингаляторе или порошокдувателе, содержащие порошковую смесь соединения и подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал.

В других вариантах осуществления соединения структуры (I) составлены в композиции для ректального введения, например клизмы, ректальные гели, ректальные пены, ректальные аэрозоли, суппозитории, студенеобразные суппозитории или удерживающие клизмы, содержащие обычные суппозиторные основы, такие как масло какао или другие глицериды, а также синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон, PEG и т.п. В суппозиторных формах композиций вначале плавится легкоплавкий воск, такой как без ограничения смесь глицеридов жирных кислот, необязательно в комбинации с маслом какао.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции составлены любым обычным способом с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей, содержащих наполнители и вспомогательные средства, которые облегчают обработку активных соединений до препаратов, которые можно применять в области фармацевтики. Подходящий состав зависит от выбранного пути введения. В качестве подходящих необязательно применяют любые фармацевтически приемлемые методики, носители и наполнители. Фармацевтические композиции, содержащие соединения структуры (I), производят обычным способом, например, только в качестве примера посредством обычных способов смешивания, растворения, гранулирования, получения драже, растирания, эмульгирования, инкапсулирования, захватывания или прессования.

Фармацевтические композиции включают по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель и по меньшей мере одно соединение структуры (I), описанное в данном документе, в качестве активного ингредиента. Активный ингредиент представлен в форме свободной кислоты или свободного основания или в форме фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, способы и фармацевтические композиции, описанные в данном документе, включают применение N-оксидов, кристаллических форм (также известных как полиморфы), а также активных метаболитов данных соединений, характеризующихся тем же типом активности. Кроме того, соединения, описанные в данном документе, охватывают несольватированные, а также сольватированные формы с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Сольватированные формы соединений, представленных в данном документе, также предназначены для раскрытия в данном документе. Кроме того, фармацевтические композиции необязательно включают другие медицинские или фармацевтиче-

ские средства, носители, вспомогательные вещества, такие как консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие средства, усилители растворимости, соли для регулирования осмотического давления, буферы и/или другие ценные с терапевтической точки зрения вещества.

Способы получения композиций, содержащих соединения, описанные в данном документе, включают составление соединений с одним или более инертными фармацевтически приемлемыми наполнителями или носителями в твердой, полужидкой или жидкой форме. Твердые композиции включают без ограничения порошки, таблетки, диспергируемые гранулы, капсулы, саше и суппозитории. Жидкие композиции включают растворы, в которых соединение растворено, эмульсии, содержащие соединение, или раствор, содержащий липосомы, мицеллы или наночастицы, содержащие раскрытое в данном документе соединение. Полужидкие композиции включают без ограничения гели, суспензии и кремы. Форма фармацевтических композиций, описанных в данном документе, включает жидкие растворы или суспензии, твердые формы, подходящие для растворения или суспендирования в жидкости перед применением, или в виде эмульсий. Данные композиции также необязательно содержат незначительные количества нетоксических вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие средства, pH-буферные средства и т.д.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение структуры (I), в качестве иллюстрации придают форму жидкости, где средства присутствуют в растворе, в суспензии или в той форме, и в другой. Как правило, если композицию вводят в виде раствора или суспензии, первая часть средства присутствует в растворе, а вторая часть средства присутствует в форме частиц в суспензии в жидкой среде. В некоторых вариантах осуществления жидкая композиция включает состав в форме геля. В других вариантах осуществления жидкая композиция является композицией на водной основе.

В определенных вариантах осуществления пригодные водные суспензии содержат один или более полимеров в качестве суспендирующих средств.

Пригодные полимеры включают растворимые в воде полимеры, такие как целлюлозные полимеры, например гидроксипропилметилцеллюлоза, и нерастворимые в воде полимеры, такие как сшитые полимеры, содержащие карбоксильные группы. Определенные фармацевтические композиции, описанные в данном документе, содержат мукоадгезивный полимер, выбранный, например, из карбоксиметилцеллюлозы, карбомера (полимер акриловой кислоты), поли(метилметакрилата), полиакриламида, поликарбофила, сополимера акриловой кислоты/бутилакрилата, альгината натрия и декстрана.

Пригодные фармацевтические композиции также необязательно включают солибутилизирующие средства для облегчения растворимости соединения структуры (I). Термин "солибутилизирующее средство", как правило, включает средства, которые приводят к образованию мицеллярного раствора или истинного раствора средства. Определенные приемлемые неионные поверхностно-активные вещества, например полисорбат 80, пригодны в качестве солибутилизирующих средств, так же как приемлемые для офтальмологического применения гликоли, полигликоли, например полиэтиленгликоль 400, и простые эфиры гликолей.

Более того, пригодные фармацевтические композиции необязательно включают одно или более средств, регулирующих pH, или буферных средств, в том числе кислоты, такие как уксусная, борная, лимонная, молочная, фосфорная и хлористоводородная кислоты; основания, такие как гидроксид натрия, фосфат натрия, борат натрия, цитрат натрия, ацетат натрия, лактат натрия и трис-гидроксиметиламинметан; и буферы, такие как цитрат/декстроза, бикарбонат натрия и хлорид аммония. Такие кислоты, основания и буферы включены в количестве, необходимом для поддержания pH композиции в приемлемом диапазоне.

Кроме того, пригодные композиции также необязательно включают одну или более солей в количестве, необходимом для доведения осмотической концентрации раствора композиции до приемлемого диапазона. Такие соли включают соли, которые содержат катионы натрия, калия или аммония и хлоридные, нитратные, аскорбатные, боратные, фосфатные, бикарбонатные, сульфатные, тиосульфатные или бисульфитные анионы; подходящие соли включают хлорид натрия, хлорид калия, тиосульфат натрия, бисульфит натрия и сульфат аммония.

Другие пригодные фармацевтические композиции необязательно включают один или более консервантов для ингибирования микробной активности. Подходящие консерванты включают вещества, содержащие ртуть, такие как мерфен и тиомерсал; стабилизированный диоксид хлора и соединения четвертичного аммония, такие как бензалкония хлорид, цетилтриметиламмония бромид и цетилпиридиния хлорид.

Еще одни пригодные композиции включают одно или более поверхностно-активных веществ для повышения физической стабильности или для других целей. Подходящие неионные поверхностно-активные вещества включают глицериды полиоксиэтиленовых жирных кислот и растительных масел, например полиоксиэтилен (60) гидрогенизированное касторовое масло, и полиоксиэтиленовые алкилэфиры и алкилфенилэфиры, например октоксинол 10, октоксинол 40.

Еще одни пригодные композиции включают один или более антиоксидантов для повышения в случае необходимости химической стабильности. Подходящие антиоксиданты включают только в качестве

примера аскорбиновую кислоту и метабисульфит натрия.

В определенных вариантах осуществления водные суспендированные композиции упаковывают в однодозовые неподдающиеся повторной герметизации контейнеры. В качестве альтернативы применяют многодозовые поддающиеся повторной герметизации контейнеры, при этом, как правило, в композицию включают консервант.

В альтернативных вариантах осуществления применяют другие системы для доставки гидрофобных фармацевтических соединений. Липосомы и эмульсии являются примерами сред для доставки или носителей, пригодных в данном документе. В определенных вариантах осуществления также применяют органические растворители, такие как N-метилпирролидон. В дополнительных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, доставляют с использованием системы с замедленным высвобождением, такой как полупроницаемые матрицы на основе твердых гидрофобных полимеров, содержащие терапевтическое средство. Различные материалы, обеспечивающие замедленное высвобождение, являются пригодными в данном документе. В некоторых вариантах осуществления капсулы с замедленным высвобождением высвобождают соединения в течение промежутка от нескольких недель вплоть до более 100 дней. В зависимости от химической природы и биологической стабильности терапевтического реагента, применяют дополнительный комплекс мер для стабилизации белка.

В определенных вариантах осуществления составы, описанные в данном документе, содержат один или более антиоксидантов, металл-хелатирующие средства, соединения, содержащие тиольную группу, и/или другие общие стабилизирующие средства. Примеры таких стабилизирующих средств включают без ограничения: (a) от приблизительно 0,5 до приблизительно 2% вес./об. глицерина, (b) от приблизительно 0,1 до приблизительно 1% вес./об. метионина, (c) от приблизительно 0,1 до приблизительно 2% вес./об. монотиоглицерина, (d) от приблизительно 1 до приблизительно 10 мМ EDTA, (e) от приблизительно 0,01 до приблизительно 2% вес./об. аскорбиновой кислоты, (f) от 0,003 до приблизительно 0,02% вес./об. полисорбата 80, (g) от 0,001% до приблизительно 0,05% вес./об. полисорбата 20, (h) аргинин, (i) гепарин, (j) декстрансульфат, (k) циклодекстрины, (l) пентозанполисульфат и другие гепариноиды, (m) двухвалентные катионы, такие как магний и цинк, или (n) их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений, представленных в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, составляет менее 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01, 0,009, 0,008, 0,007, 0,006, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0009, 0,0008, 0,0007, 0,0006, 0,0005, 0,0004, 0,0003, 0,0002 или 0,0001% вес./вес., вес./об. или об./об.

В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений по настоящему изобретению составляет более 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 19,75, 19,50, 19,25, 19, 18,75, 18,50, 18,25, 18, 17,75, 17,50, 17,25, 17, 16,75, 16,50, 16,25, 16, 15,75, 15,50, 15,25, 15, 14,75, 14,50, 14,25, 14, 13,75, 13,50, 13,25, 13, 12,75, 12,50, 12,25, 12, 11,75, 11,50, 11,25, 11, 10,75, 10,50, 10,25, 10, 9,75, 9,50, 9,25, 9, 8,75, 8,50, 8,25, 8, 7,75, 7,50, 7,25, 7, 6,75, 6,50, 6,25, 6, 5,75, 5,50, 5,25, 5, 4,75, 4,50, 4,25, 4, 3,75, 3,50, 3,25, 3, 2,75, 2,50, 2,25, 2, 1,75, 1,50, 1,25, 1, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01, 0,009, 0,008, 0,007, 0,006, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0009, 0,0008, 0,0007, 0,0006, 0,0005, 0,0004, 0,0003, 0,0002 или 0,0001% вес./вес., вес./об. или об./об.

В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений по настоящему изобретению находится в диапазоне от примерно 0,0001 до примерно 50%, от примерно 0,001 до примерно 40%, от примерно 0,01 до примерно 30%, от примерно 0,02 до примерно 29%, от примерно 0,03 до примерно 28%, от примерно 0,04 до примерно 27%, от примерно 0,05 до примерно 26%, от примерно 0,06 до примерно 25%, от примерно 0,07 до примерно 24%, от примерно 0,08 до примерно 23%, от примерно 0,09 до примерно 22%, от примерно 0,1 до примерно 21%, от примерно 0,2 до примерно 20%, от примерно 0,3 до примерно 19%, от примерно 0,4 до примерно 18%, от примерно 0,5 до примерно 17%, от примерно 0,6 до примерно 16%, от примерно 0,7 до примерно 15%, от примерно 0,8 до примерно 14%, от примерно 0,9 до примерно 12%, от примерно 1 до примерно 10% вес./вес., вес./об. или об./об.

В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений по настоящему изобретению находится в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 10%, от примерно 0,01 до примерно 5%, от примерно 0,02 до примерно 4,5%, от примерно 0,03 до примерно 4%, от примерно 0,04 до примерно 3,5%, от примерно 0,05 до примерно 3%, от примерно 0,06 до примерно 2,5%, от примерно 0,07 до примерно 2%, от примерно 0,08 до примерно 1,5%, от примерно 0,09 до примерно 1%, от примерно 0,1 до примерно 0,9% вес./вес., вес./об. или об./об.

В некоторых вариантах осуществления количество одного или более соединений по настоящему изобретению равно или менее 10, 9,5, 9,0, 8,5, 8,0, 7,5, 7,0, 6,5, 6,0, 5,5, 5,0, 4,5, 4,0, 3,5, 3,0, 2,5, 2,0, 1,5, 1,0, 0,95, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,65, 0,6, 0,55, 0,5, 0,45, 0,4, 0,35, 0,3, 0,25, 0,2, 0,15, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01, 0,009, 0,008, 0,007, 0,006, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0009, 0,0008, 0,0007, 0,0006, 0,0005, 0,0004, 0,0003, 0,0002 или 0,0001 г.

В некоторых вариантах осуществления количество одного или более соединений по настоящему изобретению составляет более 0,0001, 0,0002, 0,0003, 0,0004, 0,0005, 0,0006, 0,0007, 0,0008, 0,0009, 0,001, 0,0015, 0,002, 0,0025, 0,003, 0,0035, 0,004, 0,0045, 0,005, 0,0055, 0,006, 0,0065, 0,007, 0,0075, 0,008, 0,0085,

0,009, 0,0095, 0,01, 0,015, 0,02, 0,025, 0,03, 0,035, 0,04, 0,045, 0,05, 0,055, 0,06, 0,065, 0,07, 0,075, 0,08, 0,085, 0,09, 0,095, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 или 10 г.

В некоторых вариантах осуществления количество одного или более соединений по настоящему изобретению находится в диапазоне от 0,0001 до 10 г, от 0,0005 до 9 г, от 0,001 до 8 г, от 0,005 до 7 г, от 0,01 до 6 г, от 0,05 до 5 г, 0,1 до 4 г, от 0,5 до 4 г или от 1 до 3 г.

Наборы/готовые изделия.

Для использования в терапевтических применениях, описанных в данном документе, также предусмотрены наборы и готовые изделия. В некоторых вариантах осуществления такие наборы содержат тару, упаковку или контейнер, который разделен перегородками для помещения одного или более контейнеров, таких как флаконы, пробирки и т.п., при этом каждый из контейнеров содержит один из отдельных элементов для применения в способе, описанном в данном документе. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы и пробирки. Контейнеры изготавливают из ряда материалов, таких как стекло или пластмасса.

Готовые изделия, предусмотренные в данном документе, содержат упаковочные материалы. Упаковочные материалы для применения в упаковке фармацевтических продуктов включают материалы, найденные, например, в заявках на патент США №№ 5323907, 5052558 и 5033252. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают без ограничения блистерные упаковки, бутылки, пробирки, ингаляторы, насосы, пакеты, флаконы, контейнеры, шприцы, бутылки и любой упаковочный материал, подходящий для выбранного состава и предполагаемого способа введения и лечения. Например, контейнер(ы) включают одно или более соединений, описанных в данном документе, необязательно в композиции или в комбинации с другим средством, раскрытым в данном документе. Контейнер(ы) необязательно имеют стерильное входное отверстие (например, контейнер представляет собой пакет с раствором для внутривенного введения или флакон с пробкой, прокалываемой иглой для подкожной инъекции). Такие наборы необязательно содержат соединение с идентифицирующим описанием, или этикеткой, или инструкциями, касающимися его применения в способах, описанных в данном документе.

Например, набор, как правило, включает один или более дополнительных контейнеров, каждый с одним или более различными материалами (такими как реагенты, необязательно в концентрированной форме, и/или устройства), необходимыми с коммерческой и потребительской точки зрения для применения соединения, описанного в данном документе. Неограничивающие примеры таких материалов включают без ограничения буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы, этикетки для тары, упаковки, контейнера, флакона и/или пробирки с перечислением содержимого и/или инструкциями по применению, и вкладыши с инструкциями по применению. Как правило, также прилагается комплект инструкций. Этикетка необязательно находится на контейнере или связана с контейнером. Например, этикетка находится на контейнере, когда буквы, числа или другие знаки, образующие этикетку, прикреплены, сформованные или выгравированные на самом контейнере, этикетка связана с контейнером, когда она присутствует внутри емкости или тары, в которой также помещен контейнер, например, в виде вкладыша. Кроме того, этикетку применяют для указания, что содержимое предназначено для конкретного терапевтического применения. Кроме того, на этикетке указаны инструкции по применению содержимого, например, в способах, описанных в данном документе. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции представлены в упаковке или дозаторном устройстве, которое содержит одну или более единичных лекарственных форм, содержащих соединение, предусмотренное в данном документе. Упаковка, например, содержит металлическую или полимерную пленку, например блистерную упаковку. В другом случае, упаковка или дозаторное устройство дополняется инструкциями по введению. В другом случае, упаковка или дозатор сопровождается сообщением, связанным с контейнером в форме, предусмотренной государственным органом, регулирующим изготовление, применение или продажу фармацевтических средств, при этом сообщение отображает одобрение органом формы лекарственного средства для введения человеку или животному. Такое сообщение, например, представляет собой маркировку, утвержденную Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США, для предписания лекарственных средств или утвержденный вкладыш для продукта. В некоторых вариантах осуществления получают композиции, содержащие предусмотренное в данном документе соединение, составленные в совместимом фармацевтическом носителе, помещают в соответствующий контейнер и маркируют относительно лечения указанного состояния.

Способы.

В настоящем изобретении предусмотрен способ ингибирования RAS-опосредованного клеточного сигнализирования, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством одного или более соединений, раскрытых в данном документе. Ингибирование RAS-опосредованной передачи сигнала может быть оценено и продемонстрировано с помощью большого разнообразия способов, известных из уровня техники. Неограничивающие примеры включают демонстрацию: (а) снижения GTP-азной активности RAS; (б) снижения аффинности связывания GTP или повышения аффинности связывания GDP; (с) увеличения K_{off} для GTP или уменьшения K_{off} для GDP; (d) снижения уровней молекул, вовлеченных в передачу сигнала, нижестоящих в пути RAS, например снижения уровня pMEK; и/или (е)

снижения связывания комплекса RAS с нижестоящими сигнальными молекулами, в том числе без ограничения с Raf. Для определения одного или более из приведенного выше можно использовать наборы и коммерчески доступные анализы.

В настоящем изобретении также предусмотрены способы применения соединений или фармацевтических композиций по настоящему изобретению для лечения болезненных состояний, в том числе без ограничения состояний, вызванных G12C-мутацией KRAS, HRAS или NRAS, G12C-мутацией HRAS и/или G12C-мутацией NRAS (например, рака).

В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения рака, причем способ включает введение эффективного количества любой из вышеприведенных фармацевтических композиций, содержащих соединение структуры (I), нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах осуществления рак опосредован G12C-мутацией KRAS, HRAS или NRAS. В других вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, МҮН-ассоциированный полипоз, колоректальный рак или рак легкого.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения расстройства у нуждающегося в этом субъекта, причем указанный способ включает определение того, имеет ли субъект G12C-мутацию KRAS, HRAS или NRAS и, если у субъекта определяют наличие G12C-мутации KRAS, HRAS или NRAS, то введение субъекту терапевтически эффективной дозы по меньшей мере одного соединения структуры (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Раскрытые соединения в значительной степени ингибируют независимый от прикрепления рост клеток и, следовательно, имеют потенциал ингибировать метастаз опухоли. Соответственно, в другом варианте осуществления раскрытие предусматривает способ ингибирования метастаза опухоли, причем способ включает введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей любое из соединений, раскрытых в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель, нуждающемуся в этом субъекту.

G12C-мутации KRAS, HRAS или NRAS также были обнаружены при гемобластозах (например, формах рака, которые поражают кровь, костный мозг и/или лимфатические узлы). Соответственно, определенные варианты осуществления относятся к введению раскрытых соединений (например, в форме фармацевтической композиции) пациенту, нуждающемуся в лечении гемобластоза. Такие злокачественные новообразования включают без ограничения виды лейкоза и лимфомы. Например, раскрытые в данном документе соединения можно применять для лечения таких заболеваний, как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), острый моноцитарный лейкоз (AMoL) и/или другие виды лейкоза. В других вариантах осуществления соединения пригодны для лечения лимфом, таких как все подтипы лимфомы Ходжкина или неходжкинская лимфома.

Определение того, содержит ли опухоль или рак мутацию G12C KRAS, HRAS или NRAS, можно осуществить путем оценки нуклеотидной последовательности, кодирующей белок KRAS, HRAS или NRAS, путем оценки аминокислотной последовательности белка KRAS, HRAS или NRAS или путем оценки характеристик предполагаемого мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS. Последовательность дикого типа KRAS, HRAS или NRAS человека известна из уровня техники (например, номер доступа NP203524).

Способы обнаружения мутации в нуклеотидной последовательности KRAS, HRAS или NRAS известны специалистам в данной области. Данные способы включают без ограничения анализы посредством полимеразной цепной реакции-полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP), анализы посредством полимеразной цепной реакции-одноцепочечного конформационного полиморфизма (PCR-SSCP), анализы посредством ПЦР в реальном времени, секвенирование продуктов ПЦР, анализы посредством специфической ПЦР-амплификации мутантных аллелей (MASA), прямое секвенирование, реакции дестройки праймера, электрофорез, анализы лигирования олигонуклеотидов, анализы гибридизации, анализы TaqMan, анализы генотипирования SNP, анализы плавления в режиме высокого разрешения и микроматричные анализы. В некоторых вариантах осуществления образцы оценивают относительно мутаций G12C KRAS, HRAS или NRAS посредством ПЦР в реальном времени. В ПЦР в реальном времени применяют флуоресцентные зонды, специфичные к G12C-мутации KRAS, HRAS или NRAS. Если мутация присутствует, зонд связывается и при этом определяют флуоресценцию. В некоторых вариантах осуществления G12C-мутацию KRAS, HRAS или NRAS определяют с использованием способа прямого секвенирования конкретных участков (например, экзон 2 и/или экзон 3) в гене KRAS, HRAS или NRAS. В данной методике определяют все возможные мутации в подлежащем секвенированию участке.

Способы обнаружения мутации в белке KRAS, HRAS или NRAS известны специалистам в данной области. Данные способы включают без ограничения обнаружение мутантного KRAS, HRAS или NRAS с использованием связывающего средства (например, антитела), специфичного к мутантному белку, электрофорез белков и вестерн-блоттинг, а также прямое секвенирование пептида.

В способах определения того, содержит ли опухоль или рак мутацию G12C KRAS, HRAS или NRAS, можно применять ряд образцов. В некоторых вариантах осуществления образец берут у субъекта, имеющего опухоль или рак. В некоторых вариантах осуществления образец берут у субъекта, имеющего

рак или опухоль. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой свежееотобранный образец опухоли/рака. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой замороженный образец опухоли/рака. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой фиксированный в формалине и залитый парафином образец. В некоторых вариантах осуществления образец обрабатывают с получением клеточного лизата. В некоторых вариантах осуществления образец обрабатывают с получением ДНК или РНК.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения гиперпролиферативного расстройства у млекопитающего, который включает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления указанный способ относится к лечению рака, такого как острый миелоидный лейкоз, рак в подростковом возрасте, аденокарцинома детского возраста, виды рака, связанные со СПИДом (например, лимфома и саркома Капоши), рак анального канала, рак аппендикса, астроцитомы, атипичная тератома, базальноклеточная карцинома, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, глиома ствола головного мозга, опухоль мозга, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфома Беркитта, карциноидная опухоль, атипичная тератома, эмбриональные опухоли, эмбрионально-клеточная опухоль, первичная лимфома, рак шейки матки, виды рака детского возраста, хордома, опухоли сердца, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (СМЛ), хронические миелолиферативные расстройства, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, внепеченочная протоковая карцинома *in situ* (DCIS), эмбриональные опухоли, рак CNS, эндометриальный рак, эпендимома, рак пищевода, эстезио-нейробластома, саркома Юинга, внечерепная эмбрионально-клеточная опухоль, внегонадная эмбрионально-клеточная опухоль, рак глаза, фиброзная гистиоцитоксанта кости, рак желчного пузыря, рак желудка, карциноидная опухоль желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), эмбрионально-клеточная опухоль, гестационная трофобластическая опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, рак печени, лимфома Ходжкина, гипофарингеальный рак, внутриглазная меланома, опухоли островков поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, рак почки, ларингеальный рак, рак губы и ротовой полости, рак печени, лобулярная карцинома *in situ* (LCIS), рак легкого, лимфома, метастатический плоскоклеточный рак шеи неизвестного происхождения, карцинома средней линии, рак ротовой полости, синдромы множественных эндокринных неоплазий, множественная миелома/неоплазия плазматических клеток, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелолиферативные неоплазии, множественная миелома, карцинома из клеток Меркеля, злокачественная мезотелиома, злокачественная фиброзная гистиоцитоксанта кости и остеосаркома, рак носовой полости и околоносовых пазух, назофарингеальный рак, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак полости рта, рак губы и ротовой полости, орофарингеальный рак, рак яичника, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиома, рак околоносовых пазух и носовой полости, паратиреоидный рак, рак полового члена, фарингеальный рак, плеврорегочная бластома, первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, переходно-клеточный рак, ретинобластома, рабдомиосаркома, рак слонной железы, рак кожи, рак желудка (желудочный), мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркома мягких тканей, Т-клеточная лимфома, рак яичка, рак горла, тимомы и тимусная карцинома, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, трофобластическая опухоль, нетипичные виды рака детского возраста, рак мочеиспускательного канала, саркома матки, рак влагалища, рак вульвы или вызванный вирусом рак. В некоторых вариантах осуществления указанный способ относится к лечению доброкачественного гиперпролиферативного расстройства, такого как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз), рестеноз или доброкачественная гиперплазия предстательной железы (например, доброкачественная гипертрофия предстательной железы (ВРН)).

В определенных конкретных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения видов рака легкого, причем способы включают введение эффективного количества любого описанного выше соединения (или фармацевтической композиции, содержащей его) нуждающемуся в этом субъекту. В определенных вариантах осуществления рак легкого представляет собой немелкоклеточную карциному легкого (NSCLC), например аденокарциному, плоскоклеточную карциному легкого или крупноклеточную карциному легкого. В других вариантах осуществления рак легкого представляет собой мелкоклеточную карциному легкого. Другие виды рака легкого, которые можно лечить с помощью раскрытых соединений, включают без ограничения железистые опухоли, карциноидные опухоли и недифференцированные карциномы.

Субъекты, которых можно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений в соответствии со способами по данному изобретению, включают, например, субъектов, у которых были диагностированы: острый миелоидный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, рак в подростковом возрасте, аденокарцинома детского возраста, виды рака, связанные со СПИДом (например, лимфома и саркома Капоши), рак анального канала, рак аппендикса, астроцитомы, атипичная тератома, базальноклеточная карцинома, рак желчных прото-

ков, рак мочевого пузыря, рак кости, глиома ствола головного мозга, опухоль мозга, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфома Беркитта, карциноидная опухоль, атипичная тератома, эмбриональные опухоли, эмбрионально-клеточная опухоль, первичная лимфома, рак шейки матки, виды рака детского возраста, хордома, опухоли сердца, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (СМЛ), хронические миелолипролиферативные расстройства, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, внепеченочная протоковая карцинома *in situ* (DCIS), эмбриональные опухоли, рак CNS, эндометриальный рак, эпендимома, рак пищевода, эстезионейробластома, саркома Юинга, внечерепная эмбрионально-клеточная опухоль, внегонадная эмбрионально-клеточная опухоль, рак глаза, фиброзная гистиоцитоксантома кости, рак желчного пузыря, рак желудка, карциноидная опухоль желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), эмбрионально-клеточная опухоль, гестационная трофобластическая опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, рак печени, лимфома Ходжкина, гипофарингеальный рак, внутриглазная меланома, опухоли островков поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, рак почки, ларингеальный рак, рак губы и ротовой полости, рак печени, лобулярная карцинома *in situ* (LCIS), рак легкого, лимфома, метастатический плоскоклеточный рак шеи неизвестного происхождения, карцинома средней линии, рак ротовой полости, синдромы множественных эндокринных неоплазий, множественная миелома/неоплазия плазматических клеток, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелолипролиферативные неоплазии, множественная миелома, карцинома из клеток Меркеля, злокачественная мезотелиома, злокачественная фиброзная гистиоцитоксантома кости и остеосаркома, рак носовой полости и околоносовых пазух, назофарингеальный рак, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак полости рта, рак губы и ротовой полости, орофарингеальный рак, рак яичника, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиома, рак околоносовых пазух и носовой полости, паратиреоидный рак, рак полового члена, фарингеальный рак, плевроролечная бластома, первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, переходно-клеточный рак, ретинобластома, рабдомиосаркома, рак слюнной железы, рак кожи, рак желудка (желудочный), мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркома мягких тканей, Т-клеточная лимфома, рак яичка, рак горла, тимома и тимусная карцинома, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, трофобластическая опухоль, нетипичные виды рака детского возраста, рак мочеиспускательного канала, саркома матки, рак влагалища, рак вульвы или вызванный вирусом рак. В некоторых вариантах осуществления субъекты, которые подвергаются лечению с помощью соединений по настоящему изобретению, включают субъектов, у которых было диагностировано доброкачественное гиперпролиферативное расстройство, такое как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз), ретенноз или доброкачественная гиперплазия предстательной железы (например, доброкачественная гипертрофия предстательной железы (BPH)).

В настоящем изобретении также предусмотрены способы модуляции активности G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS путем приведения белка в контакт с эффективным количеством соединения по настоящему изобретению. Модуляция может представлять собой ингибирование или активирование активности белка. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы ингибирования активности белка путем приведения G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS в контакт с эффективным количеством соединения по настоящему изобретению в растворе. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы ингибирования активности G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS путем приведения в контакт с клеткой, тканью, органом, в которых экспрессируется представляющий интерес белок. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы ингибирования активности белка у субъекта, в том числе без ограничения грызунов и млекопитающего (например, человека), путем введения субъекту эффективного количества соединения по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления процент модуляции превышает 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90%. В некоторых вариантах осуществления процент ингибирования превышает 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90%.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в клетке путем приведения указанной клетки в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в указанной клетке. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в ткани путем приведения указанной ткани в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для ингибирования активности KRAS, HRAS или NRAS G12C в указанной ткани. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы ингибирования активности KRAS, HRAS или NRAS G12C в организме путем приведения указанного организма в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для ингибирования активности KRAS, HRAS или NRAS G12C в указанном организме. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы ингибирования активности KRAS, HRAS или NRAS G12C у животного путем приведения указанного животного в контакт с количеством соединения по настоящему

изобретению, достаточным для ингибирования активности KRAS, HRAS или NRAS G12C у указанного животного. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы ингибирования активности KRAS, HRAS или NRAS G12C у млекопитающего путем приведения указанного млекопитающего в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для ингибирования активности KRAS, HRAS или NRAS G12C у указанного млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы ингибирования активности KRAS, HRAS или NRAS G12C у человека путем приведения указанного человека в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для ингибирования активности KRAS, HRAS или NRAS G12C у указанного человека. В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения заболевания, опосредованного активностью KRAS, HRAS или NRAS G12C у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

В настоящем изобретении также предусмотрены способы комбинированной терапии, в которых средство, известное как модулирующее другие пути, или другие компоненты того же пути, или даже пересекающиеся комплексы ферментов-мишеней, применяют в комбинации с соединением по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью. В одном аспекте такая терапия включает без ограничения комбинацию одного или более соединений по настоящему изобретению с химиотерапевтическими средствами, терапевтическими антителами и обработкой радиоактивным излучением с получением синергического или дополнительного терапевтического эффекта.

В настоящее время в данной области известно большое количество химиотерапевтических средств, и их можно использовать в комбинации с соединениями по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство выбрано из группы, включающей митотические ингибиторы, алкилирующие средства, антиметаболиты, интеркалирующие антибиотики, ингибиторы фактора роста, ингибиторы клеточного цикла, ферменты, ингибиторы топоизомеразы, модификаторы биологического ответа, антигормоны, ингибиторы ангиогенеза и антиандрогены.

Неограничивающими примерами являются химиотерапевтические средства, цитотоксические средства и непептидные малые молекулы, такие как Gleevec® (иматиниб мезилат), Velcade® (бортезомиб), Casodex (бикалутамид), Iressa® (гефитиниб) и адриамицин, а также носитель химиотерапевтических средств. Неограничивающие примеры химиотерапевтических средств включают алкилирующие средства, такие как тиотепа и циклофосфамид (CYTOXAN™); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, в том числе альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамида, триэтилендиофосфорамида и триметилломеламин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамину оксида гидрохлорид, мелфалан, нозембин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклациномицины, актиномицин, антрамицин, азасерин, блеомицины, актиномицин, калихимицин, карабицин, карминомицин, карцинофин, Casodex™, хромомицины, дактиномицин, даунорубин, деторубин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубин, эпирубин, эсорубин, идарубин, марцелломицин, митомицины, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфирамицин, пурамицин, квеламицин, родорубин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, циностаин, зорубин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пуринов, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидинов, такие как анцитабин, азацидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидеоксиуридин, доксифлуридин, энцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанол пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестостерон; ингибиторы синтеза гормонов коры надпочечников, такие как аминоглютетимид, митотан, трилостан; компенсаторы фолиевой кислоты, такие как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамид гликозид; аминокислоты, такие как леулиновая кислота; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиковон; элфомитин; эллиптиния ацетат; этоглюцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубин; подофилиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK.RTM.; разоксан; сизофиран; спирогерманий; теназоновая кислота; триазикинон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид (Ara-C); циклофосфамид; тиотепа; таксаны, например паклитаксел (TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Принстон, Нью-Джерси) и доцетаксел (TAXOTERE™, Rhone-Poulenc Roger, Антони, Франция); ретиноевая кислота; эсперамицин; капецитабин и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из приведенного выше. Также в качестве подходящих химиотерапевтических средств, улучшающих состояние клеток, включены антигормональные средства, которые действуют для регулирования или ингибирования действия гормонов на опухоли, например антиэстрогены, в том числе, например, тамоксифен, (Nolvadex™), ралоксифен, ингибирующие ароматазу 4(5)-имидазолы, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY 117018, онапристон и торемифен (фарестон); и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид,

лейпролид и гозерелин; хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митомицин С; митоксантрон; винкристин; винорелбин; навелбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминокперин; кселода; ибандронат; камптотецин-11 (СРТ-11); ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (DMFO). При необходимости соединения или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно применять в комбинации с обычно прописываемыми противораковыми лекарственными средствами, такими как Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, авицин, абаговомаб, акридина карбоксамида, адекватумумаб, 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин, альфарадин, альвоцидид, 3-аминопиридин-2-карбоксальдегид тиосемикарбазон, амонафид, антрацендион, иммунотоксины к CD22, противоопухолевые, антитуморогенные травы, апазиквон, атипимод, азатиоприн, белотекан, бендамустин, BIBW 2992, бирикодар, бросталлицин, бриостаин, бутионин сульфоксимида, CBV (химиотерапия), каликулин, неспецифические противоопухолевые средства клеточного цикла, дихлоруксусная кислота, дискодермолид, эльсамитруцин, эноцитабин, эпотилон, эрибулин, эверолимус, эксатекан, эксисулинд, ферругинол, фородезин, фосфэстрол, режим химиотерапии ICE, IT-101, имексон, имиквимод, индолокарбазол, ирофулвен, ланиквидар, ларотаксел, леналидомид, лукантон, луртотекан, мафосфамид, митозоломид, нафоксидин, недаплатин, олапариб, ортаксел, PAC-1, экстракт азимины, пиксантрон, ингибитор протеасомы, ребеккамицин, резиквимод, рубитекан, SN-38, салиноспорамида А, сапацитабин, Stanford V, свайнсонин, талапорфин, тариквидар, тегафур-урацил, темодар, тесетаксел, триплатина тетранитрат, трис(2-хлорэтил)амин, троксацитабин, урамустин, вадимезан, винфлунин, ZD6126 или зосуквидар.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу применения соединений или фармацевтических композиций, представленных в данном документе, в комбинации с лучевой терапией для ингибирования аномального роста клеток или лечения гиперпролиферативного расстройства у млекопитающего. Методики применения лучевой терапии известны из уровня техники, и данные методики можно применять в комбинированной терапии, описанной в данном документе. Введение соединения по настоящему изобретению в данной комбинированной терапии может быть определено, как описано в данном документе.

Лучевую терапию можно применять посредством одного из нескольких способов или комбинации способов, в том числе без ограничения наружной лучевой терапии, внутренней лучевой терапии, облучения с использованием имплантата, стереотаксической радиохирургии, системной лучевой терапии, радиационной терапии и постоянной или временной внутритканевой брахитерапии. В контексте данного документа термин "брахитерапия" относится к лучевой терапии, осуществляемой посредством пространственно ограниченного радиоактивного вещества, вводимого в тело в опухоль, или около опухоли, или в другое место пролиферативной вследствие заболевания ткани. Термин без ограничения предназначен для включения воздействия радиоактивных изотопов (например, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 и радиоактивных изотопов Lu). Подходящие источники излучения для применения в качестве средства, улучшающего состояние клеток, по настоящему изобретению включают как твердые вещества, так и жидкости. В качестве неограничивающего примера источником излучения может быть радионуклид, такой как I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 в качестве твердого источника, I-125 в качестве твердого источника, или другие радионуклиды, которые излучают фотоны, β -частицы, γ -излучение или другие терапевтически действующие лучи. Радиоактивное вещество также может представлять собой жидкость, полученную из любого раствора радионуклида(радионуклидов), например раствора I-125 или I-131, или радиоактивная жидкость может быть получена с использованием суспензии подходящей жидкости, содержащей небольшие частицы твердых радионуклидов, таких как Au-198, Y-90. Более того, радионуклид(радионуклиды) могут быть включены в состав геля или радиоактивных микросфер.

Без ограничения какой-либо теорией соединения по настоящему изобретению могут делать аномальные клетки более чувствительными к лечению излучением в целях уничтожения и/или ингибирования роста таких клеток. Соответственно, настоящее изобретение дополнительно относится к способу сенсibilизации аномальных клеток у млекопитающего к лечению излучением, который включает введение млекопитающему количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, которое является эффективным для сенсibilизации аномальных клеток к лечению излучением. Количество соединения, соли или сольвата в данном способе может быть определено в соответствии со способами определения эффективных количеств таких соединений, описанных в данном документе.

Соединения или фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно применять в комбинации с количеством одного или более веществ, выбранных из антиангиогенезных средств, ингибиторов передачи сигнала, антипролиферативных средств, ингибиторов гликолиза или ингибиторов аутофагии.

Антиангиогенезные средства, такие как ингибиторы MMP-2 (матриксная металлопротеиназа 2), ингибиторы MMP-9 (матриксная металлопротеиназа 9) и ингибиторы COX-II (циклооксигеназа II), можно применять в сочетании с соединением по настоящему изобретению и фармацевтическими композиция-

ми, описанными в данном документе. Антиангиогенезные средства включают, например, рапамицин, темсиролимус (CCI-779), эверолимус (RAD001), сорафениб, сунитиниб и бевацизумаб. Примеры пригодных ингибиторов COX-II включают CELEBREX™ (алекоксиб), валдекоксиб и рофекоксиб. Примеры пригодных ингибиторов матриксной металлопротеиназы описаны в WO 96/33172 (опубликованная 24 октября 1996 г.), WO 96/27583 (опубликованная 7 марта 1996 г.), заявка на европейский патент № 97304971.1 (поданная 8 июля 1997 г.), заявка на европейский патент № 99308617.2 (поданная 29 октября 1999 г.), WO 98/07697 (опубликованная 26 февраля 1998 г.), WO 98/03516 (опубликованная 29 января 1998 г.), WO 98/34918 (опубликованная 13 августа 1998 г.), WO 98/34915 (опубликованная 13 августа 1998 г.), WO 98/33768 (опубликованная 6 августа 1998 г.), WO 98/30566 (опубликованная 16 июля 1998 г.), публикация европейского патента № 606046 (опубликованная 13 июля 1994 г.), публикация европейского патента № 931788 (опубликованная 28 июля 1999 г.), WO 90/05719 (опубликованная 31 мая 1990 г.), WO 99/52910 (опубликованная 21 октября 1999 г.), WO 99/52889 (опубликованная 21 октября 1999 г.), WO 99/29667 (опубликованная 17 июня 1999 г.), международная PCT заявка № PCT/IB 98/01113 (поданная 21 июля 1998 г.), заявка на европейский патент № 99302232.1 (поданная 25 марта 1999 г.), заявка на патент Великобритании № 9912961.1 (поданная 3 июня 1999 г.), предварительная заявка на патент США № 60/148464 (поданная 12 августа 1999 г.), патент США 5863949 (выданный 26 января 1999 г.), патент США 5861510 (выданный 19 января 1999 г.) и публикация европейского патента № 780386 (опубликованная 25 июня 1997 г.), все из которых включены в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки. Предпочтительными ингибиторами MMP-2 и MMP-9 являются ингибиторы, которые обладают небольшой активностью ингибирования MMP-1 или не имеют ее. Более предпочтительными являются ингибиторы, которые селективно ингибируют MMP-2 и/или MMP-9 по сравнению с другими матриксными металлопротеиназами (т.е. MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 и MMP-13). Некоторыми конкретными примерами ингибиторов MMP, пригодных в настоящем изобретении, являются AG-3340, RO 32-3555 и RS 13-0830.

Ингибиторы аутофагии включают без ограничения хлорохин, 3-метиладенин, гидроксихлорохин (Plaquenil™), бафиломицин A1, 5-амино-4-имидазол карбоксамид рибозид (AICAR), оадаиковую кислоту, подавляющие аутофагию токсины водорослей, которые ингибируют протеинфосфатазы типа 2A или типа 1, аналоги с AMP и лекарственные средства, которые повышают уровни с AMP, например аденозин, LY204002, N6-меркаптопуридин рибозид и винбластин. Кроме того, также можно применять антисмысловую или siRNA, которая ингибирует экспрессию белков, в том числе без ограничения ATG5 (которые вовлечены в аутофагию).

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и к фармацевтической композиции для лечения сердечно-сосудистого заболевания у млекопитающего, которая включает количество соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и количества одного или более терапевтических средств, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Иллюстративные средства для применения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний представляют собой антитромботические средства, например простациклин и салицилаты, тромболитические средства, например стрептокиназа, урокиназа, тканевой активатор плазминогена (ТРА) и анизоилированный активаторный комплекс плазминогена и стрептокиназы (APSAC), антитромбоцитарные средства, например ацетилсалициловая кислота (ASA) и клопидрогел, сосудорасширяющие средства, например нитраты, лекарственные средства, блокирующие кальциевые каналы, антипролиферативные средства, например колхицин и алкилирующие средства, интеркалирующие средства, факторы, модулирующие рост, такие как интерлейкины, трансформирующий ростовой фактор β и родственные соединения тромбоцитарного фактора роста, моноклональные антитела, направленные против фактора роста, противовоспалительные средства как стероидные, так и нестероидные, и другие средства, которые могут модулировать тонус сосудов, функционирование, артериосклероз и реакцию заживления на повреждение сосудов или органов после воздействия. Антибиотики также могут быть введены в комбинации или включены в покрытия, охватываемые настоящим изобретением. Более того, покрытие может применяться для обеспечения терапевтической доставки локально в стенку сосуда. При введении активного средства в разбухающий полимер активное средство будет высвобождаться при разбухании полимера.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, составляют или вводят в сочетании с жидкими или твердыми тканевыми барьерами, также известными как смазывающие вещества. Примеры тканевых барьеров включают без ограничения полисахариды, полигликаны, Septrafilm, Intergseed и гиалуроновую кислоту.

В некоторых вариантах осуществления лекарственные препараты, которые вводят в сочетании с соединениями, описанными в данном документе, включают любые подходящие лекарственные средства, эффективно доставляемые путем ингаляции, например, анальгетики, например кодеин, дигидроморфин, эрготамин, фентанил или морфин; ангинальные препараты, например дилтиазем; противоаллергические средства, например кромогликат, кетотифен или недокромил; противоинфекционные средства, например цефалоспорины, пенициллины, стрептомицин, сульфонамиды, тетрациклины или пентамидин; антигистаминные средства, например метапиринен; противовоспалительные средства, например беклометазон,

флунизолид, будесонид, типредан, триамцинолона ацетонид или флутиказон; противокашлевые средства, например носкапин; бронхорасширяющие средства, например эфедрин, адреналин, фенотерол, формотерол, изопреналин, метапротеренол, фенилэфрин, фенилпропаноламин, пирбутерол, репротерол, римитерол, сальбутамол, сальметерол, тербуталин, изоэтарин, гулобутерол, орципреналин или (-)-4-амино-3,5-дихлор- α -[[[6-[2-(2-пиридинил)этокси]гексил]амино]метил]бензолметанол; диуретики, например, амилорид; антихолинергические средства, например ипратропий, атропин или окситропий; гормоны, например кортизон, гидрокортизон или преднизолон; ксантины, например аминофиллин, холин теофиллинат, лизин теофиллинат или теофиллин; и терапевтические белки и пептиды, например инсулин или глюкагон. Специалисту в данной области будет понятно, что при необходимости лекарственные препараты применяют в форме соли (например, в виде солей щелочных металлов или аминов или в виде солей присоединения кислоты), или в виде сложных эфиров (например, сложных эфиров низших алкилов), или в виде сольватов (например, гидратов) для оптимизации активности и/или стабильности лекарственного препарата.

Другие иллюстративные терапевтические средства, пригодные для комбинированной терапии, включают без ограничения описанные выше средства, лучевую терапию, антагонисты гормонов, гормоны и их рилизинг-факторы, тиреоидные и антитиреоидные лекарственные средства, эстрогены и прогестины, андрогены, адренокортикотропный гормон; адренокортикальные стероиды и их синтетические аналоги; ингибиторы синтеза и действия адренокортикальных гормонов, инсулина, пероральных гипогликемических средств и фармакологии эндокринной части поджелудочной железы, средства, влияющие на кальцификацию и ремоделирование кости: кальций, фосфат, паратиреоидный гормон, витамин D, кальцитонин, витамины, такие как водорастворимые витамины, комплекс витаминов B, аскорбиновая кислота, жирорастворимые витамины, витамины A, K и E, факторы роста, цитокины, хемокины, агонисты и антагонисты мускариновых рецепторов; антихолинэстеразные средства; средства, действующие на нервно-мышечный синапс и/или автономные ганглии; катехоламины, симпатомиметические лекарственные средства и агонисты или антагонисты адренергических рецепторов; агонисты и антагонисты 5-гидрокситриптаминовых (5-НТ, серотониновых) рецепторов.

Терапевтические средства также могут включать средства против боли и воспаления, такие как гистамин и антагонисты гистамина, брадикинин и антагонисты брадикинина, 5-гидрокситриптамин (серотонин), липидные вещества, которые образуются путем биотрансформации продуктов селективного гидролиза мембранных фосфолипидов, эйкозаноиды, простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, аспирин, нестероидные противовоспалительные средства, обезболивающие-жаропонижающие средства, средства, ингибирующие синтез простагландинов и тромбоксанов, селективные ингибиторы индуцируемой циклооксигеназы, селективные ингибиторы индуцируемой циклооксигеназы-2, аутокоиды, паракринные гормоны, соматостатин, гастрин, цитокины, опосредующие взаимодействия, вовлеченные в гуморальные и клеточные иммунные ответы, полученные из липидов аутокоиды, эйкозаноиды, β -адренергические агонисты, ипратропий, глюкокортикоиды, метилксантины, блокаторы натриевых каналов, агонисты опиоидных рецепторов, блокаторы кальциевых каналов, стабилизаторы мембран и ингибиторы лейкотриенов.

Дополнительные терапевтические средства, предусмотренные в данном документе, включают диуретики, вазопрессин, средства, влияющие на задержание воды в почках, реннин, ангиотензин, средства, пригодные для лечения ишемии миокарда, антигипертензивные средства, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты β -адренергических рецепторов, средства для лечения гиперхолестеринемии и средства для лечения дислипидемии.

Другие предусмотренные терапевтические средства включают лекарственные средства, применяемые для регуляции кислотности желудочного сока, средства для лечения пептических язв, средства для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, прокинетические средства, противорвотные средства, средства, применяемые при синдроме раздраженного кишечника, средства, применяемые при диарее, средства, применяемые при запоре, средства, применяемые при воспалительном заболевании кишечника, средства, применяемые при заболевании желчевыводящих путей, средства, применяемые при заболевании поджелудочной железы. Терапевтические средства, применяемые для лечения протозойных инфекций, лекарственные средства, применяемые для лечения малярии, амебиаза, лямблиоза, трихомоноза, трипаносомоза и/или лейшманиоза, и/или лекарственные средства, применяемые в химиотерапии гельминтоза. Другие терапевтические средства включают противомикробные средства, сульфонамиды, триметоприм-сульфаметоксазол хинолоны и средства от инфекций мочевыводящих путей, пенициллины, цефалоспорины и другие β -лактамы антибиотики, средство, содержащее аминогликозид, ингибиторы синтеза белка, лекарственные средства, применяемые в химиотерапии туберкулеза, заболевания, вызванного комплексом *Mycobacterium avium*, и лепры, противогрибковые средства, противовирусные средства, в том числе неретровирусные средства и антиретровирусные средства.

Примеры терапевтических антител, которые могут быть объединены с соединением по настоящему изобретению, включают без ограничения антитела к рецепторной тирозинкиназе (цетуксимаб, панитумумаб, трастузумаб), антитела к CD20 (ритуксимаб, тозитумомаб) и другие антитела, такие как алемтузумаб, бевацизумаб и гемтузумаб.

Более того, терапевтические средства, применяемые для иммуномодуляции, такие как иммуномодуляторы, иммунодепрессивные средства, толерогены и иммуностимуляторы предусмотрены в способах в данном документе. Кроме того, терапевтические средства, воздействующие на кровь и кроветворные органы, гематопэтические средства, факторы роста, минералы и витамины, антикоагулянтные, тромболитические и антитромбоцитарные лекарственные средства.

Для лечения почечно-клеточного рака соединения по настоящему изобретению можно объединять с сорафенибом и/или авастиним. Для лечения эндометриального расстройства соединения по настоящему изобретению можно объединять с доксорубицином, таксотером (таксоллом) и/или цисплатином (карбоплатином). Для лечения рака яичника соединения по настоящему изобретению можно объединять с цисплатином (карбоплатином), таксотером, доксорубицином, топотеканом и/или такмоксифеном. Для лечения рака молочной железы соединения по настоящему изобретению можно объединять с таксотером (таксоллом), гемцитабином (капецитабином), тамоксифеном, летрозолом, тарцевой, лапатинибом, PD0325901, авастиним, герцептином, OSI-906 и/или OSI-930. Для лечения рака легкого соединения по настоящему изобретению можно объединять с таксотером (таксоллом), гемцитабином, цисплатином, пемтрекседом, тарцевой, PD0325901 и/или авастиним.

Дополнительные терапевтические средства, которые можно объединять с соединением по настоящему изобретению, найдены в Goodman and Gilman "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Tenth Edition, edited by Hardman, Limbird and Gilman или Physician's Desk Reference, обе из которых включены в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки.

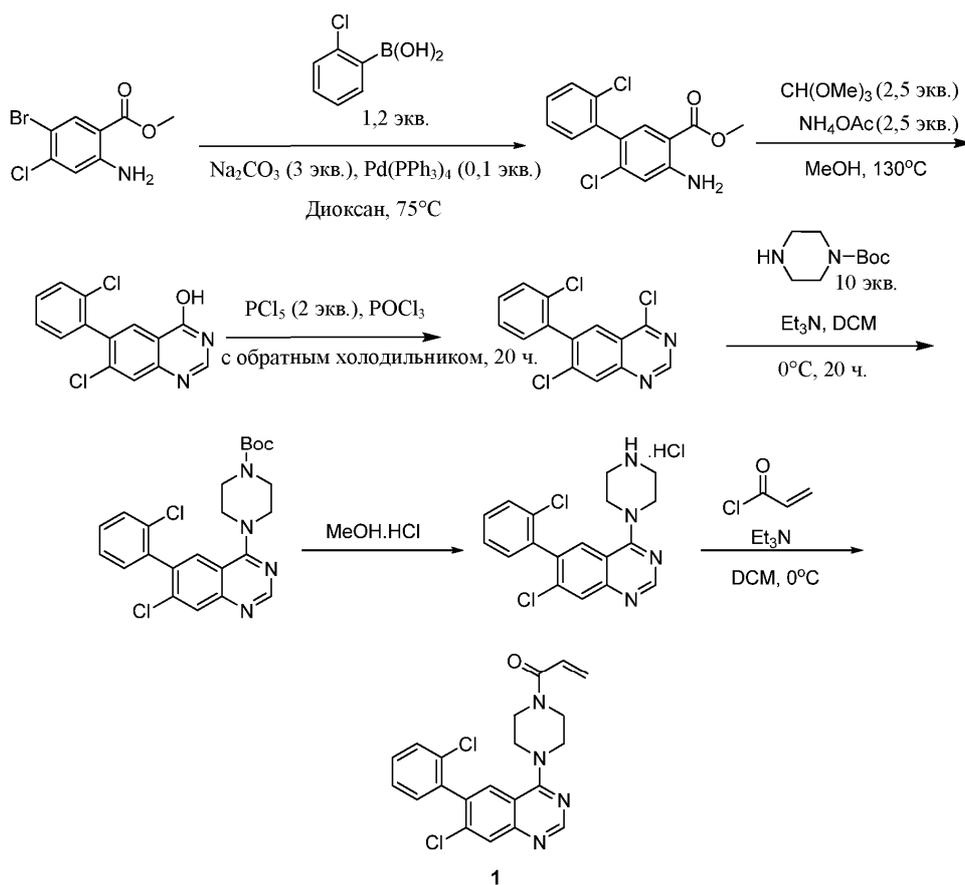
Соединения, описанные в данном документе, можно применять в комбинации со средствами, раскрытыми в данном документе, или другими подходящими средствами в зависимости от подлежащего лечению состояния. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления одно или более соединений по настоящему изобретению будут совместно введены с другими средствами, как описано выше. При применении в комбинированной терапии соединения, описанные в данном документе, вводят со вторым средством одновременно или раздельно. Данное введение в комбинации может включать одновременное введение двух средств в той же лекарственной форме, одновременное введение в отдельных лекарственных формах и раздельное введение. То есть соединение, описанное в данном документе, и любое из средств, описанных выше, можно составить вместе в той же лекарственной форме и ввести одновременно. В качестве альтернативы соединения по настоящему изобретению и любое из средств, описанных выше, можно ввести одновременно, при этом оба средства присутствуют в отдельных составах. В качестве другой альтернативы соединения по настоящему изобретению можно ввести только после средств, описанных выше, или наоборот. В некоторых вариантах осуществления протокола раздельного введения соединения по настоящему изобретению и любое из средств, описанных выше, вводят с интервалом в несколько минут одно после другого, или с интервалом в несколько часов одно после другого, или с интервалом в несколько дней одно после другого.

Примеры и получения, представленные ниже, дополнительно иллюстрируют и служат примером соединений по настоящему изобретению и способов получения таких соединений. Следует понимать, что объем настоящего изобретения никоим образом не ограничен объемом следующих примеров и способов получения. В следующих примерах и во всем описании и формуле изобретения молекулы с одним хиральным центром, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси. Те молекулы, которые имеют два или более хиральных центра, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси диастереомеров. Одни энантиомеры/диастереомеры могут быть получены посредством способов, известных специалистам в данной области.

Примеры

Следующие примеры представлены для иллюстративных целей. Другие соединения структуры (I) получены в соответствии со следующими общими процедурами, как указано в табл. 1.

Пример 1. Синтез 1-(4-(7-хлор-6-(2-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (1)



1

Соединение 1 получали в соответствии со способом А, как описано ниже.

Метил-2-амино-5-(2-хлорфенил)-4-хлорбензоат.

Смесь метил-2-амино-5-бром-4-хлорбензоата (1,2 г, 4,54 ммоль), 2-хлорфенилбороновой кислоты (0,85 г, 5,44 ммоль), Na_2CO_3 (1,44 г, 13,61 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,52 г, 0,45 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (6 мл) перемешивали при 75°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры (КТ) и концентрировали ее *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир = 8:1) с получением необходимого продукта (1,22 г, 91% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

7-Хлор-6-(2-хлорфенил)хиназолин-4-ол.

Смесь метил 2-амино-5-(2-хлорфенил)-4-хлорбензоата (342 мг, 1,16 ммоль), $\text{CH}(\text{OMe})_3$ (306 мг, 2,89 ммоль) и NH_4OAc (223 мг, 2,89 ммоль) в MeOH (1 мл) в запаянной трубке перемешивали при 130°C в течение 4,5 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и концентрировали ее *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с элюированием DCM и MeOH (40:1) с получением необходимого продукта (277 мг, 82% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS масса/заряд: 289,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

4,7-Дихлор-6-(2-хлорфенил)хиназолин.

Смесь 7-хлор-6-(2-хлорфенил)хиназолин-4-ола (277 мг, 0,95 ммоль), PCl_5 (397 мг, 1,90 ммоль) и POCl_3 (16 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 20 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ, а затем ее концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (1,19 г) в виде темного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

трет-Бутил-4-(7-хлор-6-(2-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Полученный выше неочищенный 4,7-дихлор-6-(2-хлорфенил)хиназолин (1,19 г) добавляли к смеси трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (5 г, 26,9 ммоль) и Et_3N (7,76 г, 76,8 ммоль) в DCM (200 мл) при 0°C и полученную в результате смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Смесь выливали в воду (500 мл) и солевой раствор (100 мл), а затем добавляли дихлорметан (DCM) (200 мл). Смесь фильтровали через фильтровальную бумагу. Органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с элюированием DCM и MeOH (30:1) с получением необходимого продукта (184 мг, 42% выход, 2 стадии) в виде масла светло-желтого цвета. ESI-MS масса/заряд: 459,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-(4-(7-Хлор-6-(2-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Смесь трет-бутил-4-(7-хлор-6-(2-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (184 мг, 0,40 ммоль) и HCl в MeOH (20 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (176 мг) в виде твердого вещества желтого цвета, которое исполь-

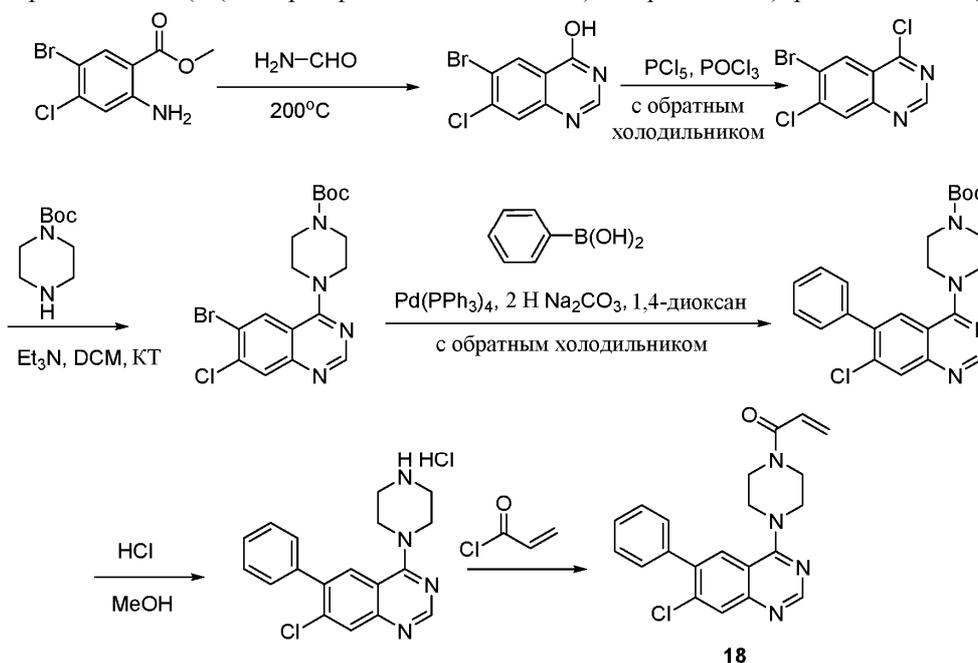
зовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

1-(4-(7-Хлор-6-(2-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (1).

Полученный выше неочищенный 1-(4-(7-хлор-6-(2-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (176 мг) растворяли в Et₃N (450 мг, 4,45 ммоль) и DCM (30 мл) и охлаждали до 0°C, к смеси добавляли акрилоилхлорид (44 мг, 0,49 ммоль) в DCM (50 мл). Обеспечивали нагревание полученной в результате смеси до КТ и перемешивали ее при КТ в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃, а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с элюированием DCM и MeOH (30:1) с получением необходимого продукта (82 мг, 50% выход, 2 стадии) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,75 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,62-7,49 (m, 4H), 6,81 (dd, J=10,4, 16,4 Гц, 1H), 6,15 (dd, J=16,4, 2,4 Гц, 1H), 5,71 (dd, J=10,4, 2,0 Гц, 1H), 3,87-3,72 (m, 8H). ESI-MS масса/заряд: 413,2 [M+H]⁺.

Пример 2. Синтез 1-(4-(7-хлор-6-фенилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (18)



Соединение 18 получали в соответствии со способом В, как описано ниже.

6-Бром-7-хлорхиназолин-4-ол.

Смесь метил 2-амино-5-бром-4-хлорбензоата (1 г, 3,95 ммоль) и NH₂CHO (20 мл) перемешивали при 200°C в течение 3 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и гасили ее водой. Твердый осадок собирали фильтрованием и высушивали *in vacuo* с получением необходимого продукта (669 мг, 66% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета.

6-Бром-4,7-дихлорхиназолин.

Смесь 6-бром-7-хлорхиназолин-4-ола (669 мг, 2,59 ммоль), PCl₅ (1,6 г, 7,78 ммоль) и POCl₃ (15 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ, а затем ее концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта в виде темного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

трет-Бутил-4-(6-бром-7-хлорхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Полученный выше неочищенный 6-бром-4,7-дихлорхиназолин добавляли к смеси трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (4,82 г, 25,9 ммоль) и Et₃N (2,62 г, 25,9 ммоль) в DCM (70 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, а затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃. Смесь экстрагировали DCM, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом и петролейным эфиром (4:1) с получением необходимого продукта (631 мг, 57% выход, 2 стадии) в виде твердого вещества желтого цвета. ESI-MS масса/заряд: 429,3 [M+H]⁺.

трет-Бутил-4-(7-хлор-6-фенилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-4-(6-бром-7-хлорхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0,47 ммоль), фенилбороновой кислоты (115 мг, 0,94 ммоль), раствора Na₂CO₃ (2,0М, 0,71 мл, 1,41 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (109 г, 0,094 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали с обратным холодильником в атмосфере аргон-

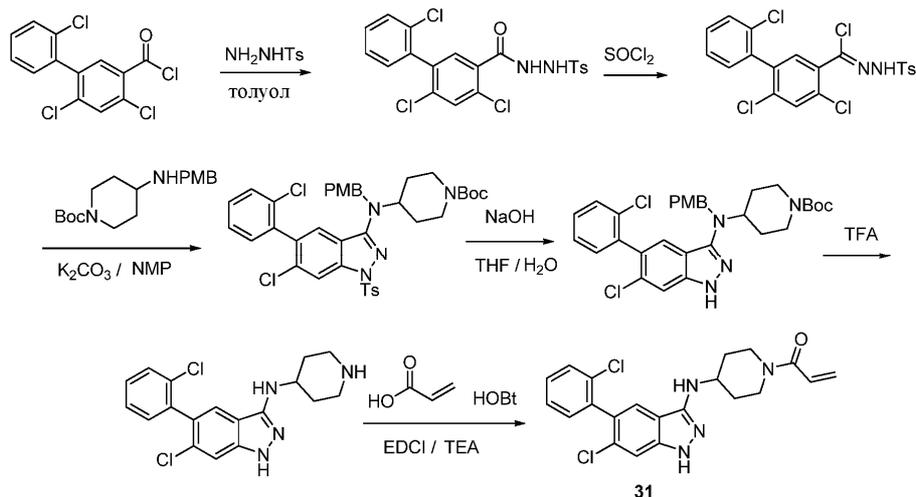
на в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ, разводили ее этилацетатом, а затем промывали H₂O и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом и петролейным эфиром (1:4) с получением необходимого продукта (120 мг, 60% выход) в виде масла желтого цвета. ESI-MS масса/заряд: 425,4 [M+H]⁺.

1-(4-(7-Хлор-6-фенилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Титульное соединение получали из трет-бутил-4-(7-хлор-6-фенилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата в две стадии согласно процедуре, описанной в примере 1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,74 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 5H), 6,58 (dd, J=16,8, 10,4 Гц, 1H), 6,36 (dd, J=16,4, 1,6 Гц, 1H), 5,77 (dd, J=10,4, 2,0 Гц, 1H), 3,92-3,81 (m, 8H). ESI-MS масса/заряд: 379,3 [M+H]⁺.

Пример 3. Синтез 1-(4-(6-хлор-5-(2-хлорфенил)-1H-индазол-3-иламино)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (31)



Соединение 31 получали в соответствии со способом С, как описано ниже.

4-Метил-N'-(2',4,6-трихлорбифенилкарбонил)бензолсульфоногидразид.

К перемешанному раствору 2',4,6-трихлорбифенил-3-карбонилхлорида (5,5 г) в толуоле при КТ добавляли NH₂NHTs (3,8 г, 20,3 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 75°C в течение ночи. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ. Твердое вещество собирали фильтрованием и высушивали *in vacuo* с получением необходимого продукта (6 г, 75% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

2',4,6-Трихлор-N'-тозилбифенил-3-карбогидразоноилхлорид.

Раствор 4-метил-N'-(2',4,6-трихлорбифенилкарбонил)бензолсульфоногидразида (2,3 г, 4,5 ммоль) в SOCl₂ (5,8 г, 45 ммоль) перемешивали при 75°C в течение 4 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ, а затем добавляли петролейный эфир. Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Осадок собирали фильтрованием и высушивали *in vacuo* с получением необходимого продукта (1,6 г, 67% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

трет-Бутил-4-((6-хлор-5-(2-хлорфенил)-1-тозил-1H-индазол-3-ил)(4-метоксибензил)амино)пиперидин-1-карбоксилат.

К перемешанному раствору 2',4,6-трихлор-N'-тозилбифенил-3-карбогидразоноилхлорида (1,6 г, 3,4 ммоль) в 100 мл NMP при КТ добавляли трет-бутил-4-(4-метоксибензиламино)пиперидин-1-карбоксилат (1,1 г, 3,4 ммоль) с последующим добавлением K₂CO₃ (1,4 г, 10,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и разделяли ее между водой и этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (1-20% этилацетат/петролейный эфир) с получением необходимого продукта (550 мг, 23% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

трет-Бутил-4-((6-хлор-5-(2-хлорфенил)-1H-индазол-3-ил)(4-метоксибензил)амино)пиперидин-1-карбоксилат.

К перемешанному раствору трет-бутил-4-((6-хлор-5-(2-хлорфенил)-1-тозил-1H-индазол-3-ил)(4-метоксибензил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (550 мг, 0,75 ммоль) в THF (20 мл) и воде (5 мл) при КТ добавляли NaOH (75 мг, 1,87 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (1-10% этилацетат/петролейный эфир) с получением необходимого продукта (100 мг, 23% выход) в виде твердого веще-

ства белого цвета. ESI-MS масса/заряд: 581,5 [M+H]⁺.

6-Хлор-5-(2-хлорфенил)-N-(пиперидин-4-ил)-1H-индазол-3-амин.

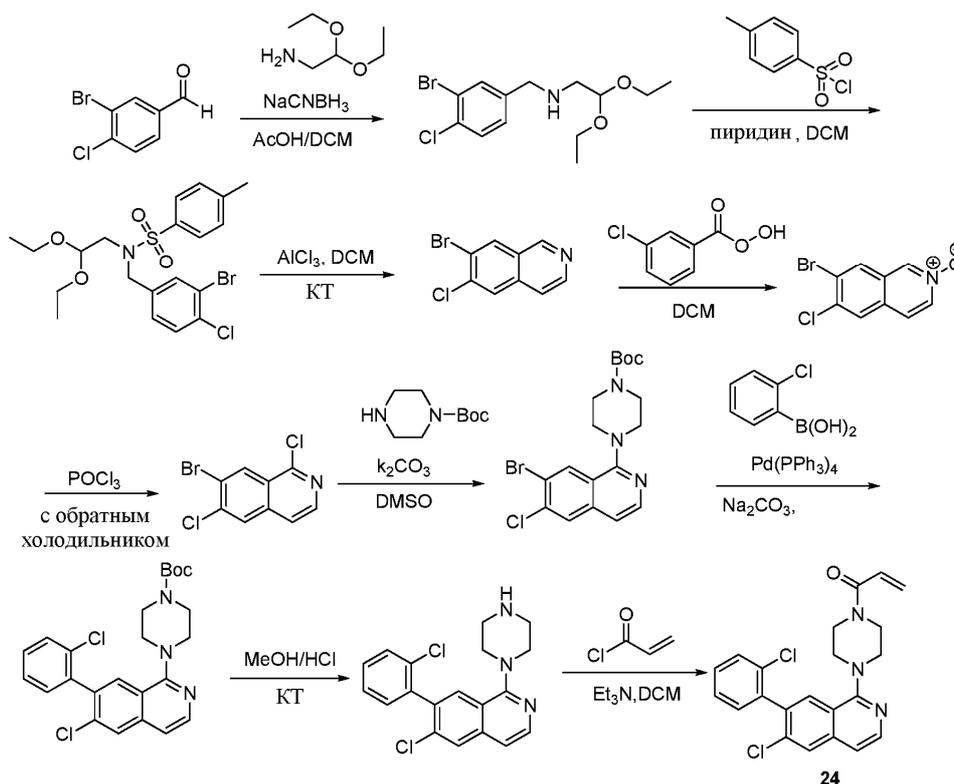
Раствор трет-бутил-4-((6-хлор-5-(2-хлорфенил)-1H-индазол-3-ил)(4-метоксибензил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,17 ммоль) в 5 мл TFA перемешивали с обратным холодильником в течение 2 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до КТ, а затем разделяли ее между насыщенным водным раствором NaHCO₃ и этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта (62 мг) в виде твердого вещества желтого цвета. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

1-(4-(6-Хлор-5-(2-хлорфенил)-1H-индазол-3-иламино)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К перемешанному раствору акриловой кислоты (12,4 мг, 0,17 ммоль) в 5 мл DMF при КТ последовательно добавляли 6-хлор-5-(2-хлорфенил)-N-(пиперидин-4-ил)-1H-индазол-3-амин (62 мг, 0,17 ммоль), НОВТ (30 мг, 0,22 ммоль), EDCI (42 мг, 0,22 ммоль) и ТЕА (52 мг, 0,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разделяли между соевым раствором и этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с получением необходимого продукта (2 мг, 3% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,67 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56-7,58 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,36-7,39 (m, 1H), 6,80-6,87 (m, 1H), 6,07 (dd, J=2,5, 16,7 Гц, 1H), 6,04 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5,65 (dd, J=2,4, 10,4 Гц, 1H), 4,23 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3,98 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,76-3,80 (m, 1H), 3,26 (t, J=13,0 Гц, 1H), 2,97 (t, J=10,2 Гц, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,38 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд: 415,1 [M+H]⁺.

Пример 4. Синтез 1-(4-(6-хлор-7-(2-хлорфенил)изохинолин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (24)



Соединение 24 получали в соответствии со способом D, как описано ниже.

N-(3-Бром-4-хлорбензил)-2,2-диэтоксиэтанамин.

К раствору 3-бром-4-хлорбензальдегида (10,0 г, 45 ммоль) и 2,2-диэтоксиэтанамина (6,68 г, 50 ммоль) в 200 мл DCM при КТ добавляли 0,5 мл AcOH и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. К данной смеси порциями добавляли NaCNBH₃ (8,1 г, 135 ммоль), а затем перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь порционно разделяли между водой и DCM. Органический слой промывали водой (80 мл×2) и соевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта (11 г, 72% выход) в виде масла. Полученный неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

N-(3-Бром-4-хлорбензил)-2,2-диэтокси-N-тозилэтанамин.

К раствору N-(3-бром-4-хлорбензил)-2,2-диэтоксиэтанамина (11 г, 33 ммоль) в 100 мл DCM добав-

ляли пиридин (10 мл) и полученную в результате смесь охлаждали до 0°C. К данной смеси по каплям добавляли раствор 4-метилбензол-1-сульфонилхлорида (6,8 г, 36 ммоль) в 50 мл DCM. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до КТ и ее перемешивание продолжали до завершения превращения. Реакционную смесь дважды промывали водным раствором HCl (2M), раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (5-20% этилацетат/петролейный эфир) с получением необходимого продукта (12,5 г, 78% выход). ESI-MS масса/заряд: 490,2 [M+H]⁺.

7-Бром-6-хлоризохинолин.

AlCl₃ (14,9 г) суспендировали в DCM при КТ, добавляли раствор N-(3-бром-4-хлорбензил)-2,2-диэтокси-N-тозилэтанамин (11,0 г, 22,5 ммоль) в 75 мл DCM и полученную в результате смесь перемешивали в течение ночи. Смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали DCM. Объединенный органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (10-40% этилацетат/петролейный эфир) с получением необходимого продукта (5 г, 92,5% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS масса/заряд: 242 [M+H]⁺.

7-Бром-6-хлоризохинолин-2-оксид.

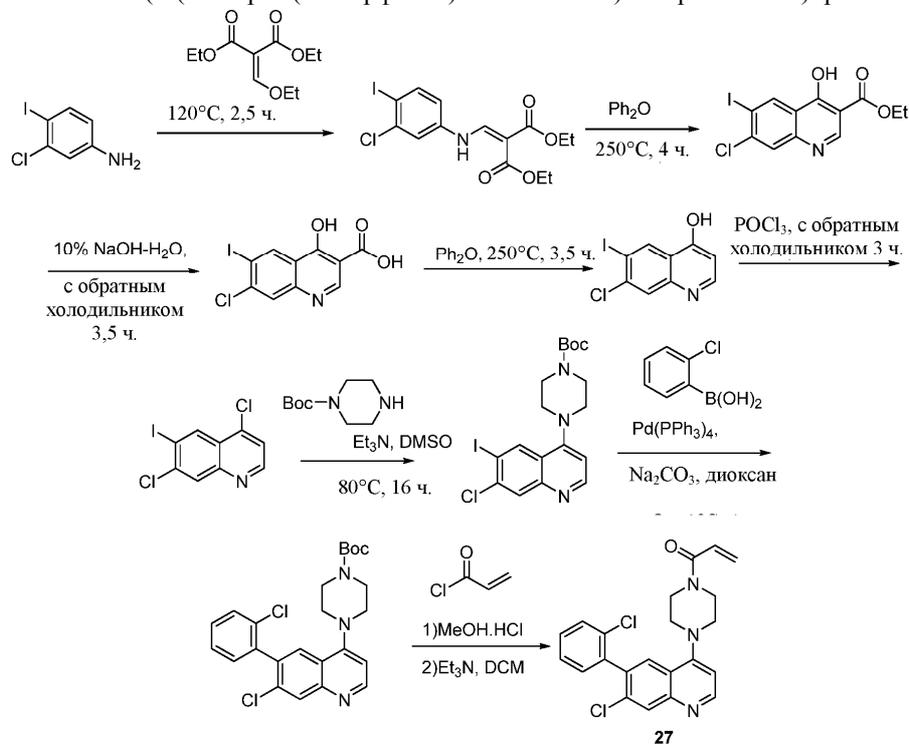
К раствору 7-бром-6-хлоризохинолина (5,5 г, 22,8 ммоль) в 100 мл DCM при КТ добавляли м-хлорпербензойную кислоту (70%, 5,88 г, 34,2 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Осадок отфильтровывали и прополаскивали DCM. Фильтрат промывали раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенный органический слой высушивали безводным Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта (4,6 г, 79% выход). Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS масса/заряд: 258,2 [M+H]⁺.

1-(4-(6-Хлор-7-(2-хлорфенил)изохинолин-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Титульное соединение получали из 7-бром-6-хлоризохинолин-2-оксида в пять стадий согласно процедуре, описанной в примере 1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,22-8,21 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,65-7,47 (m, 5H), 6,87 (dd, J=16,9, 10,5 Гц, 1H), 6,16 (dd, J=16,7, 1,7 Гц, 1H), 5,72 (dd, J=10,3, 2,1 Гц, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,37 (m, 4H). ESI-MS масса/заряд: 412,2 [M+H]⁺.

Пример 5. Синтез 1-(4-(7-хлор-6-(2-хлорфенил)хинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (27)



Соединение 27 получали в соответствии со способом E, как описано ниже.

Диэтил-2-((3-хлор-4-йодфениламино)метил)этанонат.

3-Хлор-4-йоданилин (3,0 г, 11,8 ммоль) и диэтил-2-(этоксиметил)этанонат (12,78 г, 59,2 ммоль) перемешивали в 100 мл колбе с одним горлышком и полученную в результате смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 2,5 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и очищали ее посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (10-20% этилацетат/петролейный эфир) с получением не-

обходимого продукта (3,93 г) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS масса/заряд: 422,1 [M-H]⁻.

Этил-7-хлор-4-гидрокси-6-йодхиолин-3-карбоксилат.

(Е)-Диэтил-2-(((3-хлор-4-йодфенил)имино)метил)малонат (2,0 г, 4,73 ммоль) суспендировали в 30 мл Ph₂O. Смесь перемешивали при 250°C в течение 4 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ, а затем добавляли 100 мл петролейного эфира. Твердое вещество белого цвета собирали фильтрованием и прополаскивали петролейным эфиром (100 мл) с получением необходимого продукта (1,20 г) в виде твердого вещества белого цвета.

7-Хлор-4-гидрокси-6-йодхиолин-3-карбоновая кислота.

Этил-7-хлор-4-гидрокси-6-йодхиолин-3-карбоксилат (1,2 г, 3,18 ммоль) суспендировали в 10% водном растворе NaOH (50 мл). Смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 3,5 ч. Твердое вещество белого цвета медленно растворяли в растворе NaOH. После доведения смеси до бесцветной фазы ее продолжали нагревать в течение дополнительного 1 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и отделяли твердое вещество белого цвета. Смесь подкисляли с помощью конц. HCl для доведения pH до 2. Осадок белого цвета собирали фильтрованием и прополаскивали петролейным эфиром с получением необходимого продукта (1,13 г) в виде твердого вещества белого цвета.

7-Хлор-6-йодхиолин-4-ол.

7-Хлор-4-гидрокси-6-йодхиолин-3-карбоновую кислоту (1,134 г, 3,25 ммоль) суспендировали в 40 мл Ph₂O. Смесь перемешивали при 250°C в течение 3,5 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и добавляли 100 мл петролейного эфира. Твердое вещество собирали фильтрованием и прополаскивали петролейным эфиром с получением необходимого продукта (0,92 г) в виде твердого вещества белого цвета.

4,7-Дихлор-6-йодхиолин.

7-Хлор-6-йодхиолин-4-ол (591 мг, 1,94 ммоль) растворяли в 40 мл POCl₃, и смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 3 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и концентрировали ее in vacuo. Остаток выливали в раствор Et₃N (2,93 г, 29,03 ммоль, 15 экв.) в 40 мл DCM при 0°C. Смесь разделяли между этилацетатом и солевым раствором. Органический слой высушивали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (40% этилацетат/петролейный эфир) с получением необходимого продукта (895 мг) в виде твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: 323,9 [M+H]⁺.

трет-Бутил-4-(7-хлор-6-йодхиолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

4,7-Дихлор-6-йодхиолин (200 мг, 0,62 ммоль) смешивали с трет-бутилпиперазин-1-карбоксилатом (172 мг, 0,93 ммоль) и Et₃N (250 мг, 2,47 ммоль) в 15 мл DMSO. Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. Смесь выливали в 250 мл воды и 50 мл солевого раствора, а затем экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (20-30% этилацетат/петролейный эфир) с получением необходимого продукта (132 мг). ESI-MS масса/заряд: 374,2 [M+H]⁺.

трет-Бутил-4-(7-хлор-6-(2-хлорфенил)хиолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

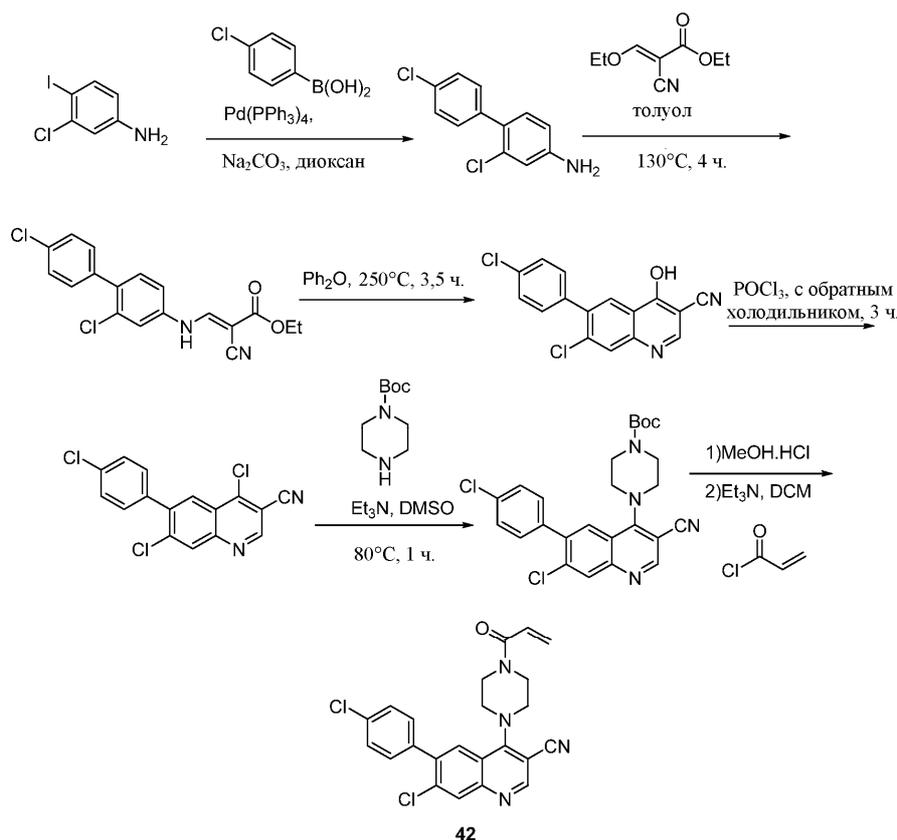
трет-Бутил-4-(7-хлор-6-йодхиолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (130 мг, 0,28 ммоль) смешивали с (2-хлорфенил)бороновой кислотой (109 мг, 0,33 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (32 мг, 0,028 ммоль) и Na₂CO₃ (88 мг, 0,83 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (4 мл). Смесь перемешивали при 70°C в атмосфере аргона в течение 4 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и концентрировали ее in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (30-40% этилацетат/петролейный эфир) с получением необходимого продукта (100 мг). ESI-MS масса/заряд: 458,3 [M+H]⁺.

1-(4-(7-Хлор-6-(2-хлорфенил)хиолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

трет-Бутил-4-(7-хлор-6-(2-хлорфенил)хиолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,22 ммоль) растворяли в 20% растворе MeOH-HCl (20 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь концентрировали in vacuo с получением твердой соли желтого цвета (124 мг). Соль желтого цвета (124 мг, 0,32 ммоль) растворяли в 30 мл DCM в присутствии Et₃N (191 мг, 1,89 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C, а затем по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (32 мг, 0,35 ммоль) в DCM (2 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (50-100% этилацетат/петролейный эфир) с получением необходимого продукта (35 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,78-8,79 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65-7,51 (m, 4H), 7,10-7,09 (m, 1H), 6,87 (dd, J=16,4, 10,4 Гц, 1H), 6,15 (d, J=16,4 Гц, 1H), 5,71 (d, J=10,4 Гц, 1H), 3,81 (br s, 4H), 3,22 (br s, 4H). ESI-MS масса/заряд: 412,2 [M+H]⁺.

Пример 6. Синтез 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиолин-3-карбонитрила (42)



Соединение 42 получали в соответствии со способом G, как описано ниже.

3-Хлор-4-(4-хлорфенил)бензоламин.

Смесь 3-хлор-4-йодбензоламина (500 мг, 1,97 ммоль), 4-хлорфенилбороновой кислоты (324 мг, 2,07 ммоль), Na_2CO_3 (627 мг, 5,92 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (228 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-диоксане (21 мл) и H_2O (4 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и концентрировали ее *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир = 5:1) с получением необходимого продукта (424 мг, 91% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

(Е)-Этил-3-(3-хлор-4-(4-хлорфенил)-фениламино)-2-цианоакрилат.

Смесь 3-хлор-4-(4-хлорфенил)бензоламина (250 мг, 1,05 ммоль) и (Е)-этил-2-циано-3-этоксикарилата (186 мг, 1,10 ммоль) перемешивали при 100°C в течение 2 ч, а затем при 130°C в течение 4 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и концентрировали ее *in vacuo*. Остаток растирали в порошок вместе с этилацетатом с получением необходимого продукта (219 мг, 55% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS масса/заряд: 359,1 [M-H]⁻.

7-Хлор-6-(4-хлорфенил)-4-гидроксихинолин-3-карбонитрил.

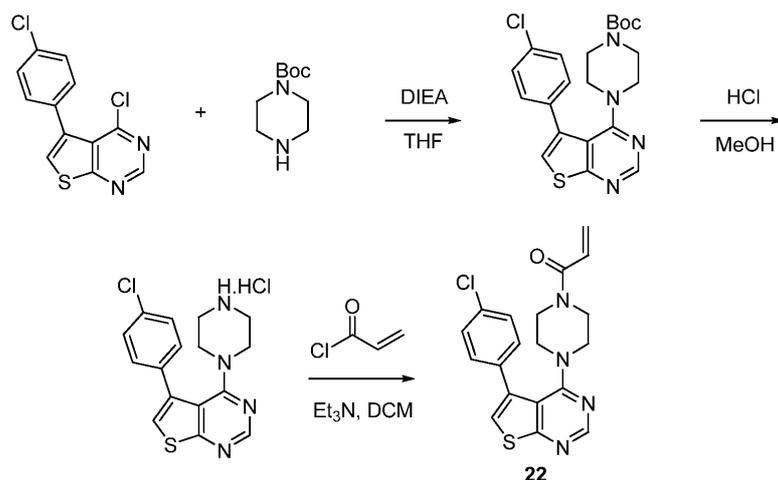
Смесь (Е)-этил-3-(3-хлор-4-(4-хлорфенил)фениламино)-2-цианоакрилата (219 мг, 0,608 ммоль) в Ph_2O (8 мл) перемешивали при 253°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до КТ и выливали в петролейный эфир (20 мл). Осадок собирали фильтрованием и промывали петролейным эфиром (50 мл×2) с получением необходимого продукта (65 мг, 34% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета.

4-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)-7-хлор-6-(4-хлорфенил)хинолин-3-карбонитрил.

Титульное соединение получали из 7-хлор-6-(4-хлорфенил)хинолин-4-ола в четыре стадии в соответствии с процедурой, описанной в примере 1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,84 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,66-7,59 (m, 4H), 6,88 (dd, J=16,8, 10,4 Гц, 1H), 6,17 (dd, J=16,8, 2,0 Гц, 1H), 5,74 (dd, J=10,4, 2,0 Гц, 1H), 3,83-3,74 (m, 8H). ESI-MS масса/заряд: 437,2 [M+H]⁺.

Пример 7. Синтез 1-(4-(5-(4-хлорфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (22)



Соединение 22 получали в соответствии со способом Н, как описано ниже.

трет-Бутил-4-(5-(4-хлорфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Раствор 4-хлор-5-(4-хлорфенил)тиено[2,3-d]пиримидина (180 мг, 0,64 ммоль), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (119 мг, 0,64 ммоль) и диизопропиламина в THF (6 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разделяли между DCM и водой. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

5-(4-Хлорфенил)-4-(пиперазин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидина гидрохлорид.

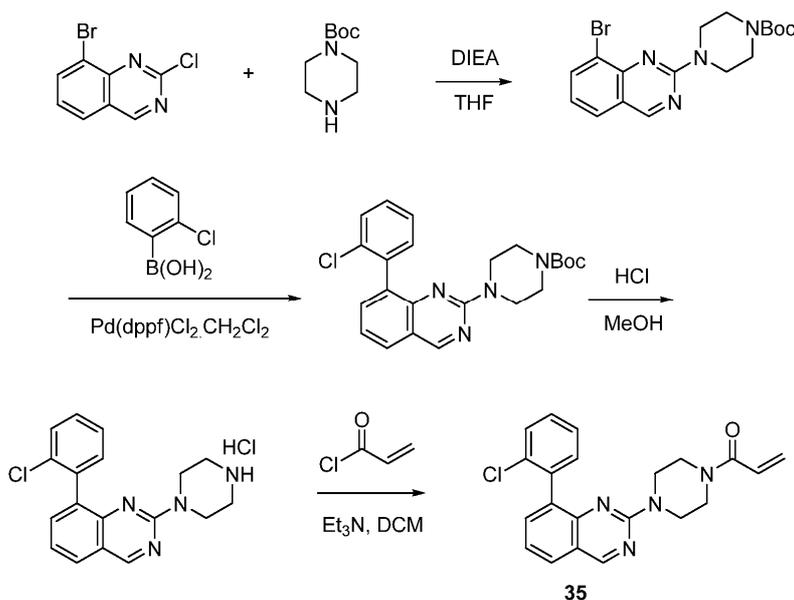
К суспензии трет-бутил-4-(5-(4-хлорфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата, полученного из предыдущей стадии, в 1,4-диоксане (10 мл) и MeOH (5 мл) добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (4M, 1,0 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

1-(4-(5-(4-Хлорфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К раствору 5-(4-хлорфенил)-4-(пиперазин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидина гидрохлорида, полученного выше, в DCM (10 мл) при 0°C добавляли Et_3N (0,2 мл) с последующим добавлением акрилоилхлорида. Обеспечивали нагревание полученной в результате смеси до КТ и перемешивали ее в течение 1 ч. Смесь разделяли между DCM и водой. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством Isolera One (картридж с силикагелем, 0-60% этилацетат/гексаны) с получением необходимого продукта (27,5 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ : 8,64 (s, 1H), 7,35-7,48 (m, 4H), 7,30 (s, 1H), 6,42-6,60 (m, 1H), 6,26 (d, $J=24$ Гц, 1H), 5,69 (d, $J=10,5$ Гц, 1H), 3,10-3,35 (m, 8H). ESI-MS масса/заряд: 385,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 8. Синтез 1-(4-(8-(2-хлорфенил)хиназолин-2-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (35)



Соединение 35 получали в соответствии со способом I, как описано ниже.

трет-Бутил-4-(8-бромхиназолин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Титульное соединение получали из 8-бром-2-хлорхиназолина в соответствии с процедурой, опи-

санной на стадии 1 в примере 7.

трет-Бутил-4-(8-(2-хлорфенил)хиназолин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

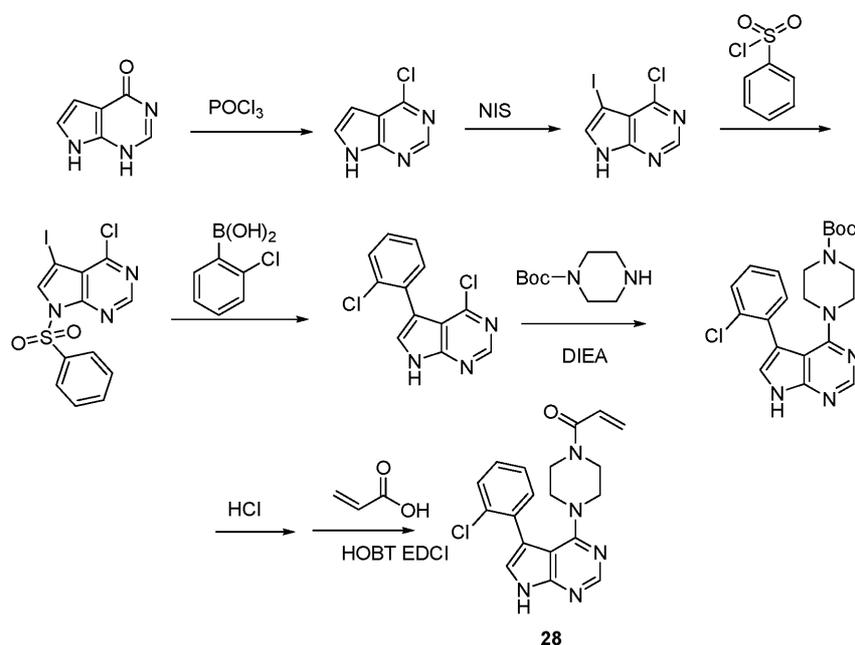
Смесь трет-бутил-4-(8-бромхиназолин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 0,64 ммоль), 2-хлорфенилбороновой кислоты (110 мг, 1,1 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (50 мг) в смеси 1,4-диоксана (6 мл) и насыщ. раствора NaHCO₃ (3 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и разделяли ее между водой и этилацетатом. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством Isolera One (картридж с силикагелем, 0-60% этилацетат/гексаны) с получением необходимого продукта.

1-(4-(8-(2-Хлорфенил)хиназолин-2-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Титульное соединение получали из трет-бутил-4-(8-(2-хлорфенил)хиназолин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата в соответствии с процедурой, описанной на стадиях 2 и 3 в примере 7.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 9,07 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=6,8, 1,2 Гц, 1H), 7,46-7,56 (m, 1H), 7,39-7,42 (m, 4H), 6,58 (dd, J=16,8, 10,8 Гц, 1H), 6,32 (dd, J=16,8, 2,0 Гц, 1H), 5,71 (dd, J=10,6, 1,9 Гц, 1H), 3,8-3,9 (br., 4H), 3,68-3,78 (br., 2H), 3,55-3,62 (br., 2H). ESI-MS масса/заряд: 379,1 [M+H]⁺.

Пример 9. Синтез 1-(4-(5-(2-хлорфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (28)



Соединение 28 получали в соответствии со способом J, как описано ниже.

4-Хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин.

Смесь 1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4(7H)-она (2,5 г, 18,6 ммоль) в 46 мл POCl₃ перемешивали с обратным холодильником в течение 5 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ, а затем ее концентрировали *in vacuo* с удалением избыточного количества POCl₃. К остатку добавляли лед и смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта (1,5 г, 54% выход) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

4-Хлор-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин.

4-Хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (1,8 г, 11,9 ммоль) и N-йодсукцинамид (3 г, 13,1 ммоль) смешивали в круглодонной колбе. Колбу высушивали в высоком вакууме в течение 5 ч, а затем обратно заполняли аргоном. К данной смеси добавляли сухой DMF (100 мл) и полученную в результате смесь перемешивали в темноте в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили метанолом и концентрировали *in vacuo*. Остаток разводили 150 мл DCM и промывали водой (200 мл), насыщенным водным раствором сульфата натрия (200 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (50% этилацетат/гексаны) с получением необходимого продукта (3,1 г, 95% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS масса/заряд: 279,5 [M+H]⁺.

4-Хлор-5-йод-7-бензолсульфонилпирроло[2,3-d]пиримидин.

К раствору 4-хлор-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (280 мг, 1 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли NaNH (60%, 52 мг, 1,3 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. К данной смеси добавляли бензолсульфонилхлорид (194 мг, 1,1 ммоль). Затем смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой высушива-

ли над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением необходимого продукта (300 мг, 71,6% выход).

4-Хлор-5-(2-хлорфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин.

К раствору 4-хлор-5-йод-7-бензолсульфонилпирроло[2,3-d]пиримидина (300 мг, 0,71 ммоль) и 2-хлорфенилбороновой кислоты (167 мг, 1,07 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (3 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (60 мг) и Na_2CO_3 (227 мг, 2,14 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и концентрировали ее *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением необходимого продукта (120 мг, 63% выход). ESI-MS масса/заряд: 262,2 [M-H]⁻.

трет-Бутил-4-(5-(2-хлорфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

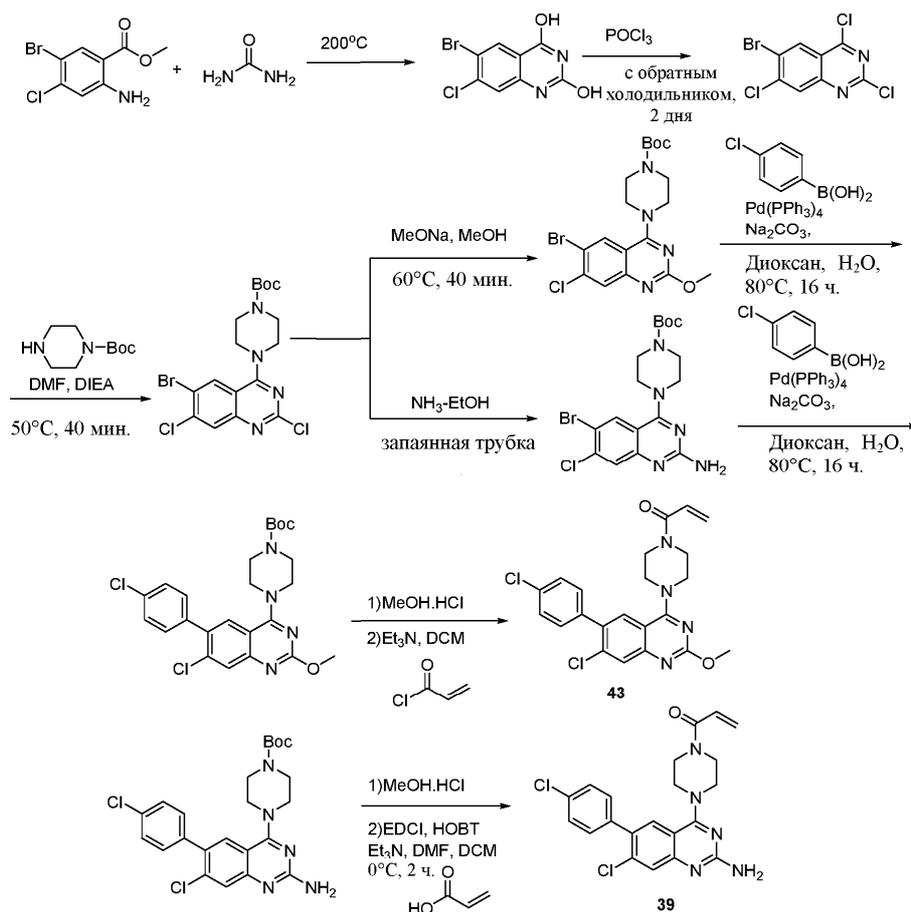
К раствору 4-хлор-5-(2-хлорфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (120 мг, 0,45 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (254 мг, 1,36 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли DIEA (293 мг, 2,27 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением необходимого продукта (120 мг, 64% выход).

1-(4-(5-(2-Хлорфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Титульное соединение получали из трет-бутил-4-(5-(2-хлорфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата в две стадии в соответствии с процедурой, описанной в примере 1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,5 (s, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,3 (s, 2H), 6,5 (m, 1H), 6,3 (m, 1H), 5,7 (m, 1H), 3,4 (m, 8H). ESI-MS масса/заряд: 368,3 [M+H]⁺.

Пример 10. Синтез 1-(4-(2-амино-7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (39) и 1-(4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)-2-метоксихиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (43)



Соединения 39 и 43 получали в соответствии со способом F, как описано ниже.

6-Бром-7-хлорхиназолин-2,4-диол.

Смесь метил-2-амино-5-бром-4-хлорбензоата (3,0 г, 11,34 ммоль) и мочевины (1,36 г, 22,68 ммоль, 2 экв.) перемешивали при 200°C в течение 3 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ, растирали в порошок с этилацетатом и высушивали с получением необходимого продукта (2,39 г) в виде твердого вещества коричневого цвета.

6-Бром-2,4,7-трихлорхиназолин.

Смесь 6-бром-7-хлорхиназолин-2,4-диола (1,1 г, 6,79 ммоль) в 30 мл POCl_3 перемешивали с обрат-

ным холодильником в течение 2 дней. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и концентрировали ее *in vacuo* с удалением POCl_3 . Остаток выливали в раствор Et_3N (13,7 г, 20 экв.) в 30 мл DCM при 0°C. Смесь разделяли между этилацетатом и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (5-10% этилацетат/петролейный эфир) с получением необходимого продукта (474 мг) в виде твердого вещества желтого цвета.

трет-Бутил-4-(6-бром-2,7-дихлорхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (123 мг, 0,66 ммоль) в DMF (10 мл) при КТ добавляли DIEA (94 мг, 0,72 ммоль) с последующим добавлением 6-бром-2,4,7-трихлорхиназолина (206 мг, 0,66 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 50°C в течение 40 мин. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и разделяли ее между водой и этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (5% этилацетат/петролейный эфир) с получением необходимого продукта (222 мг) в виде твердого вещества желтого цвета. ESI-MS масса/заряд: 463,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

трет-Бутил-4-(6-бром-7-хлор-2-метоксихиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору NaOMe (26 мг, 0,476 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли трет-бутил-4-(6-бром-2,7-дихлорхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (110 мг, 0,238 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 40 мин. Смесь гасили водой (1,0 мл), а затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (10-20% этилацетат/петролейный эфир) с получением необходимого продукта (55 мг) в виде твердого вещества желтого цвета. ESI-MS масса/заряд: 459,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

трет-Бутил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)-2-метоксихиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-4-(6-бром-7-хлор-2-метоксихиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (85 мг, 0,19 ммоль), (4-хлорфенил)бороновой кислоты (35 мг, 0,22 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (22 мг, 0,019 ммоль), Na_2CO_3 (60 мг, 0,56 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и концентрировали ее *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (10-20% этилацетат/петролейный эфир) с последующей препаративной TLC с получением необходимого продукта (100 мг) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS масса/заряд: 489,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-(4-(7-Хлор-6-(4-хлорфенил)-2-метоксихиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

трет-Бутил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)-2-метоксихиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,20 ммоль) растворяли в 20 мл 20% метанольного раствора HCl. Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, а затем концентрировали *in vacuo* с получением твердой соли желтого цвета (90 мг).

Вышеуказанное твердое вещество желтого цвета (90 мг, 0,21 ммоль) растворяли в 30 мл DCM с помощью Et_3N (129 мг, 1,27 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C, а затем по каплям добавляли к раствору акрилоилхлорида (23 мг, 0,25 ммоль) в DCM (2 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Смесь выливали в H_2O (100 мл), насыщ. NaHCO_3 (50 мл) и солевой раствор (50 мл), а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC с последующей препаративной HPLC с получением необходимого продукта (8 мг) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS масса/заряд: 443,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

трет-Бутил-4-(2-амино-6-бром-7-хлорхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-4-(6-бром-2,7-дихлорхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата в насыщ. NH_3 -EtOH (4 мл) в запаянной трубке перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и концентрировали ее *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (20-30% этилацетат/петролейный эфир) с получением необходимого продукта (70 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

трет-Бутил-4-(2-амино-7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-4-(2-амино-6-бром-7-хлорхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (70 мг, 0,16 ммоль), (4-хлорфенил)бороновой кислоты (29 мг, 0,19 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (18 мг, 0,019 ммоль) и Na_2CO_3 (50 мг, 0,48 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ, а затем концентрировали ее *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (10-20% этилацетат/петролейный эфир) с последующей препаративной TLC с получением необходимого продукта (70 мг) в виде твердого вещества красного цвета. ESI-MS масса/заряд: 474,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-(4-(2-Амино-7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

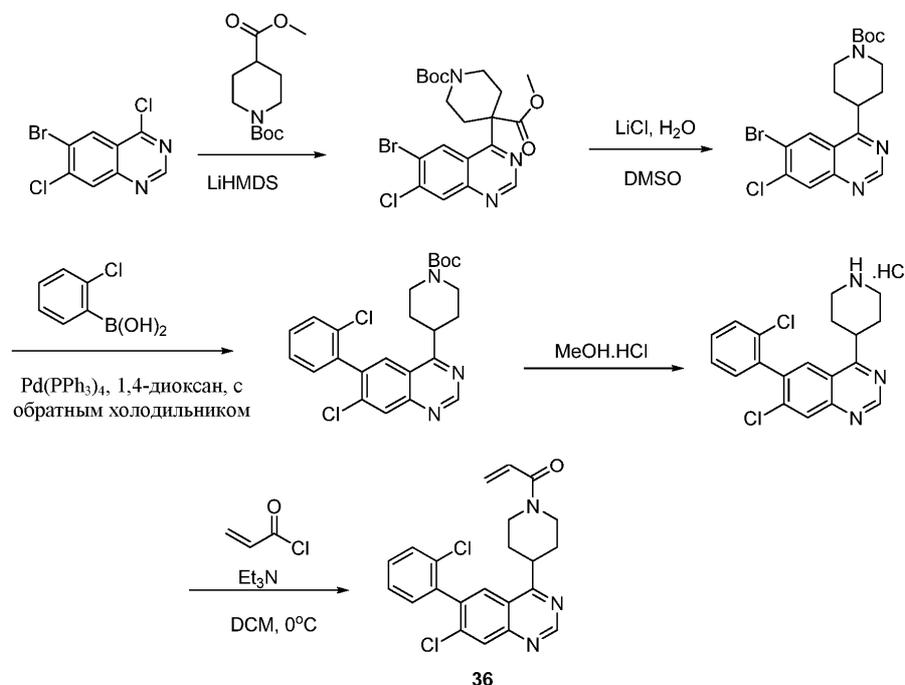
трет-Бутил-4-(2-амино-7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (70 мг, 0,15 ммоль) растворяли в 20% метанольном растворе HCl (20 мл) и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч.

Смесь концентрировали с получением необходимого продукта (70 мг) в виде твердой соли желтого цвета.

К смеси полученного выше твердого вещества желтого цвета (70 мг, 0,21 ммоль), акриловой кисло-

ты (18 мг, 0,25 ммоль), EDCI (73 мг, 0,381 ммоль) и НОВТ (52 мг, 0,381 ммоль) в 10 мл DMF при 0°C по каплям добавляли раствор Et₃N (120 мг, 1,2 ммоль) в DCM (2 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и при КТ в течение 1,5 ч. Смесь выливали в воду (100 мл), насыщ. NaHCO₃ (50 мл) и солевой раствор (50 мл), а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением необходимого продукта (5 мг) в виде твердого вещества серого цвета. ESI-MS масса/заряд: 428,3 [M+H]⁺.

Пример 11. Синтез 1-(4-(7-хлор-6-(2-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (36)



36

Соединение 36 получали в соответствии со способом К, как описано ниже.

1-трет-Бутил-4-метил-4-(6-бром-7-хлорхиназолин-4-ил)пиперидин-1,4-дикарбоксилат.

К перемешанному раствору трет-бутилметилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (3,3 г, 13,5 ммоль) в безводном THF (30 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли LiHMDS (15 мл, 15 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. К данной смеси добавляли раствор 6-бром-4,7-дихлорхиназолина (748 мг, 2,7 ммоль) в THF (5 мл) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь гасили ледяной водой и разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (1-10% этилацетат/петролейный эфир) с получением необходимого продукта (580 мг, 37% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

трет-Бутил-4-(6-бром-7-хлорхиназолин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору 1-трет-бутил-4-метил-4-(6-бром-7-хлорхиназолин-4-ил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (483 мг, 1,2 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли LiCl (103 мг, 2,4 ммоль) и воду (65 мг, 3,6 ммоль) и смесь цвета ржавчины перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры и разделяли ее между водой и этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (1-20% этилацетат/петролейный эфир) с получением необходимого продукта (170 мг, 33% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

трет-Бутил-4-(7-хлор-6-(2-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

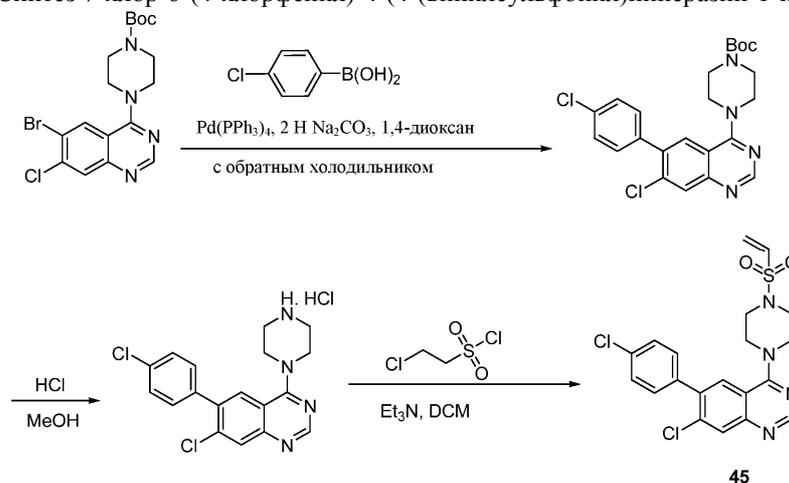
Смесь трет-бутил-4-(6-бром-7-хлорхиназолин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (230 мг, 0,59 ммоль), 2-хлорфенилбороновой кислоты (138 мг, 0,88 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (69 мг, 0,06 ммоль) и Na₂CO₃ (188 мг, 1,06 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере аргона перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры и разделяли ее между водой и этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (1-20% этилацетат/петролейный эфир) с получением необходимого продукта (160 мг, 65% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

1-(4-(7-Хлор-6-(2-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (45).

Титульное соединение получали из трет-бутил-4-(7-хлор-6-(2-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата в соответствии с процедурой, описанной на стадиях 5 и 6 в примере 1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,28 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,53-7,68 (m, 2H), 6,82-6,88 (m, 1H), 6,10 (dd, $J=2,5, 16,8$ Гц, 1H), 5,68 (dd, $J=2,3, 10,3$ Гц, 1H), 4,55 (d, $J=12,2$ Гц, 1H), 4,09-4,16 (m, 2H), 3,32 (t, $J=12,2$ Гц, 1H), 2,89 (t, $J=12,1$ Гц, 1H), 1,72-1,93 (m, 4H). ESI-MS масса/заряд: 410,35 [M-H] $^-$.

Пример 12. Синтез 7-хлор-6-(4-хлорфенил)-4-(4-(винилсульфонил)пиперазин-1-ил)хиназолина (45)



45

Соединение 45 получали в соответствии с общими процедурами способа А, как описано ниже. трет-Бутил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Титульное соединение получали из трет-бутил-4-(6-бром-7-хлорхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата и 4-хлорфенилбороновой кислоты в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 в примере 2.

трет-Бутил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

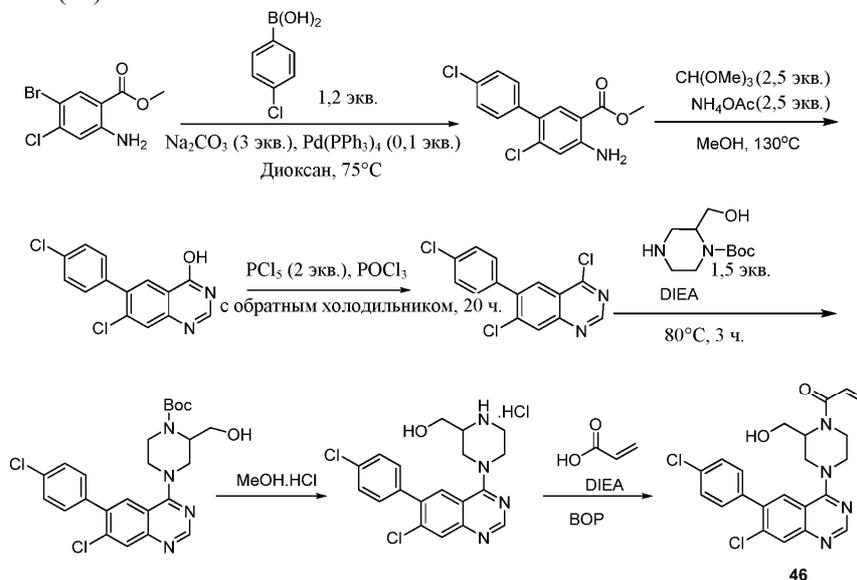
Раствор трет-бутил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 1,09 ммоль) в HCl/MeOH (10 мл, 28,6 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта.

7-Хлор-6-(4-хлорфенил)-4-(4-(винилсульфонил)пиперазин-1-ил)хиназолин.

Полученный выше неочищенный продукт растворяли с помощью DCM (15 мл) и охлаждали до 0°C. К данной смеси добавляли 2-хлорэтансульфонилхлорид (213,2 мг, 1,31 ммоль) и Et₃N (1,5 мл, 10,9 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Смесь гасили ледяной водой и разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с получением необходимого продукта (3 мг, 0,6% выход).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 8,78 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,42 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,46 (dd, $J=10, 16,8$ Гц, 1H), 6,31 (d, $J=16,8$ Гц, 1H), 6,11 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,91 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 3,35 (t, $J=4,8$ Гц, 4H). ESI-MS масса/заряд: 449,25 [M+H] $^+$.

Пример 13. Синтез 1-(4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (46)



46

Соединение 46 получали в соответствии с общими процедурами способа А, как описано ниже.

4,7-Дихлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин.

Титульное соединение получали из 2-амино-5-бром-4-хлорбензоата в соответствии с процедурой, описанной на стадиях 1, 2 и 3 в примере 1.

трет-Бутил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат.

Полученный выше неочищенный 4,7-дихлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин (200 мг, 0,464 ммоль) добавляли к смеси трет-бутил-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (210 мг, 0,968 ммоль) и DIEA (418 мг, 3,24 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) при комнатной температуре и полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры, а затем концентрировали ее *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 30:1) с получением необходимого продукта (110 мг, 35% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ESI-MS масса/заряд: 498,9 [M+H]⁺.

(4-(7-Хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-ил)метанолгидрохлорид.

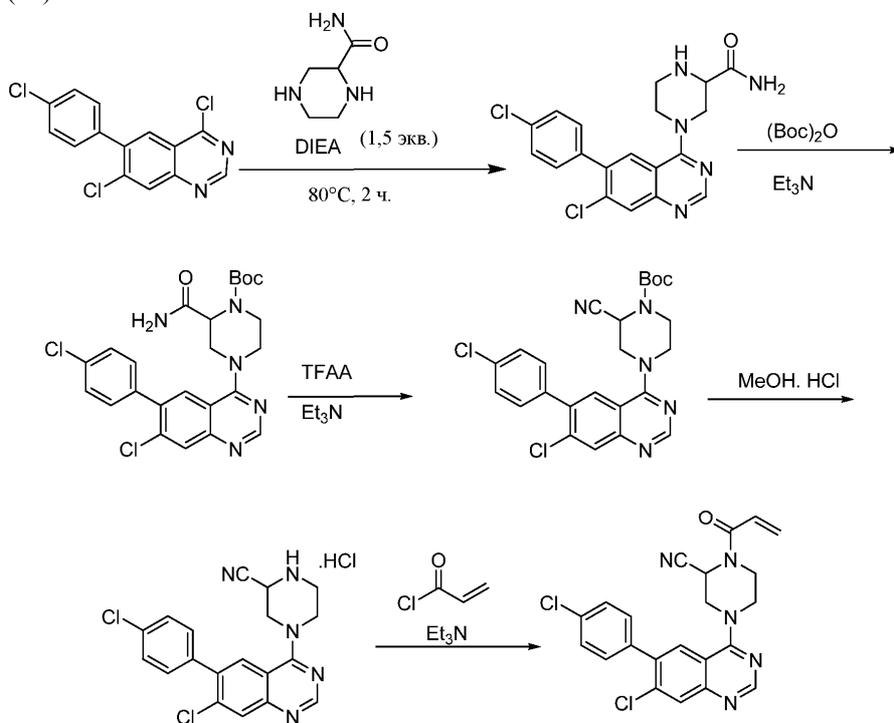
Смесь 4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (110 мг, 0,225 ммоль) и HCl в MeOH (10 мл, 28,6 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (106 мг) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

1-(4-(7-Хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К перемешанному раствору полученного выше твердого вещества желтого цвета (106 мг, 0,225 ммоль) в DMF (5 мл) при комнатной температуре добавляли акриловую кислоту (19 мг, 0,27 ммоль), BOP (149 мг, 0,338 ммоль) и DIEA (203 мг, 1,58 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (50 мл), а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 20:1) с получением необходимого продукта (20 мг, 20% выход, 2 стадии) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,7 (s, 1H), 8,2 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,5 (m, 4H), 6,8 (dd, J=10,4, 16,4 Гц, 1H), 6,1 (d, J=17 Гц, 1H), 5,7 (dd, J=2,4, 10,4 Гц, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 3,6 (m, 3H), 2,5 (s, 2H). ESI-MS масса/заряд: 443,30 [M+H]⁺.

Пример 14. Синтез 1-акрилоил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбонитрила (47)



47

Соединение 47 получали в соответствии с общими процедурами способа А, как описано ниже.

4-(7-Хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбоксаимид.

Неочищенный 4,7-дихлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин (310 мг, 1 ммоль) добавляли к смеси пиперазин-2-карбоксаида (249 мг, 1,5 ммоль) и DIEA (645 мг, 5 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) при комнатной температуре и полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч.

Обеспечивали охлаждения смеси до комнатной температуры, а затем концентрировали ее *in vacuo*.

Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS масса/заряд: 402,3 [M+H]⁺.

трет-Бутил-2-карбамоил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору полученного выше неочищенного продукта 4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамида в DCM (20 мл) при комнатной температуре добавляли Et₃N (152 мг, 1,5 ммоль) и ди-трет-бутилдикarbonат (262 мг, 1,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 30:1) с получением необходимого продукта (60 мг, 12% выход) в виде твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: 502,4 [M+H]⁺.

трет-Бутил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)-2-цианопиперазин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-2-карбамоил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 0,12 ммоль) и Et₃N (48 мг, 0,48 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C добавляли TFAA (50 мг, 0,24 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч.

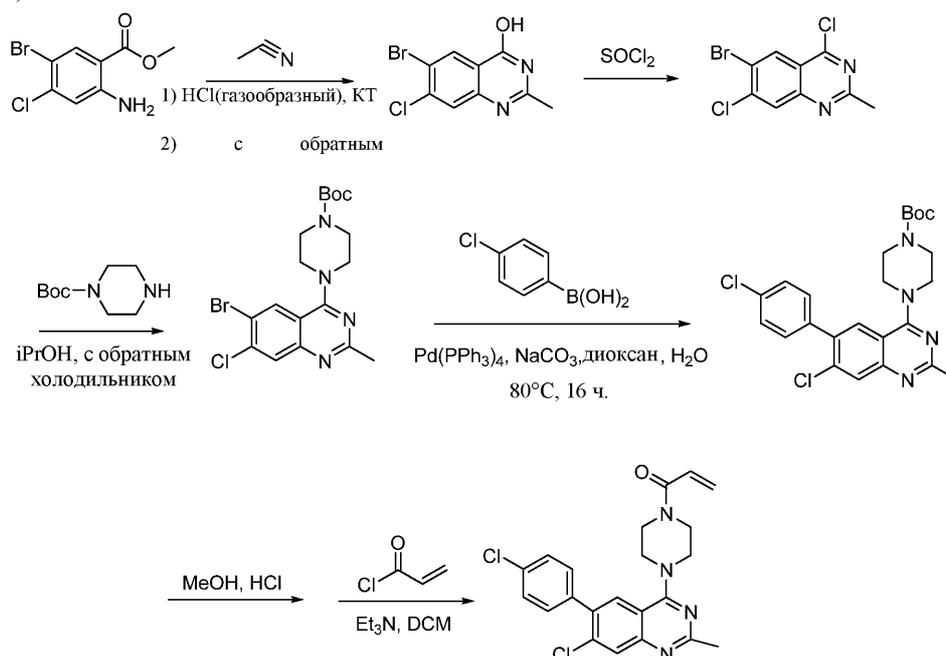
Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃, а затем экстрагировали DCM. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 50:1) с получением необходимого продукта (50 мг, 86% выход) в виде твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: 484,4 [M+H]⁺.

1-Акрилоил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбонитрил.

Титульное соединение получали из трет-бутил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)-2-цианопиперазин-1-карбоксилата в соответствии с процедурой, описанной на стадиях 5 и 6 в примере 1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,7 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,0 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,5 (m, 4H), 6,8 (dd, J=10,4, 16,8 Гц, 1H), 6,3 (dd, J=1,6, 16,8 Гц, 1H), 5,8 (dd, J=1,6, 10,4 Гц, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,3 (m, 3H), 3,6 (m, 2H), 3,4 (s, 1H). ESI-MS масса/заряд: 438,25 [M+H]⁺.

Пример 15. Синтез 1-(4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)-2-метилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (50)



Соединение 50 получали в соответствии с общими процедурами способа М, как описано ниже.

6-Бром-7-хлор-2-метилхиназолин-4-ол.

К раствору метил-2-амино-5-бром-4-хлорбензоата (1,0 г, 3,781 ммоль) в MeCN (35 мл) при КТ добавляли беспрерывно сухой гидрохлорид в течение 20 мин. Полученную в результате смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 2 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и выливали ее в насыщенный раствор NaHCO₃. Твердое вещество белого цвета фильтровали и фильтрат экстрагировали этилацетатом. Отфильтрованный осадок и органический слой объединяли и высушивали над Na₂SO₄, концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (1,62 г) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS масса/заряд: 273,3 [M+H]⁺.

6-Бром-4,7-дихлор-2-метилхиназолин.

Смесь 6-бром-7-хлор-2-метилхиназолин-4-ола (500 мг, 1,828 ммоль) в 30 мл SOCl₂ перемешивали с обратным холодильником в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и концентрировали ее *in vacuo*. Остаток очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния (5-10% этилацетат/петролейный эфир) с получением необходимого продукта (180 мг, 34% выход) в виде твердого веще-

ства желтого цвета.

трет-Бутил-4-(6-бром-7-хлор-2-метилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

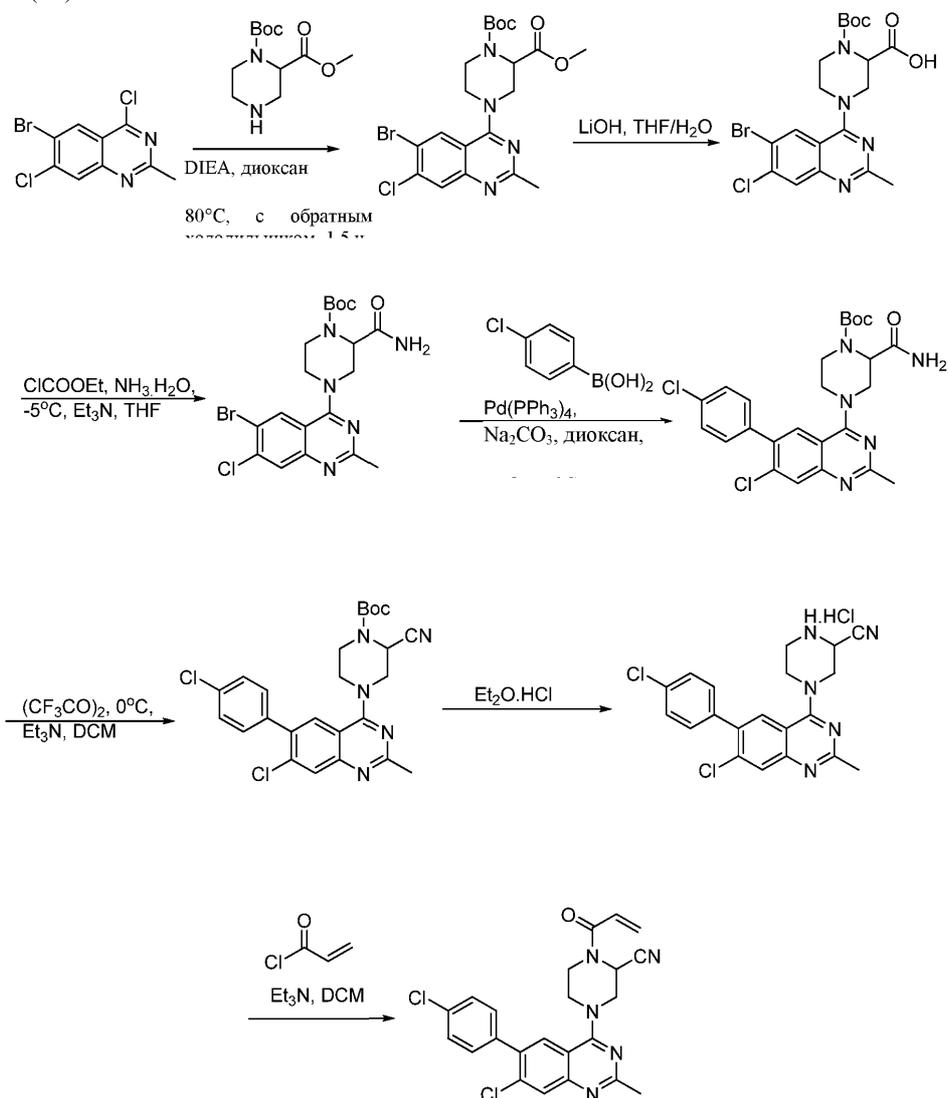
К раствору трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (76 мг, 0,410 ммоль) в *i*-PrOH (10 мл) при КТ добавляли 6-бром-4,7-дихлор-2-метилхиназолин (60 мг, 0,205 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 40 мин. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и разделяли ее между водой и этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным NaHCO_3 и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (5% этилацетат/петролейный эфир) с получением необходимого продукта (53 мг, 59% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

1-(4-(7-Хлор-6-(4-хлорфенил)-2-метилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Титульное соединение получали из трет-бутил-4-(6-бром-7-хлор-2-метилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата в три стадии в соответствии с процедурой, описанной в примере 2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,92 (s, 2H), 7,59 (m, 4H), 6,84-6,77 (dd, $J=10,4, 16,8$ Гц, 1H), 6,17-6,36 (m, 1H), 5,74-5,71 (m, 1H), 3,85-3,72 (m, 8H), 2,54 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд: 428,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 16. Синтез 1-акрилоил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)-2-метилхиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбонитрила (56)



Соединение 56 получали в соответствии с общими процедурами способа М, как описано ниже.

1-трет-Бутил-2-метил-4-(6-бром-7-хлор-2-метилхиназолин-4-ил)пиперазин-1,2-дикарбоксилат.

К раствору 6-бром-4,7-дихлор-2-метилхиназолина (435 мг, 1,49 ммоль) и 1-трет-бутил-2-метилпиперазин-1,2-дикарбоксилата (437 мг, 1,79 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли DIEA (769 мг, 5,96 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и разделяли ее между водой и этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (5-50% этилацетат/петролейный эфир) с получением необходимого продукта (224 мг, 30% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

4-(6-Бром-7-хлор-2-метилхиназолин-4-ил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновая кислота.

К раствору 1-трет-бутил-2-метил-4-(6-бром-7-хлор-2-метилхиназолин-4-ил)пиперазин-1,2-дикарбоксилата (224 мг, 0,448 ммоль) в THF (15 мл) и H₂O (5 мл) добавляли LiOH·H₂O (114 мг, 2,690 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь разводили с помощью H₂O, подкисляли HCl для доведения pH до 4, а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта (211 мг, 97% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

трет-Бутил-4-(6-бром-7-хлор-2-метилхиназолин-4-ил)-2-карбамоилпиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 4-(6-бром-7-хлор-2-метилхиназолин-4-ил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (221 мг, 0,435 ммоль) и Et₃N (176 мг, 1,738 ммоль) в THF (35 мл) при -5°C добавляли этилхлорформиат (51 мг, 0,465 ммоль). Смесь перемешивали при -5°C в течение 40 мин и добавляли NH₃·H₂O (30%, 507 мг, 4,346 ммоль). Полученную в результате смесь продолжали перемешивать в течение 5 мин при 0°C. Смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (3% метанол/дихлорметан) с получением необходимого продукта (179 мг, 85% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ESI-MS масса/заряд: 484,3 [M+H]⁺.

трет-Бутил-2-карбамоил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)-2-метилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-4-(6-бром-7-хлор-2-метилхиназолин-4-ил)-2-карбамоилпиперазин-1-карбоксилата (179 мг, 0,371 ммоль), (4-хлорфенил)бороновой кислоты (67 мг, 0,426 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (51 мг, 0,0445 ммоль) и Na₂CO₃ (118 мг, 1,113 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) перемешивали при 85°C в течение 16 ч в атмосфере аргона. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и концентрировали ее *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (3% метанол/дихлорметан) с получением необходимого продукта (181 мг, 95% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ESI-MS масса/заряд: 517,4 [M+H]⁺.

трет-Бутил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)-2-метилхиназолин-4-ил)-2-цианопиперазин-1-карбоксилат.

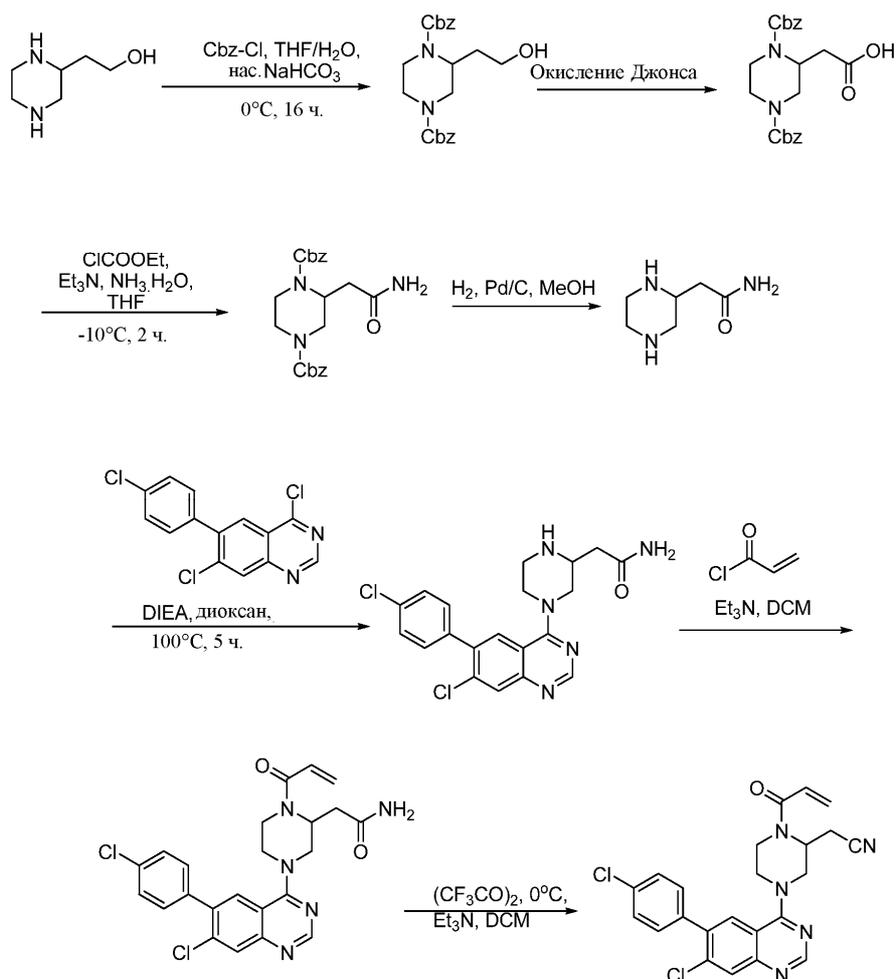
К раствору трет-бутил-2-карбамоил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)-2-метилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,194 ммоль) и Et₃N (78 мг, 0,775 ммоль) в DCM (30 мл) при 0°C добавляли TFAA (162 мг, 0,776 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃, а затем экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 2:1) с получением необходимого продукта (58 мг, 60% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ESI-MS масса/заряд: 499,4 [M+H]⁺.

1-Акрилоил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)-2-метилхиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбонитрил.

трет-Бутил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)-2-метилхиназолин-4-ил)-2-цианопиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,194 ммоль) растворяли в 20 мл 20% раствора HCl/Et₂O. Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, а затем концентрировали *in vacuo* с получением твердой соли (44 мг, 87% выход). Вышеуказанное твердое вещество (44 мг, 0,101 ммоль) растворяли в 25 мл DCM с Et₃N (51 мг, 0,505 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C, а затем добавляли раствор акрилоилхлорида (10 мг, 0,111 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 40 мин. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным NaHCO₃ и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния (петролейный эфир/этилацетат = 2:1) с получением необходимого продукта (24 мг, 52% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,01 (d, J=6,4 Гц, 2H), 7,63 (q, J=8,4, 20,4 Гц, 4H), 6,90 (dd, J=10,4, 16,4 Гц, 1H), 6,30 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 3,36 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд: 453,3 [M+H]⁺.

Пример 17. Синтез 1-(4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (62)



Соединение 70 получали в соответствии с общими процедурами способа А, как описано ниже.

Дибензил-2-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат.

К раствору 2-(пиперазин-2-ил)этанола (2,0 г, 15,4 ммоль) в THF (48 мл), H₂O (32 мл) и насыщенного NaHCO₃ (32 мл) при 0°C по каплям добавляли Cbz-Cl (5,5 г, 32,3 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и при КТ в течение 16 ч. Смесь разводили солевым раствором, экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (25%-50% этилацетат/петролейный эфир) с получением необходимого продукта (1,454 г, 23% выход) в виде бесцветного масла. ESI-MS масса/заряд: 399,4 [M+H]⁺.

2-(1,4-бис((Бензилокси)карбонил)пиперазин-2-ил)уксусная кислота.

К раствору дибензил-2-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата (515 мг, 1,294 ммоль) в ацетоне (30 мл) по каплям добавляли реагент Джонса (1,48 мл, 3,88 ммоль, 2,6М) при 0°C, который перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь гасили с помощью i-PrOH (2 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта (545 мг) в виде бесцветного масла. ESI-MS масса/заряд: 413,2 [M+H]⁺.

Дибензил-2-(2-амино-2-оксоэтил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат.

К раствору 2-(1,4-бис((бензилокси)карбонил)пиперазин-2-ил)уксусной кислоты (545 мг, 1,323 ммоль) и Et₃N (535 мг, 5,292 ммоль) в THF (20 мл) добавляли этилхлорформиат (154 мг, 1,415 ммоль) при -10°C и перемешивали при этой температуре в течение 40 мин. Затем в смесь добавляли NH₃·H₂O (1,984 г, 15,87 ммоль) при -10°C и перемешивали в течение 20 мин при -10°C. Смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (2% метанол/дихлорметан) с получением необходимого продукта (393 мг, 72% выход) в виде бесцветного масла. ESI-MS масса/заряд: 412,3[M+H]⁺.

2-(Пиперазин-2-ил)ацетамид.

Смесь дибензил-2-(2-амино-2-оксоэтил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата (385 мг, 0,937 ммоль), Pd/C (10%, 40 мг) и MeOH (30 мл) перемешивали при 40°C в течение 2,5 ч в атмосфере H₂ (1 атм). Смесь фильтровали через целит и концентрировали с получением неочищенного продукта (188 мг) в виде бес-

цветного масла.

2-(4-(7-Хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетамид.

Смесь 4,7-дихлор-6-(4-хлорфенил)хиназолина (313 мг, 1,315 ммоль), 2-(пиперазин-2-ил)ацетамида (188 мг, 1,315 ммоль), DIEA (848 мг, 6,575 ммоль) и 1,4-диоксана (30 мл) перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и концентрировали ее *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (5-20% метанол/дихлорметан) с получением необходимого продукта (78 мг, 14% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ESI-MS масса/заряд: 417,3 [M+H]⁺.

2-(1-Акрилоил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетамид.

В смесь 2-(4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетамида (78 мг, 0,1875 ммоль), Et₃N (76 мг, 0,750 ммоль) и дихлорметана (30 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (21 мг, 0,225 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 40 мин. Смесь гасили насыщенным NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (2,5-4% метанол в дихлорметане) с получением необходимого продукта (32 мг, 36% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

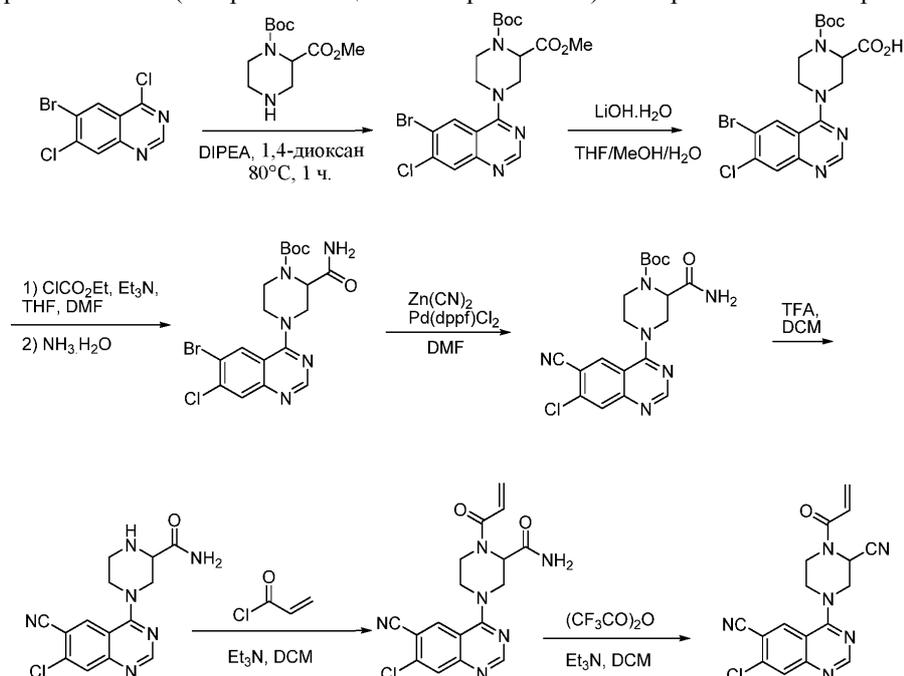
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,74 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50-7,42 (dd, J=8,8, 14,4 Гц, 1H), 6,79-6,24 (m, 3H), 5,83 (m, 1H), 5,36-5,14 (m, 2H), 4,72-4,49 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,99-3,49 (m, 3H), 3,07-2,44 (m, 3H). ESI-MS масса/заряд: 470,2 [M+H]⁺.

2-(1-Акрилоил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил.

К раствору 2-(1-акрилоил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетамида (25 мг, 0,0533 ммоль) и Et₃N (27 мг, 0,267 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли TFAA (46 мг, 0,214 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃, а затем экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (2,5% метанол в дихлорметане) с получением необходимого продукта (21 мг, 87% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,67 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,70 (s, 4H), 6,88 (m, 1H), 6,20 (d, J=10,0 Гц, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,30 (m, 4H), 3,75 (m, 2H), 2,99 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд: 453,3 [M+H]⁺.

Пример 19. Синтез 4-(4-акрилоил-3-цианопиперазин-1-ил)-7-хлорхиназолин-6-карбонитрила (53)



Соединение 53 получали в соответствии с общими процедурами способа В, как описано ниже.

1-трет-Бутил-2-метил-4-(6-бром-7-хлорхиназолин-4-ил)пиперазин-1,2-дикарбоксилат.

Смесь 6-бром-4,7-дихлорхиназолина (300 мг, 1,08 ммоль), трет-бутилметилпиперазин-1,2-дикарбоксилата (395 мг, 1,62 ммоль), DIEA (836 мг, 6,48 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ, гасили ее насыщенным раствором NaHCO₃, а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-

хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир = 1:5) с получением необходимого продукта (367 мг, 70% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-(6-бром-7-хлорхиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбоновая кислота.

К раствору 1-трет-бутил-2-метил-4-(6-бром-7-хлорхиназолин-4-ил)пиперазин-1,2-дикарбоксилата (100 мг, 0,206 ммоль) в THF (2 мл), MeOH (2 мл) и воде (2 мл) добавляли LiOH·H₂O (165 мг, 4,12 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь промывали 20% этилацетатом/петролейным эфиром. Водный слой подкисляли водным HCl (1н.) для доведения pH до 5 и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением необходимого продукта (65 мг, 67% выход).

трет-Бутил-4-(6-бром-7-хлорхиназолин-4-ил)-2-карбамоилпиперазин-1-карбоксилат.

К смеси 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(6-бром-7-хлорхиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (65 мг, 0,14 ммоль), Et₃N (0,11 мл, 0,77 ммоль) в THF (4 мл) и DMF (2 мл) при 0°C добавляли этилхлорформат (83 мг, 0,77 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и добавляли NH₃·H₂O (1 мл, 15Н). Затем смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение еще 1 ч. Ее гасили насыщенным раствором NaHCO₃, а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением неочищенного продукта (77 мг) в виде твердого вещества желтого цвета. ESI-MS масса/заряд: 471,4 [M+H]⁺.

трет-Бутил-2-карбамоил-4-(7-хлор-6-цианохиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-4-(6-бром-7-хлорхиназолин-4-ил)-2-карбамоилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0,43 ммоль), PdCl₂(dppf) (31 мг, 0,043 ммоль), Zn(CN)₂ (80 мг, 0,68 ммоль) и DMF (20 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 5 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры и разделяли ее между этилацетатом и водой. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (1-2% метанол/дихлорметан) с получением необходимого продукта (140 мг, 79% выход) в виде твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: 417,3 [M+H]⁺.

4-(7-Хлор-6-цианохиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамид.

В раствор трет-бутил-2-карбамоил-4-(7-хлор-6-цианохиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (140 мг, 0,34 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при КТ добавляли TFA (2 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь концентрировали in vacuo с получением неочищенного продукта (100 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

1-Акрилоил-4-(7-хлор-6-цианохиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамид.

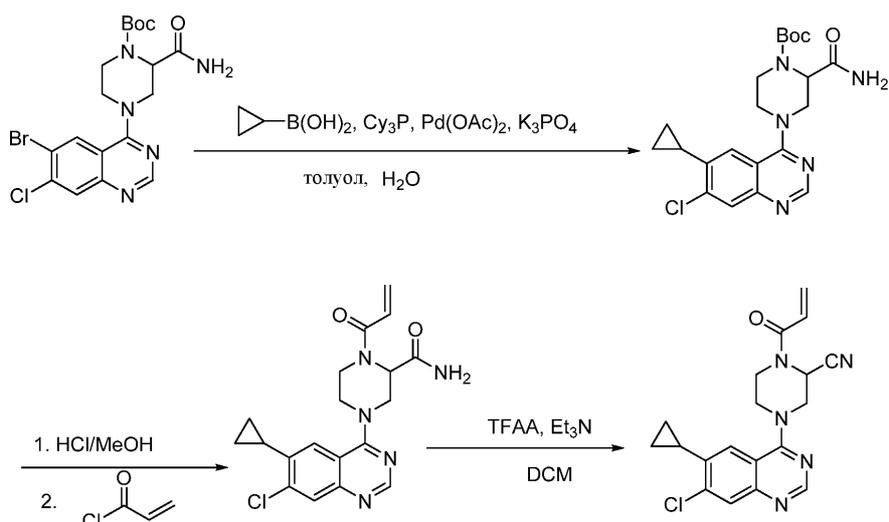
В смесь 4-(7-хлор-6-цианохиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамид (100 мг, 0,32 ммоль), Et₃N (96 мг, 0,96 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли акрилоилхлорид (35 мг, 0,384 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 0,5 ч, выливали в воду, а затем экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (1-2% метанол/дихлорметан) с получением необходимого продукта (50 мг, 43% выход) в виде твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: 371,3 [M+H]⁺.

4-(4-Акрилоил-3-цианопиперазин-1-ил)-7-хлорхиназолин-6-карбонитрил.

В смесь 1-акрилоил-4-(7-хлор-6-цианохиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамид (50 мг, 0,14 ммоль) и Et₃N (82 мг, 0,81 ммоль) в DCM (10 мл) при КТ добавляли трифторуксусный ангидрид (117,6 мг, 0,56 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 0,5 ч и выливали в воду, а затем экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (1-3% метанол/дихлорметан) с получением необходимого продукта (15 мг, 32% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,79 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,92-6,85 (m, 1H), 6,32-6,28 (m, 1H), 5,91-5,88 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,73-4,70 (d, J = 14 Гц, 1H), 4,46-4,43 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,25-4,22 (d, J=12,8 Гц, 1H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,59-3,56 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд: 353,2 [M+H]⁺.

Пример 20. Синтез 1-акрилоил-4-(7-хлор-6-циклопропилхиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбонитрила (55)



Соединение 55 получали в соответствии с общими процедурами способа В, как описано ниже.

трет-Бутил-2-карбамоил-4-(7-хлор-6-циклопропилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-4-(6-бром-7-хлорхиназолин-4-ил)-2-карбамоилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0,414 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (44 мг, 0,51 ммоль), $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ (270 мг, 1,272 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (18 мг, 0,08 ммоль) и трициклогексилфосфина (22 мг, 0,08 ммоль) в толуоле (10 мл) и воде (1 мл) перемешивали с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 16 ч. Растворитель удаляли, а остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 50:1) с получением необходимого продукта (100 мг, 56% выход) в виде твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: 432,4 $[M+H]^+$.

Акрилоил-4-(7-хлор-6-циклопропилхиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамида.

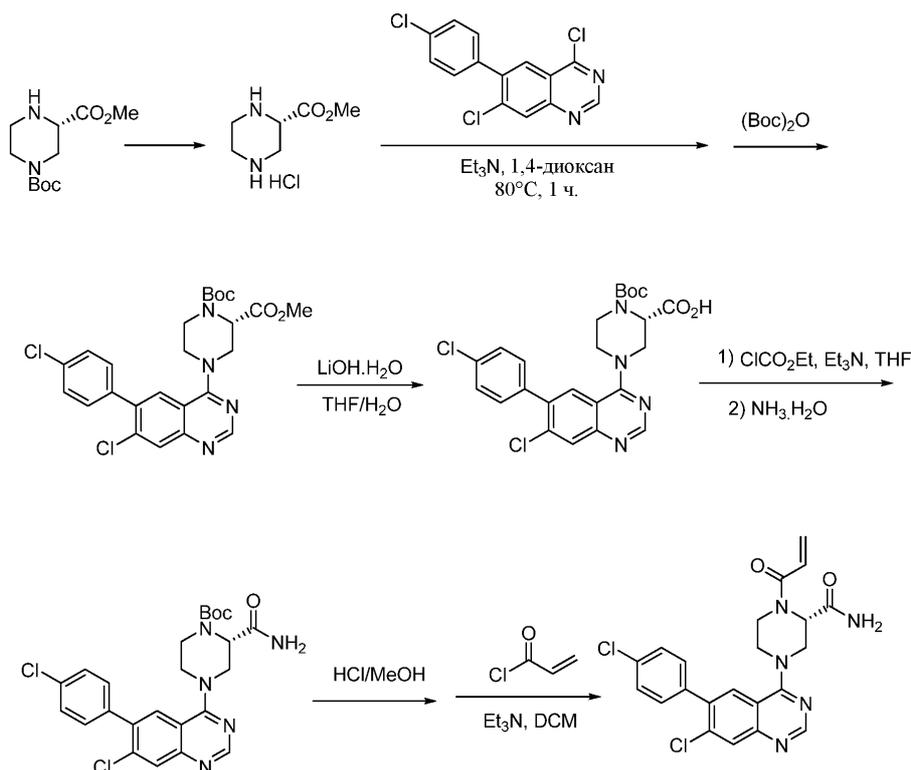
Титульное соединение получали из трет-бутил-2-карбамоил-4-(7-хлор-6-циклопропилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата в две стадии согласно процедуре, описанной в примере 1.

Акрилоил-4-(7-хлор-6-циклопропилхиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамида.

К раствору 1-акрилоил-4-(7-хлор-6-циклопропилхиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамида (17 мг, 0,044 ммоль) и Et_3N (18 мг, 0,176 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли TFAA (18 мг, 0,088 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$, а затем экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 50:1) с получением необходимого продукта (10 мг, 62% выход) в виде твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 8,8 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 6,6 (dd, $J=10,0, 16,4$ Гц, 1H), 6,5 (d, $J=16,4$ Гц, 1H), 6,0 (dd, $J=2,0, 10,4$ Гц, 1H), 6,0-5,9 (m, 1H), 4,4 (dd, $J=2, 13,2$ Гц, 1H), 4,3-4,1 (m, 2H), 3,9-3,8 (m, 1H), 3,3-3,1 (m, 2H), 2,4-2,3 (m, 1H), 1,2-1,1 (m, 2H), 1,0-0,9 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд: 368,3 $[M+H]^+$.

Пример 21. Синтез (S)-1-акрилоил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамида (54)



Соединение 54 получали в соответствии с общими процедурами способа А, как описано ниже.

(S)-Метилпиперазин-2-карбоксилата гидрохлорид.

Смесь (S)-трет-бутилметилпиперазин-1,3-дикарбоксилата (366 мг, 1,5 ммоль) и HCl в MeOH (20 мл, 2,9 М) перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (270 мг) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

(S)-1-трет-Бутил-2-метил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1,2-дикарбоксилат.

Смесь полученного выше неочищенного (S)-метилпиперазин-2-карбоксилата гидрохлорида, 4,7-дихлор-6-(4-хлорфенил)хиназолина (310 мг, 1 ммоль), DIEA (1,29 г, 10 ммоль) и 1,4-диоксана (20 мл) перемешивали в течение 1 ч при 80°C. Затем смесь охлаждали до КТ и добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (327 мг, 1,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч и гасили насыщенным раствором NaHCO₃, а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорэтан = 1:50) с получением необходимого продукта (300 мг, 58% выход, 2 стадии) в виде твердого масла. ESI-MS масса/заряд: 517,5 [M+H]⁺.

(S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбоновая кислота.

К раствору (S)-1-трет-бутил-2-метил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1,2-дикарбоксилата (300 мг, 0,58 ммоль) в смеси тетрагидрофурана и воды (20 мл) 1:1 при КТ добавляли LiOH·H₂O (49 мг, 1,16 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем подкисляли водным HCl (1н.) для доведения pH до 3-5. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (230 мг), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

(S)-трет-Бутил-2-карбамоил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

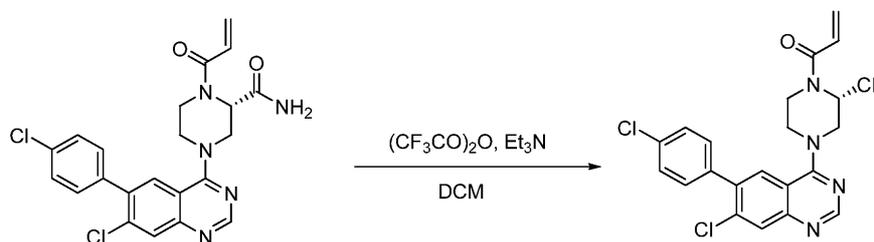
К смеси (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (230 мг, 0,46 ммоль), Et₃N (139 мг, 1,37 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли этилхлорформиат (148 мг, 1,37 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем добавляли гидроксид аммония (1 мл, 15 Н) и продолжали перемешивать в течение еще 1 ч при КТ. Смесь экстрагировали этилацетатом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 50:1) с получением необходимого продукта (150 мг, 65% выход) в виде твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: 502,4 [M+H]⁺.

(S)-1-Акрилоил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамид.

Титульное соединение получали из (S)-трет-бутил-2-карбамоил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата в 2 стадии в соответствии с процедурой, описанной в примере 1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,7 (s, 1H), 8,3 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,8-7,5 (m, 5H), 7,4-7,2 (m, 1H), 6,9-6,6 (m, 1H), 6,2 (d, $J=2,4, 17,6$ Гц, 1H), 5,8-5,7 (m, 1H), 5,0-4,8 (m, 1H), 4,7 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,2-4,0 (m, 2H), 3,9-3,8 (m, 1H), 3,7-3,5 (m, 1H), 3,5-3,4 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд: 456,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 22. Синтез (S)-1-акрилоил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбонитрила (59)



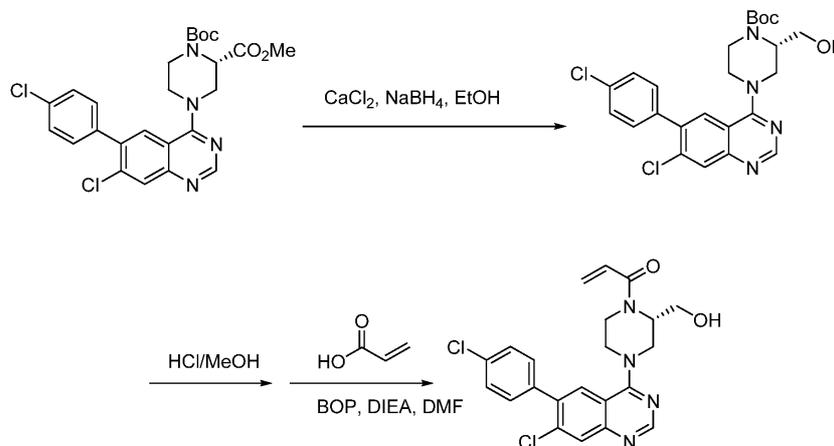
Соединение 59 получали в соответствии с общими процедурами способа А, как описано ниже.

(S)-1-Акрилоил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбонитрил.

К раствору (S)-1-акрилоил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамиды (23 мг, 0,05 ммоль) и Et_3N (20 мг, 0,2 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли трифторуксусный ангидрид (21 мг, 0,1 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 , а затем экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 50:1) с получением необходимого продукта (15 мг, 68% выход) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,7 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,5 (m, 4H), 6,8 (dd, $J=10,4, 16,4$ Гц, 1H), 6,3 (dd, $J=2,0, 17,2$ Гц, 1H), 5,8 (dd, $J=2,0, 10,8$ Гц, 1H), 5,7 (m, 1H), 4,6 (d, $J=14,0$ Гц, 3H), 4,3 (m, 2H), 3,6 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд: 438,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 23. Синтез (S)-1-(4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (63)



Соединение 63 получали в соответствии с общими процедурами способа А, как описано ниже.

(S)-трет-Бутил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат.

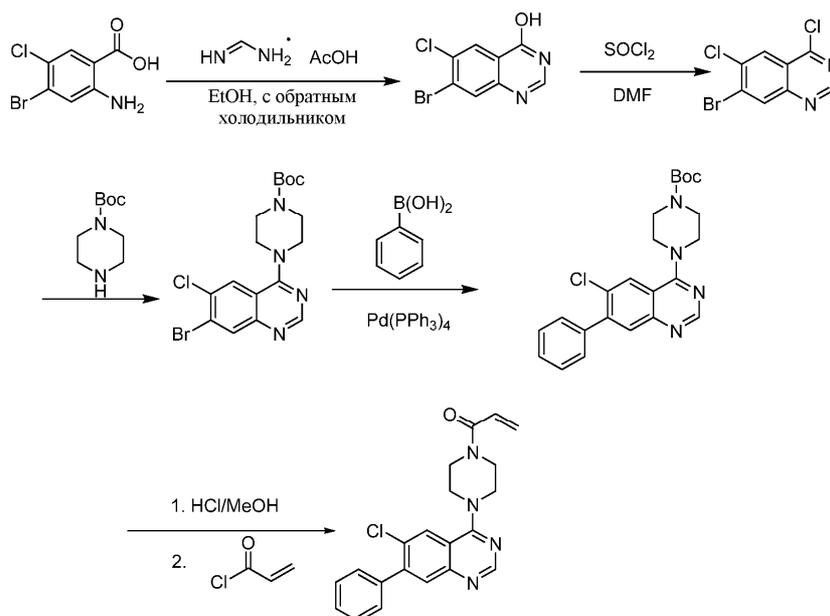
К раствору (S)-1-трет-бутил-2-метил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1,2-дикарбоксилата (200 мг, 0,387 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли CaCl_2 (215 мг, 1,933 ммоль) и NaBH_4 (74 мг, 1,933 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь фильтровали и промывали этилаолом. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 50:1) с получением необходимого продукта (80 мг, 42% выход) в виде твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: 489,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-((S)-4-(7-Хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Титульное соединение получали из (S)-трет-бутил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата в две стадии в соответствии с процедурой, описанной в примере 13.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,7 (s, 1H), 8,3-8,1 (m, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,7-7,5 (m, 4H), 6,8 (dd, $J=10,4, 16,4$ Гц, 1H), 6,1 (d, $J=16$ Гц, 1H), 5,8 (dd, $J=2, 10,4$ Гц, 1H), 5,1-4,9 (m, 1H), 4,3-4,1 (m, 4H), 4,2 (m, 2H), 3,7-3,5 (m, 4H). ESI-MS масса/заряд: 443,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 24. Синтез 1-(4-(6-хлор-7-фенилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (67)



Соединение 67 получали в соответствии с общими процедурами способа В, как описано ниже.

7-Бром-6-хлорхиназолин-4-ол.

К раствору 2-амино-4-бром-5-хлорбензойной кислоты (500 мг, 2 ммоль) в EtOH (20 мл) при КТ добавляли формидина ацетат (620 мг, 6 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и смесью этилацетата/петролейного эфира = 1:2. Твердое вещество высушивали *in vacuo* с получением продукта (520 мг, 100% выход), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS масса/заряд: 259,0 [M+H]⁺.

7-Бром-4,6-дихлорхиназолин.

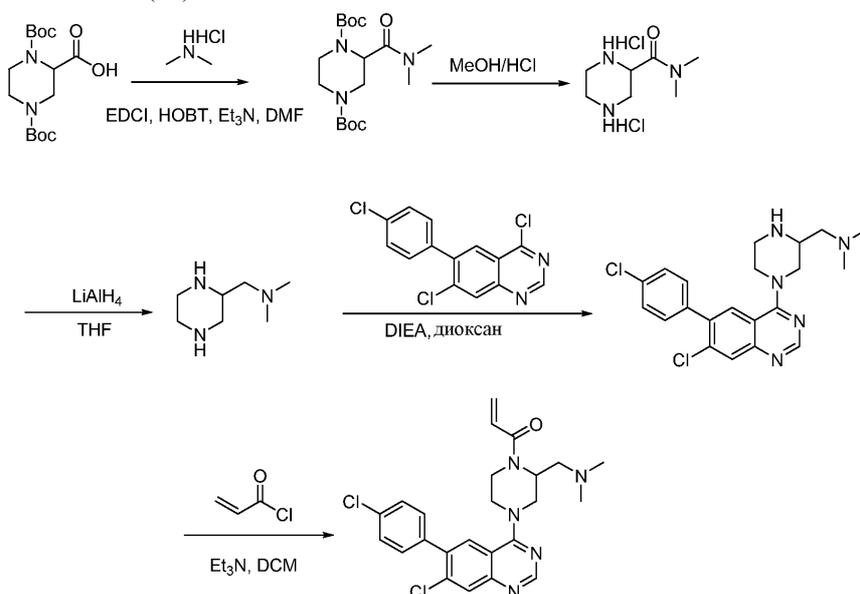
К раствору 7-бром-6-хлорхиназолин-4-ола (520 мг, 2 ммоль) в тионилхлориде (15 мл) добавляли одну каплю DMF. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*, остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

1-(4-(6-Хлор-7-фенилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Титульное соединение получали из 7-бром-4,6-дихлорхиназолина в четыре стадии в соответствии с процедурой, описанной в примере 2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ: 8,7 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,6-7,4 (m, 5H), 6,85 (dd, J = 10,8, 16,8 Гц, 1H), 6,2 (d, J=16,8 Гц, 1H), 5,75 (d, J=10 Гц, 1H), 3,9-3,7 (m, 8H). ESI-MS масса/заряд: 379,3 [M+H]⁺.

Пример 25. Синтез 1-(4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)-2-((диметиламино)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (60)



Соединение 60 получали в соответствии с общими процедурами способа А, как описано ниже.

ди-трет-Бутил-2-(диметилкарбамоил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат.

В смесь 1,4-бис(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (5 г, 15,13 ммоль), диметиламингидрохлорида (1,3 г, 15,13 ммоль), EDCI (4,3 г, 22,7 ммоль), HOBT (3,1 г, 22,7 ммоль) и DMF (100 мл) при 0°C добавляли Et₃N (4,6 г, 45,39 ммоль). Затем смесь нагревали до КТ и продолжали перемешивать в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали этилацетатом, объединенный органический слой промывали раствором NaHCO₃, соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток промывали петролейным эфиром с получением необходимого продукта (3,64 г, 67% выход).

N,N-Диметилпиперазин-2-карбоксамида дигидрохлорид.

Смесь полученного выше неочищенного ди-трет-бутил-2-(диметилкарбамоил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата, HCl в MeOH (50 мл, 2,9M) перемешивали при КТ в течение 1 ч, выпаривали растворитель с получением неочищенного продукта (2,4 г).

N,N-Диметил-1-(пиперазин-2-ил)метанамин.

В смесь полученного выше неочищенного N,N-диметилпиперазин-2-карбоксамида дигидрохлорида (2,4 г, 10,43 ммоль) и THF (50 мл) при -40°C медленно добавляли LiAlH₄ (1,6 г, 41,73 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч и охлаждали до КТ. Ее гасили 10H₂O-Na₂SO₄ и фильтровали, а также промывали этилацетатом. Фильтрат высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo с получением необходимого продукта (693 мг, 47% выход).

1-(4-(7-Хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-ил)-N,N-диметилметанамин.

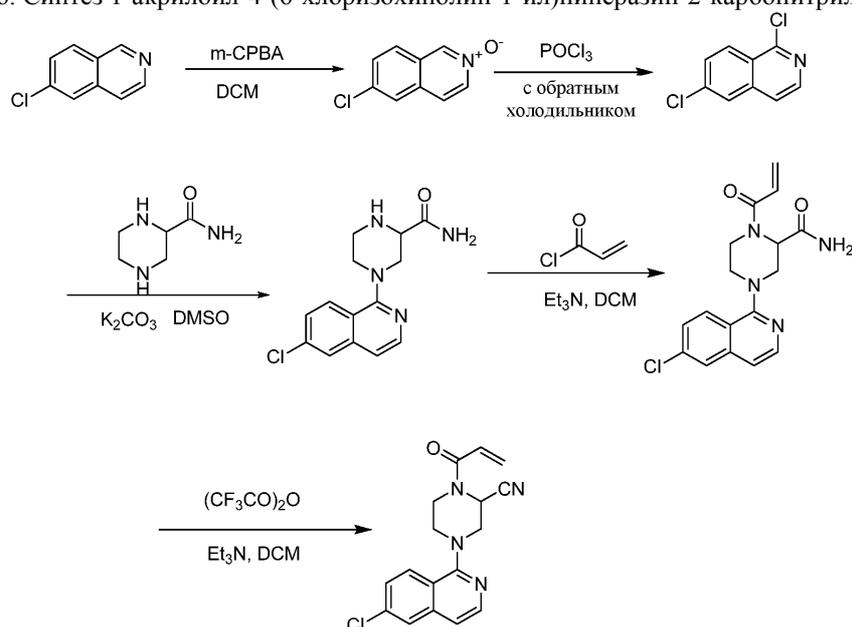
Смесь N,N-диметил-1-(пиперазин-2-ил)метанамина (200 мг, 0,68 ммоль), 4,7-дихлор-6-(4-хлорфенил)хиназолина (111 мг, 0,77 ммоль), DIEA (397 мг, 3,08 ммоль) и диоксана (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 30 мин. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ, ее гасили насыщенным раствором NaHCO₃, а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорэтан = 1:20) с получением необходимого продукта (78 мг, 30% выход). ESI-MS масса/заряд: 416,3 [M+H]⁺.

1-(4-(7-Хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)-2-((диметиламино)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

В смесь 1-(4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-ил)-N,N-диметилметанамина (78 мг, 0,19 ммоль), Et₃N (58 мг, 0,57 ммоль) и дихлорметана (15 мл) при 0°C добавляли акрилоилхлорид (20 мг, 0,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин и гасили водой, экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали водой и соевым раствором, безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 30:1) с получением необходимого продукта (32 мг, 36% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,70 (s, 1H), 8,57-8,56 (bs, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,61-7,53 (m, 4H), 6,83-6,80 (m, 1H), 6,17-6,13 (m, 1H), 5,75-5,72 (m, 1H), 4,76-4,74 (m, 0,5H), 4,70-4,57 (m, 1H), 4,36-3,29 (m, 2H), 4,11-4,08 (m, 0,5H), 3,46 (m, 1H), 3,27-3,11 (m, 2H), 2,93-2,84 (m, 1H), 1,99-1,94 (m, 1H), 1,87 (s, 6H). ESI-MS масса/заряд: 470,4 [M+H]⁺.

Пример 26. Синтез 1-акрилоил-4-(6-хлоризохинолин-1-ил)пиперазин-2-карбонитрила (61)



Соединение 61 получали в соответствии с общими процедурами способа D, как описано ниже.

6-Хлоризохиолин-2-оксид.

К перемешанному раствору 6-хлоризохиолина (1,0 г, 6,1 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при КТ добавляли 3-хлорбензоперокси кислоту (1,57 г, 9,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Осадок отфильтровывали и промывали дихлорметаном, фильтрат дважды промывали раствором NaHCO_3 . Органический слой высушивали с помощью Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта (1,05 г, 96% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS масса/заряд: 180,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1,6-Дихлоризохиолин.

Смесь 6-хлоризохиолин-2-оксида (1,0 г, 5,58 ммоль) и POCl_3 (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

4-(6-Хлоризохиолин-1-ил)пиперазин-2-карбоксамид.

К перемешанному раствору 1,6-дихлоризохиолина (500 мг, 2,56 ммоль) в DMSO (5 мл) при КТ добавляли пиперазин-2-карбоксамид (425,6 мг, 2,56 ммоль) и K_2CO_3 (1,05 г, 7,68 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом и промывали соевым раствором. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир = 1:5) с получением необходимого продукта (80 мг, 12% выход). ESI-MS масса/заряд: 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Акрилоил-4-(6-хлоризохиолин-1-ил)пиперазин-2-карбоксамид.

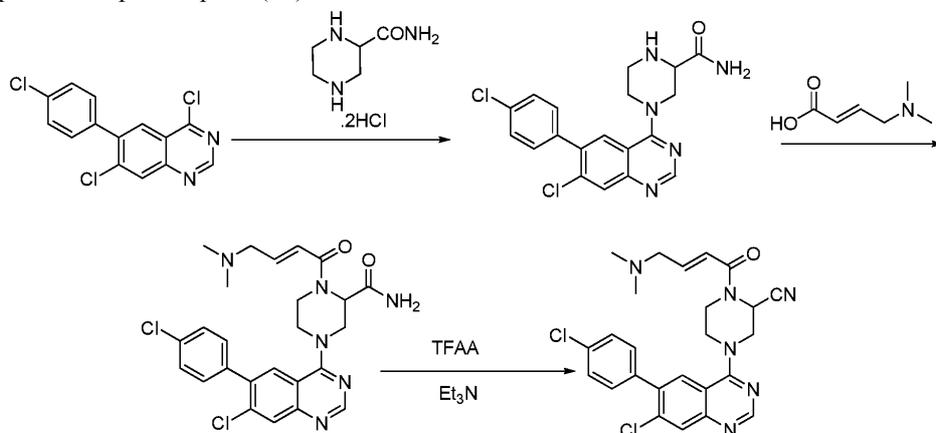
К смеси 4-(6-хлоризохиолин-1-ил)пиперазин-2-карбоксамид (50 мг, 0,172 ммоль), триэтиламина (52,1 мг, 0,51 ммоль) в дихлорметане (20 мл) по каплям добавляли акрилоилхлорид (15,6 мг, 0,172 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, выливали в воду и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 100:1) с получением необходимого продукта (45 мг, 76,3% выход). ESI-MS масса/заряд: 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Акрилоил-4-(6-хлоризохиолин-1-ил)пиперазин-2-карбонитрил.

К смеси 1-акрилоил-4-(6-хлоризохиолин-1-ил)пиперазин-2-карбоксамид (40 мг, 0,116 ммоль), триэтиламина (46,8 мг, 0,46 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли трифторуксусный ангидрид (50 мг, 0,233 ммоль). Реакционную смесь нагревали до КТ в течение 1 ч, выливали в воду и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 100:1) с получением необходимого продукта (20 мг, 53% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,25 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 6,96 (dd, $J=10,5, 16,9$ Гц, 1H), 6,32 (dd, $J=1,7, 16,7$ Гц, 1H), 5,90 (dd, $J=1,7, 16,7$ Гц, 1H), 5,79 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,97 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд: 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 27. Синтез (E)-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)-1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперазин-2-карбонитрила (66)



Соединение 66 получали в соответствии с общими процедурами способа А, как описано ниже.

4-(7-Хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамид.

Смесь 4,7-дихлор-6-(4-хлорфенил)хиназолина (769 мг, 2,48 ммоль), пиперазин-2-карбоксамид дигидрохлорида (498 мг, 2,48 ммоль), DIPEA (3,2 г, 24,8 ммоль) и 1,4-диоксана (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ, ее гасили насыщенным раствором NaHCO_3 ,

а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорэтан = 1:20) с получением необходимого продукта (486 мг, 48,7% выход).

(Е)-4-(7-Хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)-1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперазин-2-карбоксамид.

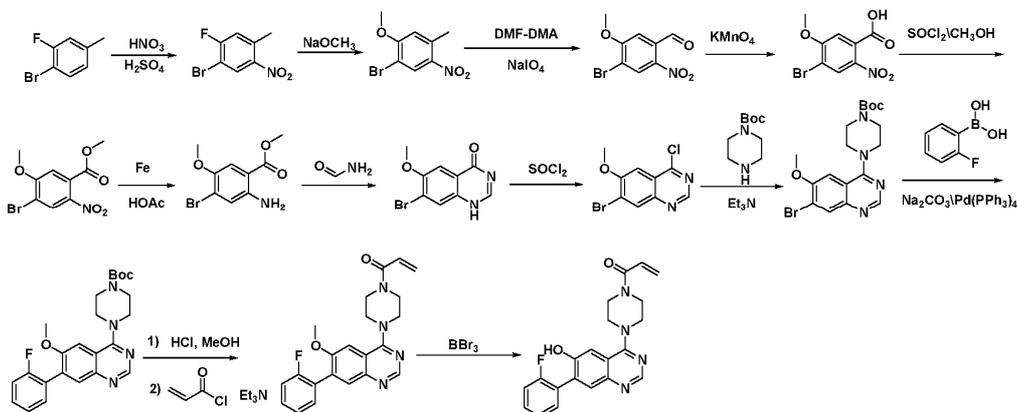
К смеси 4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамид (100 мг, 0,26 ммоль), ВОР (256,6 мг, 0,58 ммоль), (Е)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты (48 мг, 0,58 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при КТ добавляли DIEA (108,6 мг, 0,78 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин, экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорэтан = 1:10) с получением необходимого продукта (50 мг, 39% выход). ESI-MS масса/заряд: 513,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(Е)-4-(7-Хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)-1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперазин-2-карбонитрил.

К раствору (Е)-4-(7-хлор-6-(4-хлорфенил)хиназолин-4-ил)-1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперазин-2-карбоксамид (50 мг, 0,10 ммоль) и Et_3N (0,05 мл, 0,40 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли TFAA (51 мг, 0,20 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 , а затем экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 20:1) с получением необходимого продукта (14 мг, 29% выход) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,76 (s, 1H), 8,08 (d, $J=16$ Гц, 2H), 7,61 (dd, $J=8, 24$ Гц, 4H), 6,78-6,72 (m, 2H), 5,67 (s, 1H), 4,62 (d, $J=14,4$ Гц, 1H), 4,36-4,26 (m, 2H), 3,63 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 3,21 (s, 2H), 3,03 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,26 (s, 1H). ESI-MS масса/заряд: 495,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 28. Синтез 1-(4-(7-(2-фторфенил)-6-гидроксихиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она



Пример 28 представляет собой иллюстративное получение в соответствии с общим способом синтеза В.

1-Бром-2-фтор-4-метил-5-нитробензол.

HNO_3 (9 мл) добавляли в раствор 1-бром-2-фтор-4-метилбензола (5,35 г, 28,30 ммоль) в H_2SO_4 (25 мл) при удержании ее при -20°C и полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (5,3 г, 80% выход).

1-Бром-2-метокси-4-метил-5-нитробензол.

Na (351 мг, 15,28 ммоль) добавляли в CH_3OH (20 мл) и полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. К смеси добавляли 1-бром-2-фтор-4-метил-5-нитробензол (3,25 г, 13,89 ммоль), а затем перемешивали при 30°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток растворяли в H_2O , экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир = 1:50) с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (3,0 г, 87,8% выход).

4-Бром-5-метокси-2-нитробензальдегид.

Смесь 1-бром-2-метокси-4-метил-5-нитробензола (3,7 г, 15,04 ммоль) и DMF-DMA (5,41 г, 45,12 ммоль) в DMF (40 мл) перемешивали при 140°C в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и

концентрировали ее *in vacuo*. Остаток растворяли в DMF (40 мл) и добавляли в раствор NaIO_4 (19,22 г, 90,24 ммоль) в DMF (120 мл) и H_2O (30 мл) при 0°C . Полученную в результате смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч, гасили с помощью H_2O , а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*, остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ацетат/петролейный эфир = 1:20) с получением продукта в виде твердого вещества грязно-белого цвета (1,52 г, 38,9% выход).

4-Бром-5-метокси-2-нитробензойная кислота.

Смесь 4-бром-5-метокси-2-нитробензойной кислоты (1,52 г, 5,84 ммоль) и KMnO_4 (5,53 г, 35,04 ммоль) в CH_3CN (40 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 2 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ, ее гасили с помощью H_2O , доводили pH до 3-4 с помощью 1N HCl, а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением продукта в виде твердого вещества грязно-белого цвета (1,24 г, 77,4% выход).

Метил-4-бром-5-метокси-2-нитробензоат.

Смесь 4-бром-5-метокси-2-нитробензойной кислоты (1,24 г, 4,52 ммоль) и SOCl_2 (5 мл) в CH_3OH (10 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем растворитель удаляли и остаток растворяли в H_2O , экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением продукта в виде твердого вещества грязно-белого цвета (1,3 г, 99% выход).

Метил-2-амино-4-бром-5-метоксибензоат.

Смесь метил-4-бром-5-метокси-2-нитробензоата (1,3 г, 4,48 ммоль) и Fe (1,25 г, 22,4 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) и H_2O (10 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и гасили ее насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир = 1:4) с получением необходимого продукта (1,1 г, 94% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

7-Бром-6-метоксихиназолин-4(1H)-он.

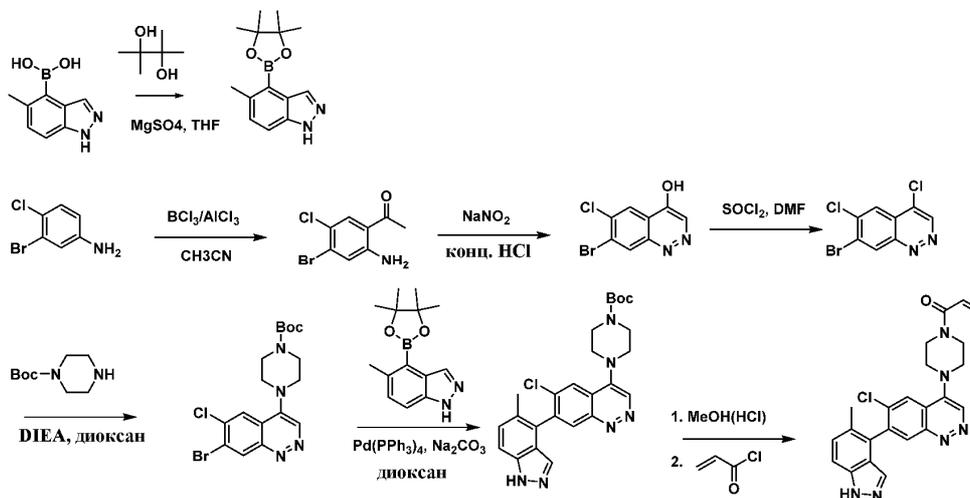
Продукт получали из метил-2-амино-4-бром-5-метоксибензоата в 6 стадий с последующей процедурой, описанной в примере 2. ESI-MS масса/заряд: 393,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-(4-(7-(2-Фторфенил)-6-гидроксихиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

BBr_3 (127 мг, 0,51 ммоль) добавляли в раствор 1-(4-(7-(2-фторфенил)-6-метоксихиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (20 мг, 0,051 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при -78°C и перемешивали при 40°C в течение 1 ч. Затем его охлаждали до -78°C , гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 , экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с получением необходимого продукта (7 мг, 36% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,44 (bs, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51-7,46 (m, 3H), 7,33-7,29 (m, 1H), 6,87 (dd, $J=10,4, 16,4$ Гц, 1H), 6,18 (dd, $J=2,0, 16,4$ Гц, 1H) 5,75 (dd, $J=2,4, 10,4$ Гц, 1H), 3,82-3,68 (m, 8H). ESI-MS масса/заряд: 379,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 29. Синтез 1-(4-(6-хлор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)циннолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она



Пример 29 представляет собой иллюстративное получение в соответствии с общим способом синтеза N.

5-Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол.

К раствору 5-метил-1H-индазол-4-ил-4-бороновой кислоты (300 мг, 1,7 ммоль) в THF (20 мл) добавляли пинаколь (249 мг, 2,1 ммоль) и $MgSO_4$ (614 мг, 5,1 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 45°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали и прополаскивали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта (330 мг, 75% выход).

1-(2-Амино-4-бром-5-хлорфенил)этанол.

К перемешанному раствору BCl_3 (51 мл, 51 ммоль) в толуоле при 0°C по каплям добавляли 3-бром-4-хлорбензоламин (10 г, 48,4 ммоль) в CH_3CN (90 мл) в течение 20 мин. К этой суспензии тремя порциями добавляли $AlCl_3$ (7,1 г, 53,2 ммоль). Смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 0°C, добавляли HCl (4N, 100 мл) и полученную в результате смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 2 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и экстрагировали ее этилацетатом. Органический слой промывали 2N HCl и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 4:1) с получением необходимого продукта (1,6 г, 11% выход).

7-Бром-6-хлорциннолин-4(1H)-он.

К смеси концентрированного HCl (20 мл) и 1-(2-амино-4-бром-5-хлорфенил)этанона (1,6 г, 6,44 ммоль) при 0°C медленно добавляли нитрит натрия (466 мг, 6,76 ммоль) в воде (1 мл) (в течение 30 мин). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и выливали ее в воду. Твердое вещество собирали фильтрованием с получением необходимого продукта (1,4 г, 84% выход).

7-Бром-4,6-дихлорциннолин.

Добавляли тионилхлорид (10 мл) и DMF (3 капли) к 7-бром-6-хлорциннолин-4(1H)-ону (1,4 г, 5,4 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (1,5 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

трет-Бутил-4-(7-бром-6-хлорциннолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь 7-бром-4,6-дихлорциннолина (1,5 г, 5,4 ммоль), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (1,51 г, 8,1 ммоль), DIEA (2,1 г, 16,2 ммоль) и 1,4-диоксана (20 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ, ее выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 1:1) с получением необходимого продукта (1,8 г, 78% выход). ESI-MS масса/заряд: 429,05 $[M+H]^+$.

трет-Бутил-4-(6-хлор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)циннолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

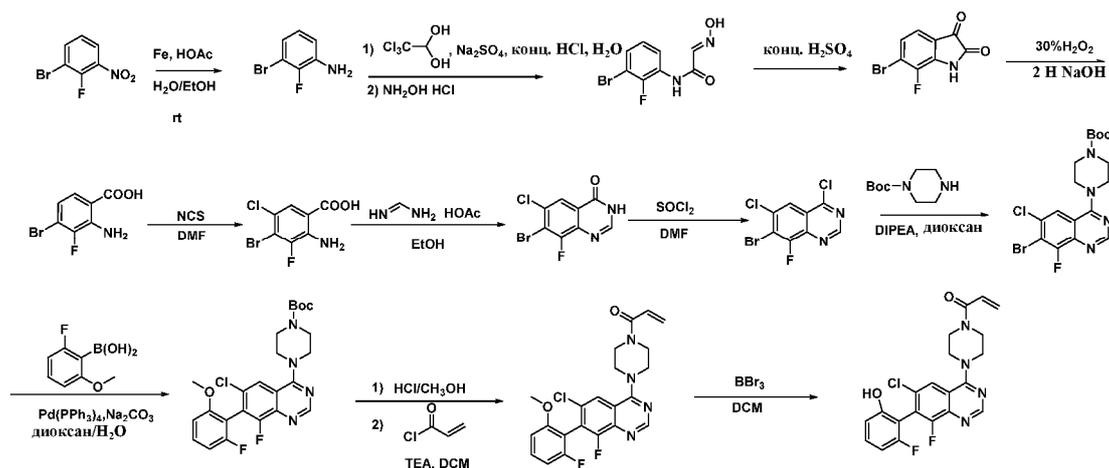
К раствору трет-бутил-4-(7-бром-6-хлорциннолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (138 мг, 0,32 ммоль) и 5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (250 мг, 0,97 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (37 мг, 0,0325 ммоль) и Na_2CO_3 (136 мг, 1,28 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 20:1) с получением необходимого продукта (140 мг, 91% выход).

1-(4-(6-Хлор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)циннолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Смесь 4-(6-хлор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)циннолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (140 мг, 0,29 ммоль) в HCl/MeOH (20 мл, 2,8N) перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток растворяли в DCM (5 мл) и Et_3N (88 мг, 0,87 ммоль). Смесь охлаждали до -60°C, медленно добавляли акрилоилхлорид (26 мг, 0,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с получением необходимого продукта (12 мг, 10% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ : 13,18 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,34 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,39 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,90 (dd, J=10,8, 16,4 Гц, 1H), 6,20 (d, J=16,4 Гц, 1H), 5,77 (d, J=10,4 Гц, 1H), 3,91-3,88 (m, 4H), 3,51 (m, 4H), 2,20 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд: 433,1 $[M+H]^+$.

Пример 30. Синтез 1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она



Пример 30 представляет собой иллюстративное получение в соответствии с общим способом синтеза О.

3-Бром-2-фторбензоламин.

К смеси 1-бром-2-фтор-3-нитробензола (13,75 г, 62,76 ммоль), HOAc (26,36 г, 439 ммоль), EtOH (150 мл) и H₂O (60 мл) при комнатной температуре по порциям добавляли железный порошок (9,14 г, 163 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем нейтрализовали с помощью раствора NaOH (5Н). Затем смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10:1) с получением необходимого продукта (7,77 г, 65% выход) в виде масла коричневого цвета.

N-(3-Бром-2-фторфенил)-2-(гидроксиимино)ацетамид.

Смесь 2,2,2-трихлорэтан-1,1-диола (8,09 г, 49,33 ммоль) и Na₂SO₄ (53 г, 370 ммоль) растворяли в воде и нагревали до 35°C. Добавляли 3-бром-2-фторбензоламин (7,77 г, 41,11 ммоль) в воде с последующим добавлением 35% водного раствора HCl (4,6 мл) и гидросиламина гидрохлорида (9,08 г, 131,6 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч с образованием осадка желтого цвета. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество собирали фильтрованием, прополаскивали водой и высушивали в воздухе с получением необходимого продукта (6,5 г, 61% выход).

6-Бром-7-фториндолин-2,3-дион.

К концентрированной серной кислоте (20 мл) добавляли N-(3-бром-2-фторфенил)-2-(гидроксиимино)ацетамид (1,82 г, 7,03 ммоль) при 60°C. Температуру повышали до 90°C и поддерживали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в лед. Осадок желтого цвета собирали фильтрованием и высушивали с получением необходимого продукта (1,41 г, 82% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,75 (s, 1H), 7,39 (dd, J=5,7, 7,9 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,2 Гц, 1H).

2-Амино-4-бром-3-фторбензойная кислота.

К раствору 6-бром-7-фториндолин-2,3-диона (1,41 г, 5,80 ммоль) в 2Н NaOH (15 мл) добавляли раствор H₂O₂ (30%, 3 мл) при 0°C и полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч смесь выливали в ледяную воду и раствор подкисляли конц. раствором HCl. Осадок собирали фильтрованием и высушивали в воздухе с получением необходимого продукта (1,2 г, 89% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

2-Амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензойная кислота.

К раствору 2-амино-4-бром-3-фторбензойной кислоты (234 мг, 1,00 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NCS (134 мг, 1 ммоль) при комнатной температуре и полученную в результате смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Смесь выливали в ледяную воду. Осадок собирали фильтрованием, прополаскивали водой и высушивали с получением необходимого продукта (209 мг, 78% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS масса/заряд: 269,8 [M+H]⁺.

7-Бром-6-хлор-8-фторхиназолин-4(3H)-он.

К раствору 2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензойной кислоты (1,07 г, 3,98 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли формамида ацетат (4,92 г, 47,76 ммоль) при комнатной температуре и полученную в результате смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры, а затем ее концентрировали *in vacuo*. Остаток разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = от 100:1 до 50:1) с получением необходимого продукта (600 мг, 55% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS масса/заряд: 278,9 [M+H]⁺.

7-Бром-4,6-дихлор-8-фторхиназолин.

Смесь 7-бром-6-хлор-8-фторхиназолин-4(3H)-она (600 мг, 2,16 ммоль), SOCl_2 (30 мл) и DMF (3 капли) перемешивали с обратным холодильником в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры, а затем ее концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (639 мг), который использовали непосредственно на следующей стадии.

трет-Бутил-4-(7-бром-6-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 7-бром-4,6-дихлор-8-фторхиназолина (639 мг, 2,16 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (1,21 г, 6,48 ммоль) и DIPEA (1,39 г, 1,8 ммоль) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры и концентрировали ее *in vacuo*. Остаток разделяли между этилацетатом и насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 100:1) с получением необходимого продукта (950 мг, 98% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ESI-MS масса/заряд: 446,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

трет-Бутил-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (45 мг, 0,1 ммоль), 2-фтор-6-метоксифенилбороновой кислоты (85 мг, 0,5 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6 мг, 0,05 ммоль) и Na_2CO_3 (53 мг, 0,5 ммоль) в 1,4-диоксане/ H_2O (8 мл/2 мл) перемешивали при 85°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры и концентрировали ее *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 100:1) с получением необходимого продукта (46 мг, 92% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ESI-MS масса/заряд: 491,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-(4-(6-Хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Смесь трет-бутил-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (136 мг, 0,277 ммоль) и HCl в MeOH (6 мл, 2,8H) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (118 мг) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Акрилоилхлорид (30 мг, 0,33 ммоль) добавляли к смеси полученного выше неочищенного 6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-4-(пиперазин-1-ил)хиназолина (118 мг, 0,277 ммоль) в Et_3N (140 мг, 1,38 ммоль) и дихлорметане (15 мл) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 , а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 80:1) с получением необходимого продукта (61 мг, 49% выход) в виде твердого вещества.

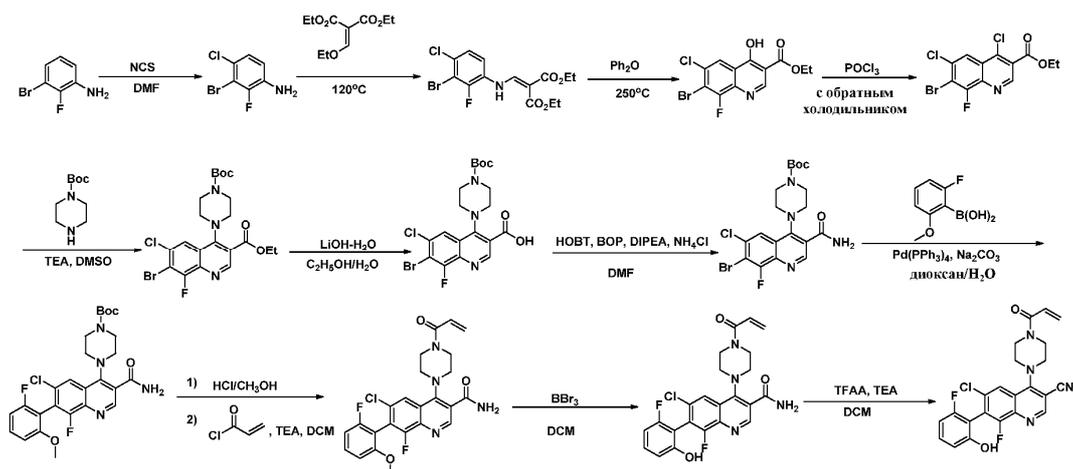
1-(4-(6-Хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К раствору 1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (61 мг, 0,137 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при -78°C в атмосфере азота добавляли BBr_3 (343 мг, 1,37 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч.

Смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 при -30°C, а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением необходимого продукта (45 мг, 76% выход) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 10,30 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 6,80-6,87 (m, 3H), 6,16-6,20 (m, 1H), 5,73-5,76 (m, 1H), 3,77-3,93 (m, 8H). ESI-MS масса/заряд: 431,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 31. Синтез 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-3-карбонитрила



Пример 31 представляет собой иллюстративное получение в соответствии с общим способом синтеза Р.

3-Бром-4-хлор-2-фторбензоламин.

К раствору 3-бром-2-фторбензоламина (1,9 г, 10 ммоль) в DMF (10 мл) при комнатной температуре добавляли NCS (1,4 г, 10,5 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 30:1) с получением необходимого продукта (1,15 г, 51% выход) в виде твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: 225,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Диэтил-2-((3-бром-4-хлор-2-фторфениламино)метил)этанодикарбоксилат.

Смесь 3-бром-4-хлор-2-фторбензоламина (2,3 г, 10,2 ммоль) и диэтил-2-(этоксиметил)этанодикарбоксилата (2,42 г, 11,22 ммоль) перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры, а затем добавляли петролейный эфир. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Осадок собирали фильтрованием и высушивали с получением необходимого продукта (2,76 г, 68,7% выход) в виде твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: 395,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этил-7-бром-6-хлор-8-фтор-4-гидроксихинолин-3-карбоксилат.

Диэтил-2-((3-бром-4-хлор-2-фторфениламино)метил)этанодикарбоксилат (2,76 г,

6,99 ммоль) суспендировали в Ph_2O (20 мл). Смесь перемешивали при 250°C в течение 2 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры, а затем добавляли 100 мл петролейного эфира. Твердое вещество белого цвета собирали фильтрованием и прополаскивали петролейным эфиром (100 мл) с получением необходимого продукта (1,85 г, 76% выход) в виде твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: 349,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этил-7-бром-4,6-дихлор-8-фторхинолин-3-карбоксилат.

Смесь этил-7-бром-6-хлор-8-фтор-4-гидроксихинолин-3-карбоксилата (1,85 г, 5,31 ммоль) и POCl_3 (10 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 4 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры и концентрировали ее *in vacuo* с получением неочищенного продукта (1,41 г).

Этил-4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-7-бром-6-хлор-8-фторхинолин-3-карбоксилат.

Смесь этил-7-бром-4,6-дихлор-8-фторхинолин-3-карбоксилата (1,41 г, 3,84 ммоль), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (1,43 г, 7,68 ммоль), Et_3N (1,55 г, 15,36 ммоль) и DMSO (20 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере аргона в течение 2 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры и выливали ее в ледяную воду. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 3:1) с получением необходимого продукта (1,96 г, 98% выход) в виде твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: 518,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-(4-(трет-Бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-7-бром-6-хлор-8-фторхинолин-3-карбоновая кислота.

К раствору этил-4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-7-бром-6-хлор-8-фторхинолин-3-карбоксилата (517 мг, 1 ммоль) в $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (16 мл/8 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (126 мг, 3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и выливали в ледяную воду. Смесь подкисляли с помощью 1н. раствора HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта (489 мг, 100% выход) в виде твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: 489,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

трет-Бутил-4-(7-бром-3-карбамоил-6-хлор-8-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К смеси 4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-7-бром-6-хлор-8-фторхинолин-3-карбоновой кислоты (290 мг, 0,59 ммоль), HOBT (121 мг, 0,89 ммоль), NH_4Cl (63 мг, 1,18 ммоль), DIPEA (306 мг, 2,37

ммоль) в DMF (16 мл) при комнатной температуре добавляли BOP (393 мг, 0,89 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 15:1) с получением необходимого продукта (160 мг, 55% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS масса/заряд: 533,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

трет-Бутил-4-(3-карбамоил-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хинолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-4-(7-бром-3-карбамоил-6-хлор-8-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,21 ммоль), 2-фтор-6-метоксифенилбороновой кислоты (174 мг, 1,025 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 мг, 0,01 ммоль) и Na_2CO_3 (109 мг, 1,02 ммоль) в 1,4-диоксане/ H_2O (12 мл/3 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры и концентрировали ее *in vacuo*. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением необходимого продукта (71 мг, 65% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

4-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хинолин-3-карбоксамид.

Смесь трет-бутил-4-(3-карбамоил-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хинолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (71 мг, 0,13 ммоль) и HCl в MeOH (8 мл, 2,8Н) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного 6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-4-(пиперазин-1-ил)хинолин-3-карбоксамид гидрохлорида.

Полученное выше неочищенное соединение растворяли в Et_3N (40 мг, 0,40 ммоль) и дихлорметане (15 мл) и охлаждали до 0°C, к смеси добавляли акрилоилхлорид (14 мг, 0,16 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 , а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением необходимого продукта (62 мг, 95% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS масса/заряд: 487,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хинолин-3-карбоксамид.

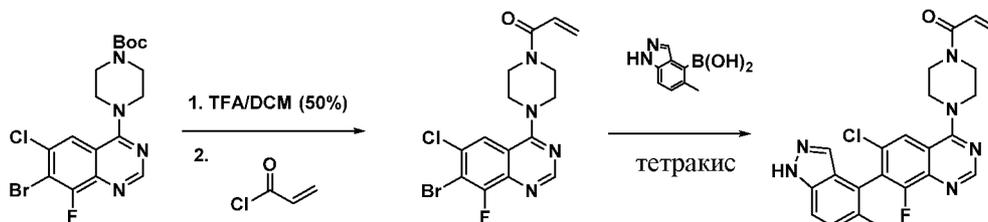
К раствору 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хинолин-3-карбоксамид (62 мг, 0,13 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при -78°C в атмосфере азота добавляли VBr_3 (317 мг, 1,27 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным NaHCO_3 при -30°C и водный раствор экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта в виде твердого вещества желтого цвета (60 мг, 100% выход).

4-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хинолин-3-карбонитрил.

В смесь 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хинолин-3-карбоксамид, TEA (64 мг, 0,635 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли TFAA (80 мг, 0,38 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, а затем выливали в насыщенный раствор NaHCO_3 . Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением необходимого продукта (15 мг, 26% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 10,33 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 0,4$, 1H), 7,35-7,41 (m, 1H), 6,81-6,94 (m, 3H), 6,17-6,22 (m, 1H), 5,74-5,77 (m, 1H), 3,85-3,89 (m, 4H), 3,73 (m, 4H). ESI-MS масса/заряд: 455,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 32. Синтез 1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она



Пример 32 представляет собой иллюстративное получение в соответствии с общим способом синтеза Q.

1-(4-(7-Бром-6-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

трет-Бутил-4-(7-бром-6-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (300 мг, 0,67 ммоль) растворяли в TFA и DCM (50% TFA, 5 мл) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в DCM и промывали насыщ. раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в DCM при 0°C, добавляли $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (262 мг, 2 ммоль) с последую-

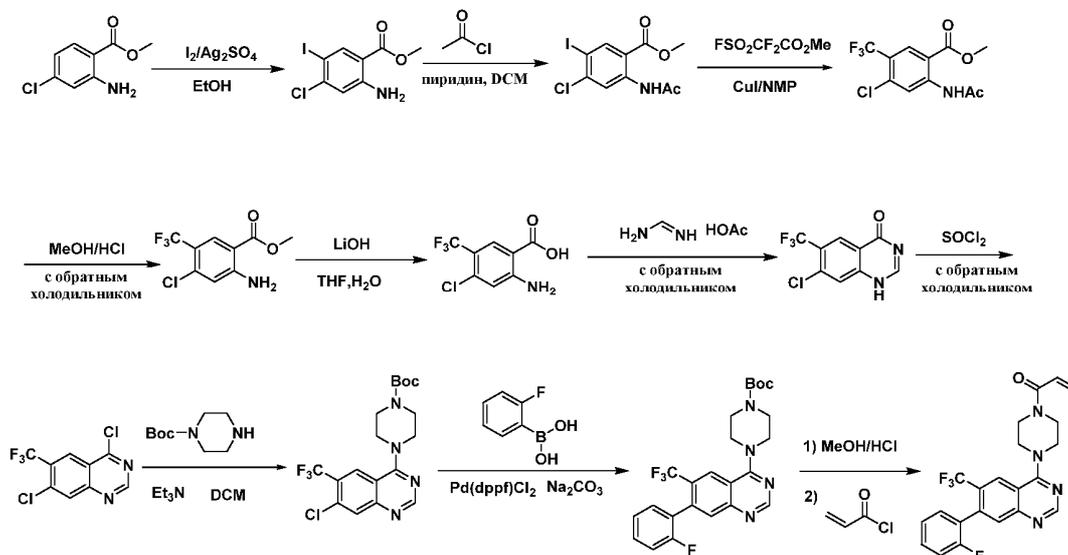
шим добавлением акрилоилхлорида (122 мг, 1,35 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством Isolera One (MeOH/DCM = 0-3%) с получением необходимого продукта (250 мг, 93% выход).

1-(4-(6-Хлор-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Смесь 1-(4-(7-бром-6-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (30 мг, 0,075 ммоль), (5-метил-1Н-индазол-4-ил)бороновой кислоты (20 мг, 0,113 ммоль) и тетракис (43 мг, 0,038 ммоль) в соразтворителе 1,4-диоксана (3 мл) и 1М Na₂CO₃ (0,5 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 15 мин. Смесь разделяли между DCM и водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством Isolera One (MeOH/DCM = 0-10%) с последующим проведением препаративной TLC (MeOH/DCM = 10%) с получением необходимого продукта (9 мг, 26,6% выход).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,86 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,62 (dd, J = 10,5, 17 Гц, 1H), 6,40 (dd, J=1,5, 17 Гц, 1H), 5,80 (dd, J=1,5, 10,5 Гц, 1H), 3,78-4,02 (m, 8H), 2,25 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд: 451,1 [M+H]⁺.

Пример 33. Синтез 1-(4-(7-(2-фторфенил)-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она



Пример 33 представляет собой иллюстративное получение в соответствии с общим способом синтеза R.

Метил-2-амино-4-хлор-5-йодбензоат.

К смеси I₂ (6,8 г, 27,0 ммоль) и Ag₂SO₄ (8,4 г, 27,0 ммоль) в EtOH (250 мл) добавляли метил-2-амино-4-хлорбензоат (5,0 г, 27,0 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 45 мин. Твердое вещество отфильтровали и промывали дихлорметаном и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток экстрагировали дихлорметаном и промывали солевым раствором. Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта (6,4 г, 76% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS масса/заряд: 311,9 [M+H]⁺.

Метил-2-ацетидамо-4-хлор-5-йодбензоат.

В смесь метил-2-амино-4-хлор-5-йодбензоата (8,4 г, 0,027 моль), пиридина (6,4 г, 0,081 моль) в дихлорметане (250 мл) при 0°C добавляли ацетилхлорид (2,5 г, 0,032 моль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь промывали солевым раствором. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир = 1:5) с получением необходимого продукта (7,6 г, 80% выход). ESI-MS масса/заряд: 353,9 [M+H]⁺.

Метил-2-амино-4-хлор-5-(трифторметил)бензоат.

К перемешанному раствору метил-2-ацетидамо-4-хлор-5-йодбензоата (2,5 г, 7,08 ммоль) и метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетата (2,72 г, 14,2 ммоль) в NMP (30 мл) при КТ добавляли CuI (0,4 г, 2,12 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь гасили водой и разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир = 1:5) с получением необходимого продукта (1,8 г, 90% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ESI-MS масса/заряд: 296,4 [M+H]⁺.

Метил-2-амино-4-хлор-5-(трифторметил)бензоат.

Смесь метил-2-амино-4-хлор-5-(трифторметил)бензоата (800 мг, 2,71 ммоль) в HCl/MeOH (2,85 моль/л, 10 мл) перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с

получением необходимого продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

2-Амино-4-хлор-5-(трифторметил)бензойная кислота.

К смеси метил-2-амино-4-хлор-5-(трифторметил)бензоата (600 мг, 2,55 ммоль) в THF (10 мл) и воде (2,5 мл) при КТ добавляли LiOH·H₂O (408 мг, 10,21 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Смесь разводили с помощью H₂O, подкисляли HCl для доведения pH до 4, а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта (500 мг, 82% выход) в виде твердого вещества.

7-Хлор-6-(трифторметил)хиназолин-4-ол.

Смесь 2-амино-4-хлор-5-(трифторметил)бензойной кислоты (500 мг, 2,09 ммоль) и формамидина ацетата (430 мг, 4,18 ммоль) в 2-этоксигэтанол (15 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением необходимого продукта (500 мг, 96% выход), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS масса/заряд: 249,3 [M+H]⁺.

4,7-Дихлор-6-(трифторметил)хиназолин.

К суспензии 7-хлор-6-(трифторметил)хиназолин-4-ола (500 мг, 0,016 моль) в SOCl₂ (20 мл) добавляли DMF (одна капля) и полученную в результате смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

трет-Бутил-4-(7-хлор-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 4,7-дихлор-6-(трифторметил)хиназолина (500 мг, 1,88 ммоль) и Et₃N (3,33 г, 33 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при КТ добавляли трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (3,07 г, 16,5 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь промывали насыщенным раствором NH₄Cl и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (50% этилацетат/петролейный эфир) с получением необходимого продукта (650 мг, 83% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ESI-MS масса/заряд: 417,0 [M+H]⁺.

трет-Бутил-4-(6-(трифторметил)-7-(2-фторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

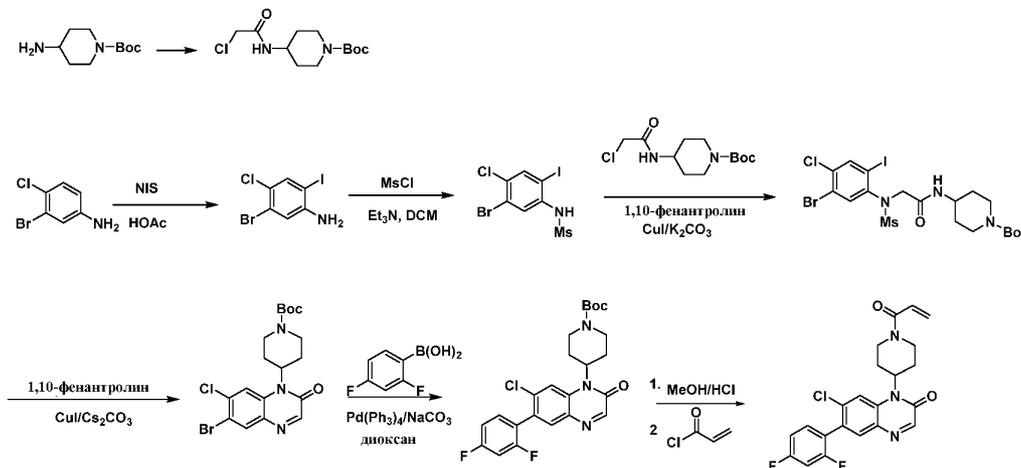
Смесь 4-(7-хлор-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0,48 ммоль), 2-фторфенилбороновой кислоты (132,6 мг, 0,96 ммоль), PdCl₂(dppf) (35 мг, 0,048 ммоль), Na₂CO₃ (254 мг, 2,4 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и концентрировали ее *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (50% этилацетат/петролейный эфир) с получением необходимого продукта (100 мг, 44% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

1-(4-(6-(Трифторметил)-7-(2-фторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Титульное соединение получали из трет-бутил-4-(6-(трифторметил)-7-(2-фторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата в соответствии с процедурой, описанной на стадиях 5 и 6 в примере 1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,74 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,87-6,80 (dd, J=11,0, 16,4 Гц, 1H), 6,21 (dd, J=2,4, 16,8 Гц, 1H), 5,77 (dd, J = 2,1, 10,0 Гц, 1H), 4,06-4,00 (m, 4H), 3,05-3,77 (m, 4H). ESI-MS масса/заряд: 431,2 [M+H]⁺.

Пример 34. Синтез 1-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-7-хлор-6-(2,4-дифторфенил)хиноксалин-2(1H)-она



Пример 34 представляет собой иллюстративное получение в соответствии с общим способом синтеза S.

трет-Бутил-4-(2-хлорацетида)пиперидин-1-карбоксилат.

К смеси трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата (5 г, 25 ммоль), Et₃N (4,5 мл, 32,3 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C по каплям добавляли 2-хлорацетилхлорид (3,4 г, 30 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до КТ и ее перемешивание продолжали до завершения превращения.

Реакционную смесь промывали водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (20-50% этилацетат/петролейный эфир) с получением необходимого продукта (4 г, 57,8% выход).

5-Бром-4-хлор-2-йодбензоламин.

В смесь 3-бром-4-хлорбензоламина (15 г, 72,6 ммоль) в HOAc (100 мл) добавляли NIS (19,6 г, 87,1 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч. Смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (5% петролейный эфир/этилацетат) с получением необходимого продукта (5,2 г, 21,6% выход).

N-(5-Бром-4-хлор-2-йодфенил)метансульфонамид.

Смесь 5-бром-4-хлор-2-йодбензоламина (5,2 г, 15,6 ммоль), Et₃N (4,7 г, 46,8 ммоль) в дихлорметане (60 мл) при 0°C по каплям добавляли метансульфонилхлорид (2,2 г, 18,8 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 10 ч. Смесь гасили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (10% петролейный эфир/этилацетат) с получением необходимого продукта (5 г, 78,1% выход).

трет-Бутил-4-(2-(N-(5-бром-4-хлор-2-йодфенил)метилсульфонамида)ацетида)пиперидин-1-карбоксилат.

Смесь 5-бром-4-хлор-2-йод-N-метансульфонилбензоламина (1,6 г, 3,9 ммоль), трет-бутил-4-(2-хлорацетида)пиперидин-1-карбоксилата (1,08 г, 3,9 ммоль), CuI (74 мг, 0,39 ммоль), 1,10-фенантролина (141 мг, 0,78 ммоль), K₂CO₃ (1,1 г, 7,58 ммоль) в диоксане (20 мл) перемешивали с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 12 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ, ее гасили водой, а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (30% петролейный эфир/этилацетат) с получением необходимого продукта (1,5 г, 59% выход).

трет-Бутил-4-(6-бром-7-хлор-2-оксохиноксалин-1(2H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

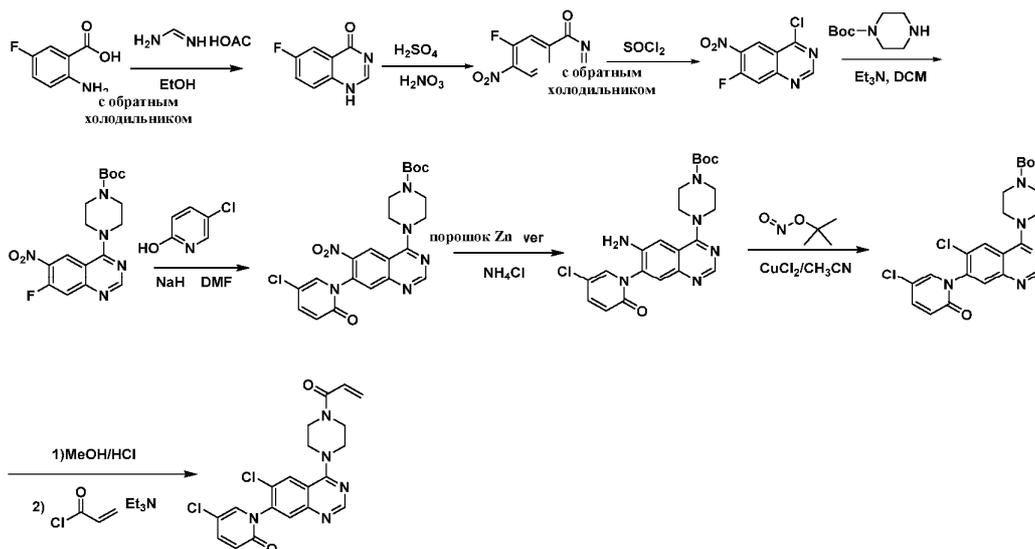
Смесь трет-бутил-4-(2-(N-(5-бром-4-хлор-2-йодфенил)метилсульфонамида)ацетида)пиперидин-1-карбоксилата (1,5 г, 2,31 ммоль), CuI (44 мг, 0,231 ммоль), 1,10-фенантролина (83 мг, 0,462 ммоль), Cs₂CO₃ (1,9 г, 5,78 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 12 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ, ее гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (30% петролейный эфир/этилацетат) с получением необходимого продукта (55 мг, 5,4% выход).

1-(1-Акрилоилпиперидин-4-ил)-7-хлор-6-(2,4-дифторфенил)хиноксалин-2(1H)-он.

Титульное соединение получали из трет-бутил-4-(6-бром-7-хлор-2-оксохиноксалин-1(2H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата в три стадии с последующей процедурой, описанной в примере 2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,24 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 2H), 6,71-6,64 (m, 1H), 6,38 (dd, J=2, 16,8 Гц, 1H), 5,74 (dd, J=2,0, 10,8 Гц, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,84 (m, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,66 (m, 1H) ESI-MS масса/заряд: 430,3 [M+1]⁺.

Пример 35. Синтез 1-(4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)-5-хлорпиперидин-2(1H)-она



Пример 35 представляет собой иллюстративное получение в соответствии с общим способом синтеза Т.

6-Фторхинолазин-4(1H)-он.

Смесь 2-амино-5-фторбензойной кислоты (8,0 г, 51,6 ммоль) и формамида ацетата (10,6 г, 103 ммоль) в EtOH (150 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта (7,8 г, 92% выход), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

6-Фтор-7-нитрохинолазин-4(1H)-он.

6-Фторхинолазин-4(1H)-он (4,3 г, 26,2 ммоль) добавляли к смеси концентрированной H_2SO_4 (10 мл) и дымящей HNO_3 (5 мл) при 0°C . Полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, а затем перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до КТ и выливали в ледяную воду. Осадок собирали фильтрованием и высушивали с получением необходимого продукта (2,3 г, 42,6% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ESI-MS масса/заряд: 210,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-Хлор-7-фтор-6-нитрохинолазин.

Суспензию 6-фтор-7-нитрохинолазин-4(1H)-она (2,3 г, 0,011 моль) в SOCl_2 (10 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 3 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и концентрировали ее *in vacuo* с получением неочищенного продукта (2,5 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

трет-Бутил-4-(7-фтор-6-нитрохинолазин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 4-хлор-7-фтор-6-нитрохинолазина (2,5 г, 11,0 ммоль) в дихлорметане (50 мл) и Et_3N (3,33 г, 33 ммоль) при КТ добавляли трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (3,07 г, 16,5 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь промывали насыщенным раствором NH_4Cl и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (50% этилацетат/петролейный эфир) с получением необходимого продукта (1,8 г, 44% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ESI-MS масса/заряд: 378,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

трет-Бутил-4-(7-(5-хлор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-6-нитрохинолазин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 5-хлорпиридин-2-ола (213 мг, 1,39 ммоль) в DMF (5 мл) при КТ добавляли NaH (55,6 мг, 1,39 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 30 мин. К данной смеси добавляли трет-бутил-4-(7-фтор-6-нитрохинолазин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (350 мг, 0,928 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и разделяли ее между водой и этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (5% этилацетат/петролейный эфир) с получением необходимого продукта (400 мг, 88% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ESI-MS масса/заряд: 487,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

трет-Бутил-4-(6-амино-7-(5-хлор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)хинолазин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь 4-(7-(5-хлор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-6-нитрохинолазин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 0,818 ммоль), аммония хлорида (520 мг, 9,82 ммоль), порошка Zn (265,8 мг, 4,09 ммоль) в EtOH (20 мл) и воде (4 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали NaHCO_3 и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (30% этилацетат/петролейный эфир) с получением необходимого продукта (300 мг, 80,4%

выход) в виде твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: 457,2 [M+H]⁺.

трет-Бутил-4-(6-хлор-7-(5-хлор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

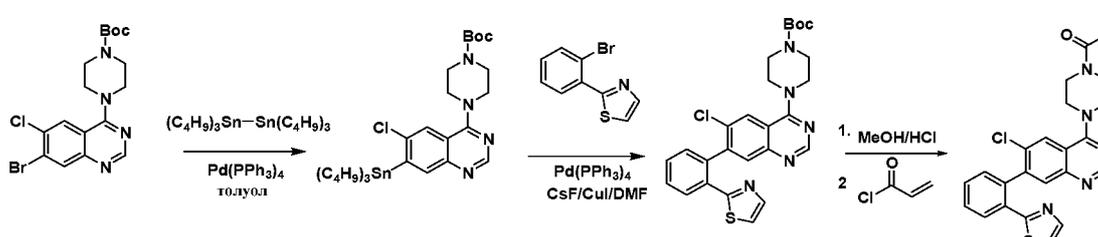
К смеси трет-бутил-нитрита (135,5 мг, 1,32 ммоль) и хлорида меди (280 мг, 1,65 ммоль) в CH₃CN (10 мл) добавляли трет-бутил-4-(6-амино-7-(5-хлор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (300 мг, 0,658 ммоль) в CH₃CN (5 мл) и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (50% этилацетат/петролейный эфир) с получением необходимого продукта (110 мг, 38% выход).

1-(4-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)-5-хлорпиридин-2(1H)-он.

Титульное соединение получали из трет-бутил-4-(6-хлор-7-(5-хлор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата в соответствии с процедурой, описанной на стадиях 5 и 6 в примере 1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,71 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,87-6,80 (dd, J=12,0, 12,0 Гц, 1H), 6,46 (dd, J=8,0, 1H), 6,20 (d, J=2,6, 16,8 Гц, 1H), 5,76 (dd, J=2,2, 10,0 Гц, 1H), 3,91-3,77 (m, 8H). ESI-MS масса/заряд: 430,4 [M+H]⁺.

Пример 36. Синтез 1-(4-(6-хлор-7-(2-(тиазол-2-ил)фенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она



Пример 36 представляет собой иллюстративное получение в соответствии с общим способом синтеза U.

трет-Бутил-4-(7-(трибутилстанил)-6-хлорхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-4-(7-бром-6-хлорхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,5 г, 3,51 ммоль), 1,1,1,2,2,2-гексабутилдистаннана (2,6 г, 4,56 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (203 мг, 0,18 ммоль) в толуоле (40 мл) перемешивали с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ, ее гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (40% петролейный эфир/этилацетат) с получением необходимого продукта (542 мг, 24% выход).

трет-Бутил-4-(6-хлор-7-(2-(тиазол-2-ил)фенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

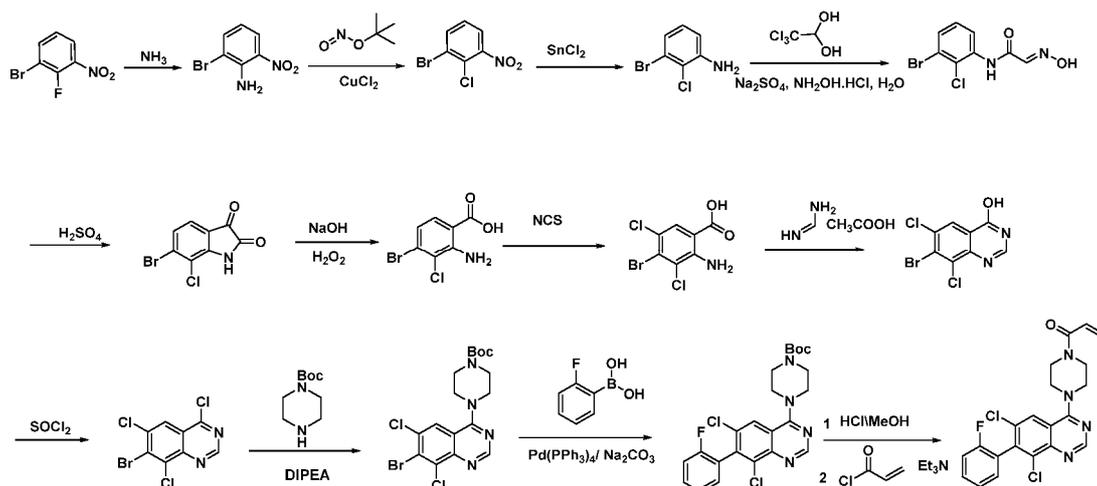
Смесь трет-бутил-4-(7-(трибутилстанил)-6-хлорхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 0,24 ммоль), 2-(2-бромфенил)тиазола (68 мг, 0,28 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (28 мг, 0,024 ммоль), CsF (73 мг, 0,48 ммоль) и CuI (9 мг, 0,048 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. Затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, ее гасили водой, экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 25:1) с получением необходимого продукта (38 мг, 31,1% выход).

1-(4-(6-Хлор-7-(2-(тиазол-2-ил)фенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Смесь 4-(6-хлор-7-(2-(тиазол-2-ил)фенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (38 мг, 0,075 ммоль) в HCl/MeOH (2,86 M, 5 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь концентрировали in vacuo с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в дихлорметане (5 мл) при КТ, добавляли акрилоилхлорид (8 мг, 0,090 ммоль) и Et₃N (23 мг, 0,225 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь разделяли между дихлорметаном и водой. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 20:1) с получением необходимого продукта (8 мг, 23% выход, 2 стадии).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,69 (s, 1H), 8,15 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,67-7,60 (m, 3H), 7,43-7,41 (m, 1H), 6,87-6,81 (m, 1H), 6,18 (dd, J=2,0, 16,8 Гц, 1H), 5,75 (dd, J=2,0, 10,0 Гц, 1H), 3,92-3,78 (m, 8H). ESI-MS масса/заряд: 462,3 [M+1]⁺.

Пример 37. Синтез 1-(4-(6,8-дихлор-7-(2-фторфенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она



Пример 37 представляет собой иллюстративное получение в соответствии с общим способом синтеза V.

2-Бром-6-нитроанилин.

Смесь 1-бром-2-фтор-3-нитробензола (6,0 г, 27,27 ммоль) и NH_3 в CH_3OH (7М, 20 мл) перемешивали в запаянной трубке при 100°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли и остаток растворяли в H_2O , а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир = 1:100) с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (5,4 г, 91,3% выход).

1-Бром-2-хлор-3-нитробензол.

Смесь 2-бром-6-нитроанилина (3,0 г, 13,84 ммоль), трет-бутилнитрита (2,85 г, 27,68 ммоль) и CuCl_2 (3,7 г, 27,68 ммоль) в CH_3CN (60 мл) перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ, ее гасили с помощью H_2O и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир = 1:100) с получением продукта в виде твердого вещества грязно-белого цвета (2,7 г, 82,7% выход).

3-Бром-2-хлоранилин.

Смесь 1-бром-2-хлор-3-нитробензола (2,7 г, 11,44 ммоль) и SnCl_2 (12,97 г, 57,20 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (60 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 3 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ, ее гасили с помощью H_2O и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир = 1:50) с получением продукта в виде твердого вещества грязно-белого цвета (1,3 г, 55,2% выход).

1-(4-(6,8-Дихлор-7-(2-фторфенил)хинозолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Титульное соединение получали из 3-бром-2-хлоранилина в соответствии с процедурой, описанной в примере 30.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,76 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 3H), 6,83 (dd, $J=10,4, 16,8$, 1H), 6,18 (dd, $J=2,4, 16,8$, 1H), 5,75 (dd, $J=2,4, 10,4$, 1H), 3,93-3,76 (m, 8H). ESI-MS масса/заряд: 430,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 38. Синтез 1-(4-(8-фтор-7-(2-фторфенил)-6-(трифторметил)хинозолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она

Пример 39 представляет собой иллюстративное получение в соответствии с общим способом синтеза X.

1-(4-Хлор-2-нитрофенил)этанол.

К перемешанному раствору 4-хлор-2-нитробензойной кислоты (15,0 г, 75 ммоль) в THF (250 мл) при 0°C добавляли оксалилхлорид (13 мл, 150 ммоль) с последующим добавлением DMF (2 капли). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, а затем перемешивали с обратным холодильником 2 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* до сухого состояния с получением 4-хлор-2-нитробензоилхлорида.

К раствору диэтилмалоната (12,0 г, 75 ммоль) в THF (250 мл) порциями добавляли NaN (3,6 г, 90 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 20 мин. К реакционной смеси при 0°C по каплям добавляли раствор 4-хлор-2-нитробензоилхлорида в THF (100 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, а затем перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь гасили водой и разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в AcOH (25 мл) и 20% H₂SO₄ (25 мл) и полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором, водой и раствором NaHCO₃. Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир = 1:5) с получением необходимого продукта (5,0 г, 33% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

1-(2-Амино-4-хлорфенил)этанол.

Смесь метил-1-(4-хлор-2-нитрофенил)этанола (5,0 г, 25 ммоль) и Fe (5,6 г, 100 ммоль) в CH₃COOH (50 мл) и H₂O (50 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и гасили ее насыщенным водным раствором NaHCO₃. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=1:4) с получением необходимого продукта (3,8 г, 89% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

1-(2-Амино-4-хлор-5-йодфенил)этанол.

К смеси I₂ (4,5 г, 17,7 ммоль) и Ag₂SO₄ (5,5 г, 17,7 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли 1-(2-амино-4-хлорфенил)этанол (3,0 г, 17,7 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 45 мин. Твердое вещество отфильтровали и промывали дихлорметаном, фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта (2,0 г, 38% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS масса/заряд: 295,3 [M+H]⁺.

N-(2-Ацетил-5-хлор-4-йодфенил)ацетамид.

К перемешанному раствору метил-2-амино-4-хлор-3-фтор-5-йодбензоата (2,0 г, 6,8 ммоль) и пиридина (1,6 г, 20,3 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C добавляли ацетилхлорид (634 мг, 8,14 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь промывали солевым раствором. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир = 1:5) с получением необходимого продукта (1,4 г, 61% выход). ESI-MS масса/заряд: 338,4 [M+H]⁺.

N-(2-Ацетил-5-хлор-4-(трифторметил)фенил)ацетамид.

К перемешанному раствору N-(2-ацетил-5-хлор-4-йодфенил)ацетамида (1,4 г, 4,2 ммоль) и метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетата (1,6 г, 8,3 ммоль) в NMP (20 мл) при КТ добавляли CuI (235 мг, 1,24 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Смесь гасили водой и разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир = 1:5) с получением необходимого продукта (1,0 г, 87% выход) в виде масла. ESI-MS масса/заряд: 280,1 [M+H]⁺.

1-(2-Амино-4-хлор-5-(трифторметил)фенил)этанол.

Смесь 2-ацетида-4-хлор-3-фтор-5-(трифторметил)бензойной кислоты (1,0 г, 3,58 ммоль) в HCl/MeOH (2,85M, 10 мл) перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта (900 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

7-Хлор-6-(трифторметил)циннолин-4(1H)-он.

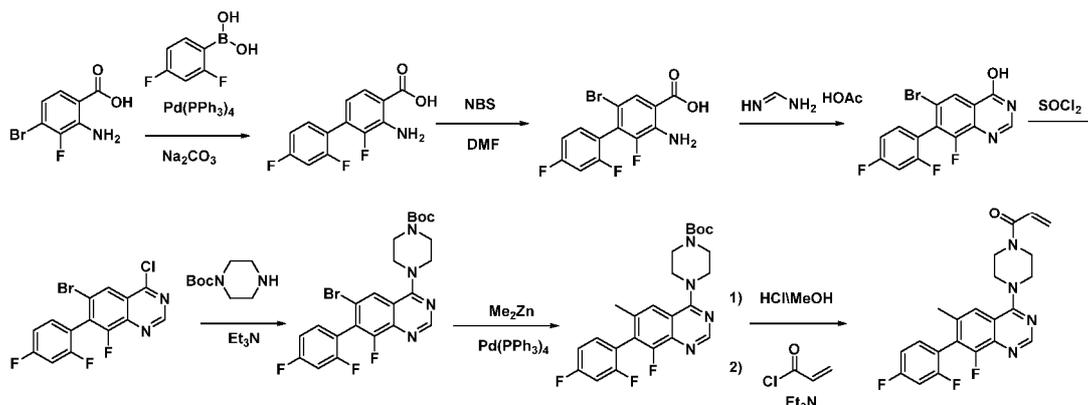
Концентрированный HCl (10 мл) добавляли к 1-(2-амино-4-хлор-5-(трифторметил)фенил)этанолу (900 мг, 3,58 ммоль). После охлаждения смеси до 0°C добавляли раствор нитрита натрия (259 мг, 3,76 ммоль) в воде (2 мл) в течение 30 мин. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали и выливали в воду. Твердое вещество собирали фильтрованием с получением необходимого неочищенного продукта (680 мг, 77% выход).

1-(4-(7-(2-Фтор-6-гидроксифенил)-6-(трифторметил)циннолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Титульное соединение получали из 7-хлор-6-(трифторметил)циннолин-4(1H)-она в соответствии с процедурой, описанной в примере 29.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 9,06 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,69-6,62 (dd, $J = 14,0, 12,0$ Гц, 1H), 6,44 (dd, $J = 2,6, 14,5$ Гц, 1H), 5,85 (dd, $J = 2,2, 10,0$ Гц, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 4H), 3,54-3,52 (m, 4H). ESI-MS масса/заряд: 447,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 40. Синтез 1-(4-(7-(2,4-дифторфенил)-8-фтор-6-метилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она



Пример 40 представляет собой иллюстративное получение в соответствии с общим способом синтеза А1.

3-Амино-2,2',4'-трифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота.

Смесь 2-амино-4-бром-3-фторбензойной кислоты (400 мг, 1,71 ммоль), (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты (405 мг, 1,5 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (197 мг, 0,171 ммоль) и Na_2CO_3 (725 мг, 6,84 ммоль) в 1,4-диоксане/ H_2O (10 мл/2 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 20:1) с получением необходимого продукта (374 мг, 81,9% выход) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ESI-MS масса/заряд: 268,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-Амино-6-бром-2,2',4'-трифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота.

Смесь 3-амино-2,2',4'-трифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (374 мг, 1,4 ммоль) и NBS (249 мг, 1,4 ммоль) в DMF (4 мл) перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью H_2O , а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 2:1) с получением необходимого продукта (330 мг, 67,9% выход) в виде твердого вещества серого цвета. ESI-MS масса/заряд: 345,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6-Бром-7-(2,4-дифторфенил)-8-фторхиназолин-4-ол.

Смесь 3-амино-6-бром-2,2',4'-трифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (330 мг, 0,95 ммоль) и формимидамида ацетата (790 мг, 7,6 ммоль) перемешивали с обратным холодильником в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и гасили ее водой. Твердый осадок собирали фильтрованием и прополаскивали смесью петролейный эфир-этилацетат- MeOH (100:10:5) и высушивали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (320 мг, 94,8% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ESI-MS масса/заряд: 354,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6-Бром-4-хлор-7-(2,4-дифторфенил)-8-фторхиназолин.

Смесь 6-бром-7-(2,4-дифторфенил)-8-фторхиназолин-4-ола (320 мг, 0,901 ммоль), SOCl_2 (3 мл) и DMF (кат.) перемешивали с обратным холодильником в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ, а затем ее концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта в виде твердого вещества коричневого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

трет-Бутил-4-(6-бром-7-(2,4-дифторфенил)-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Полученный выше неочищенный 6-бром-4-хлор-7-(2,4-дифторфенил)-8-фторхиназолин добавляли к смеси трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (344 мг, 1,80 ммоль) и DIPEA (585 мг, 4,50 ммоль) в диоксане (10 мл). Полученную в результате смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 16 ч, а затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир = 2:1) с получением необходимого продукта (410 мг, 87% выход, 2 стадии) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ESI-MS масса/заряд: 523,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

трет-Бутил-4-(7-(2,4-дифторфенил)-8-фтор-6-метилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-(6-бром-7-(2,4-дифторфенил)-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0,382 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (44 мг, 0,0382 ммоль) в THF (4 мл) при КТ в атмосфере азота добавляли диметилцинк (1,147 мл, 1,147 ммоль, 1,0М в THF). Полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, а затем перемешивали при 50°C в течение ночи. Обеспечивали

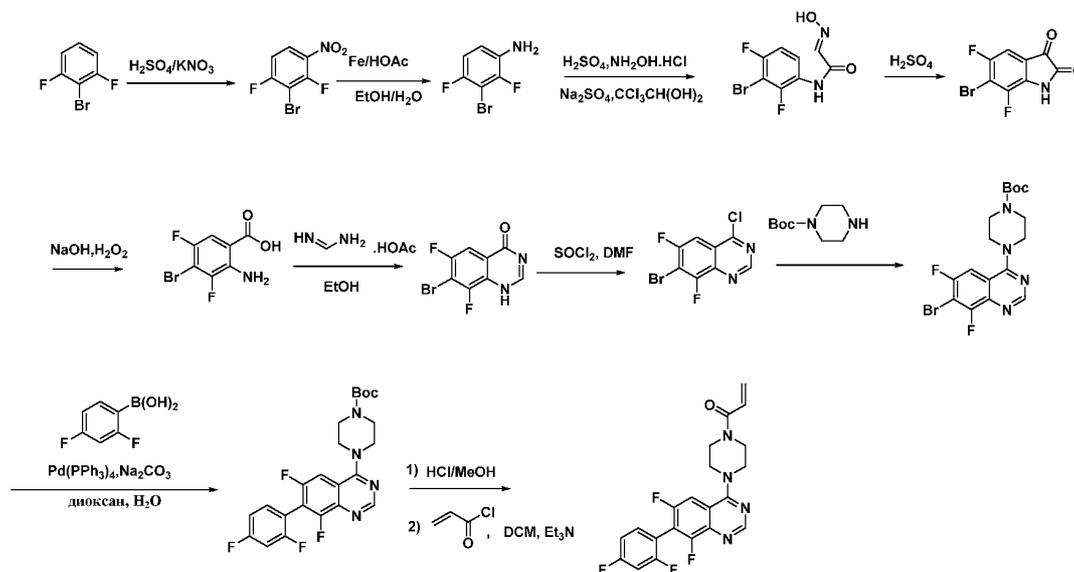
охлаждение смеси до КТ, ее гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с получением необходимого продукта (90 мг, 51,3% выход) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ESI-MS масса/заряд: 459,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-(4-(7-(2,4-Дифторфенил)-8-фтор-6-метилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Титульное соединение получали из трет-бутил-4-(7-(2,4-дифторфенил)-8-фтор-6-метилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата в две стадии в соответствии с процедурой, описанной в примере 2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,67 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,84 (dd, $J = 10,4, 16,8, 1\text{H}$), 6,18 (dd, $J = 2,4, 16,8, 1\text{H}$), 5,75 (dd, $J = 2,0, 10,4, 1\text{H}$), 3,87-3,77 (m, 8H), 2,26 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд: 413,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 41. Синтез 1-(4-(7-(2,4-дифторфенил)-6,8-дифторхинозалин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Пример 41 представляет собой иллюстративное получение в соответствии с общим способом синтеза Y.

2-Бром-1,3-дифтор-4-нитробензол.

KNO_3 (5,20 г, 51,80 ммоль) добавляли в раствор 2-бром-1,3-дифторбензола (5,0 г, 26,0 ммоль) в H_2SO_4 (30 мл) при 0°C и перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (5,0 г, 81% выход).

3-Бром-2,4-дифторанилин.

К смеси 2-бром-1,3-дифтор-4-нитробензола (5 г, 21,01 ммоль), AcOH (5,70 г, 94,53 ммоль), EtOH (100 мл) и H_2O (60 мл) при КТ порциями добавляли железный порошок (5,30 г, 94,53 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь нейтрализовали раствором NaOH (5N), а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир) с получением необходимого продукта (1,60 г, 37% выход) в виде масла коричневого цвета.

N-(3-Бром-2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиимино)ацетамид.

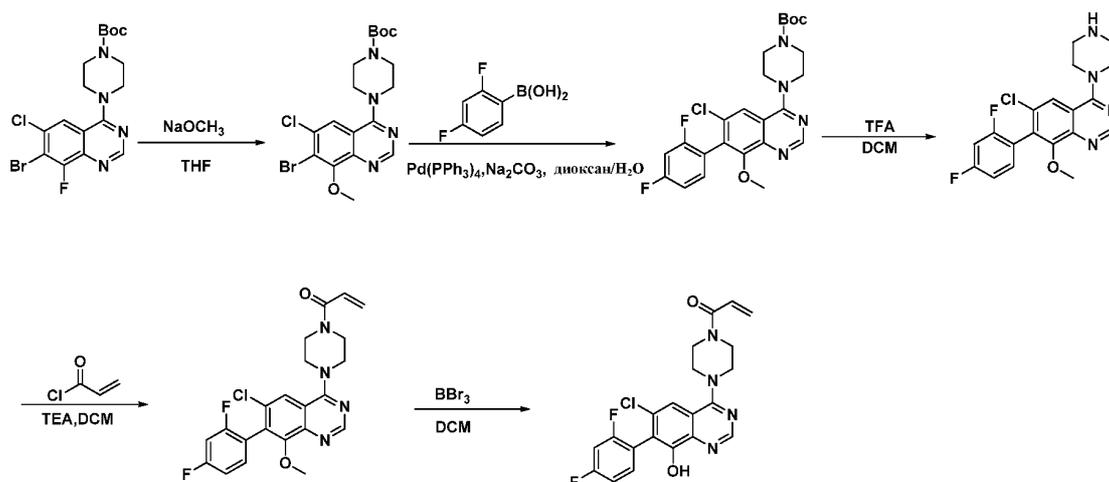
К смеси 3-бром-2,4-дифторанилина (1,60 г, 7,69 ммоль), Na_2SO_4 (9,8 г, 68,77 ммоль), 2,2,2-трихлорэтан-1,1-диола (1 г, 5,82 ммоль) и гидросиламина гидрохлорида (1,1 г, 15,87 ммоль) добавляли концентрированную серную кислоту (4 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при 130°C в течение 2 ч с образованием осадка желтого цвета. Смесь охлаждали до КТ. Твердое вещество собирали фильтрованием, прополаскивали водой и высушивали в воздухе с получением необходимого продукта (1,3 г, 61% выход).

1-(4-(6,8-Дифтор-7-(2,4-дифторфенил)хинозалин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Титульное соединение получали из N-(3-бром-2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиимино)ацетамида в соответствии с процедурой, описанной в примере 30.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,83 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,09-7,00 (m, 2H), 6,63 (dd, $J = 10,5, 16,9$ Гц, 1H), 6,39 (dd, $J = 1,3, 16,8$ Гц, 1H), 5,80 (dd, $J = 1,4, 10,4$ Гц, 1H), 3,91-3,86 (m, 8H). ESI-MS масса/заряд: 417,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 42. Синтез 1-(4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфенил)-8-гидроксихиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она



Пример 42 представляет собой иллюстративное получение в соответствии с общим способом синтеза Z.

трет-Бутил-4-(7-бром-6-хлор-8-метоксихиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (45 мг, 0,10 ммоль) в THF (8 мл) при КТ добавляли CH_3ONa (17 мг, 0,15 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 16 ч. Смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением необходимого продукта в виде твердого вещества белого цвета (32 мг, 70%). ESI-MS масса/заряд: 459,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

трет-Бутил-4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-8-метоксихиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (65 мг, 0,14 ммоль), 2,4-дифторфенилбороновой кислоты (25 мг, 0,15 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (16 мг, 0,014 ммоль) и Na_2CO_3 (45 мг, 0,42 ммоль) в 1,4-диоксане/ H_2O (8 мл/2 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и концентрировали ее *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (1% метанол/дихлорметан) с получением необходимого продукта (17 мг, 25% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS масса/заряд: 491,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6-Хлор-7-(2,4-дифторфенил)-8-метокси-4-(пиперазин-1-ил)хиназолин.

К раствору трет-бутил-4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (22 мг, 0,044 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при КТ добавляли TFA (1 мл) и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*. Полученный в результате продукт гасили раствором NaHCO_3 и водный раствор экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта в виде твердого вещества белого цвета (17 мг, 100% выход).

1-(4-(6-Хлор-7-(2,4-дифторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К раствору полученного выше неочищенного 6-хлор-7-(2,4-дифторфенил)-8-метокси-4-(пиперазин-1-ил)хиназолина (17 мг, 0,0448 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и Et_3N (14 мг, 0,134 ммоль) при 0°C добавляли акрилоилхлорид (5 мг, 0,05 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 , а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением необходимого продукта (9 мг, 47% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

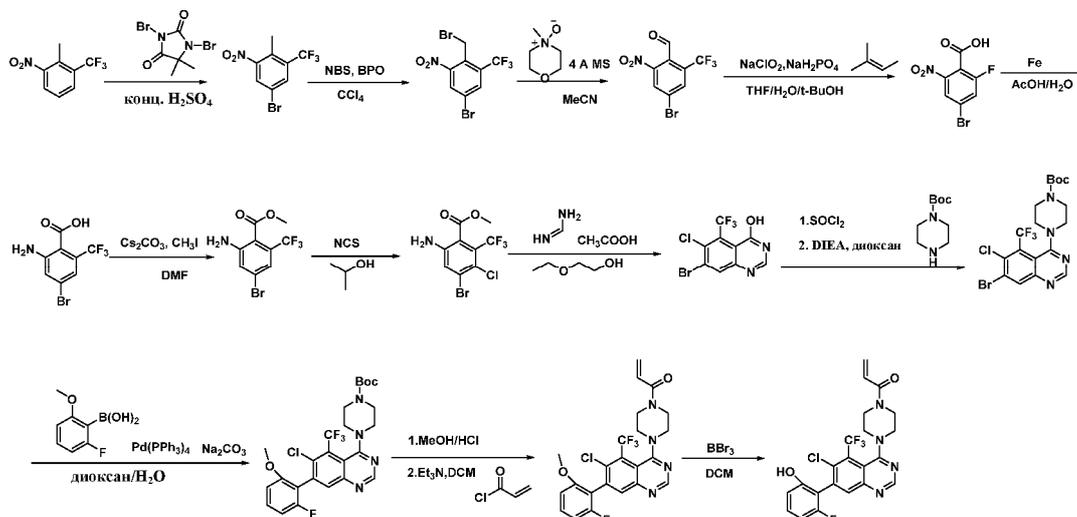
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,82 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 6,97-7,06 (m, 2H), 6,61-6,67 (m, 1H), 6,37-6,42 (m, 1H), 5,79-5,82 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,82-3,92 (m, 8H). ESI-MS масса/заряд: 445,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-(4-(6-Хлор-7-(2,4-дифторфенил)-8-гидроксихиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К раствору 1-(4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (53 мг, 0,119 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при -78°C в атмосфере азота добавляли BBr_3 (298 мг, 1,19 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при температуре от -78°C до КТ в течение 3 ч. Смесь охлаждали до -30°C и добавляли раствор NaHCO_3 . Водный раствор экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением необходимого продукта в виде твердого вещества белого цвета (17 мг, 33%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,70 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,37-7,46 (m, 2H), 7,20-7,24 (m, 1H), 6,80-6,87 (m, 1H), 6,15-6,20 (m, 1H), 5,72-5,76 (m, 1H), 3,76-3,86 (m, 8H). ESI-MS масса/заряд: 431,1 [M+H] $^+$.

Пример 43. Синтез 1-(4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-5-(трифторметил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она



Пример 43 представляет собой иллюстративное получение в соответствии с общим способом синтеза АА.

5-Бром-2-метил-1-нитро-3-(трифторметил)бензол.

2-Метил-1-нитро-3-(трифторметил)бензол (1 г, 4,87 ммоль) растворяли в концентрированной серной кислоте (15 мл), порциями добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (836 мг, 2,92 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, перемешивали в течение 10 мин, а затем экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, насыщенным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (1,1 г).

5-Бром-2-(бромметил)-1-нитро-3-(трифторметил)бензол.

NBS (12,6 г, 70,61 ммоль) добавляли в раствор 5-бром-2-метил-1-нитро-3-(трифторметил)бензола (19 г, 67,25 ммоль) и ВРО (1,63 г, 6,73 ммоль) в CCl_4 (200 мл). Смесь перемешивали с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 18 ч. Полученную в результате смесь концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии с элюированием с петролейным эфиром с получением продукта (14 г, 58% выход).

4-Бром-2-нитро-6-(трифторметил)бензальдегид.

К смеси 5-бром-2-(бромметил)-1-нитро-3-(трифторметил)бензола (14 г, 38,88 ммоль) и молекулярных сит с размером пор 4 Å (25 г) в MeCN (120 мл) при КТ добавляли N-метилморфолин-N-оксид (9,2 г, 82,14 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 1,5 ч. Смесь разводили этилацетатом и фильтровали. Фильтрат промывали с помощью H_2O , 1н. HCl и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта (4,1 г, 37% выход), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

4-Бром-2-фтор-6-нитробензойная кислота.

К раствору 4-бром-2-нитро-6-(трифторметил)бензальдегида (4,1 г, 13,75 ммоль) в смеси THF, H_2O и t-BuOH при -5°C добавляли NaClO_2 (4,97 г, 55,03 ммоль) и NaH_2PO_4 (6,6 г, 55,03 ммоль). Смесь по каплям обрабатывали 2-метилбут-2-еном (6,75 г, 96,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч и концентрировали *in vacuo*. Остаток разводили водой, подкисляли 2н. HCl до pH 4-5, а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта (4,4 г), который использовали непосредственно на следующей стадии.

2-Амино-4-бром-6-(трифторметил)бензойная кислота.

К раствору 4-бром-2-фтор-6-нитробензойной кислоты (4,4 г, 12,9 ммоль) в смеси AcOH (40 мл) и H_2O (20 мл) добавляли Fe (3,6 г, 64,5 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением целевого продукта (3,1 г) без дополнительной очистки.

Метил-2-амино-4-бром-6-(трифторметил)бензоат.

CS_2CO_3 (4,82 г, 14,79 ммоль) добавляли в раствор 2-амино-4-бром-6-(трифторметил)бензойной кислоты (2,8 г, 9,86 ммоль) в DMF (30 мл) и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 40 мин. К данной смеси по каплям добавляли CH_3I (1,4 г, 9,86 ммоль) и перемешивание продолжали

при КТ в течение 16 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир = 1:10) с получением необходимого продукта (2,9 г, 97% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

Метил-6-амино-4-бром-3-хлор-2-(трифторметил)бензоат.

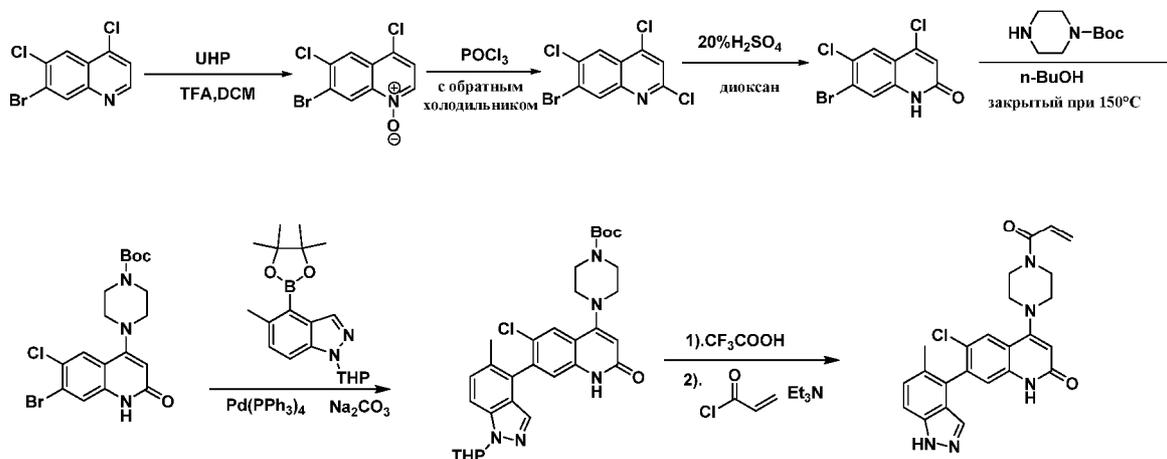
К раствору метил-2-амино-4-бром-6-(трифторметил)бензоата (2,8 г, 9,39 ммоль) в изопропиловом спирте (45 мл) при КТ порциями добавляли NCS (1,51 г, 11,28 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (этилацетат/петролейный эфир = 1:20) с получением необходимого продукта (860 мг, 27% выход).

1-(4-(6-Хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-5-(трифторметил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Титульное соединение получали из метил-6-амино-4-бром-3-хлор-2-(трифторметил)бензоата в соответствии с процедурой, описанной в примере 30.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 10,29 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 6,83-6,76 (m, 1H), 6,17-6,12 (dd, $J=2,0$, 16,8 Гц, 1H), 5,74-5,70 (dd, $J = 2,4$, 10,4 Гц, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,66-3,64 (m, 2H), 3,46 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд: 481,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 44. Синтез 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хинолин-2(1H)-она



Пример 44 представляет собой иллюстративное получение в соответствии с общим способом синтеза АВ.

7-Бром-4,6-дихлорхинолин-N-оксид.

К перемешанному раствору 7-бром-4,6-дихлорхинолина (500 мг, 1,82 ммоль) в DC в атмосфере аргона добавляли UHP (359 мг, 3,82 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли TFA (415 мг, 3,64 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта (450 мг, 85% выход). ESI-MS масса/заряд: 292,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7-Бром-2,4,6-трихлорхинолин.

Смесь 7-бром-2,4,6-трихлорхинолин-N-оксида (450 мг, 1,55 ммоль) в POCl_3 (20 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь концентрировали до сухого состояния и остаток разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир = 1:5) с получением необходимого продукта (400 мг, 84% выход) в виде твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: 310,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7-Бром-4,6-дихлорхинолин-2(1H)-он.

Смесь 7-бром-2,4,6-трихлорхинолина (400 мг, 1,29 ммоль) в 20% H_2SO_4 (10 мл) и диоксана (10 мл) перемешивали при 140°C в течение 8 ч. Смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта (250 мг, 66% выход) в виде твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: 292,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

трет-Бутил-4-(7-бром-6-хлор-1,2-дигидро-2-оксохинолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь 7-бром-4,6-дихлорхинолин-2(1H)-она (250 мг, 0,856 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (796 мг, 4,28 ммоль) в n-BuOH (10 мл) перемешивали при 150°C в запаянной трубке в течение 24 ч. Смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (дихлорметан/MeOH = 30:1) с получением необходимого продукта

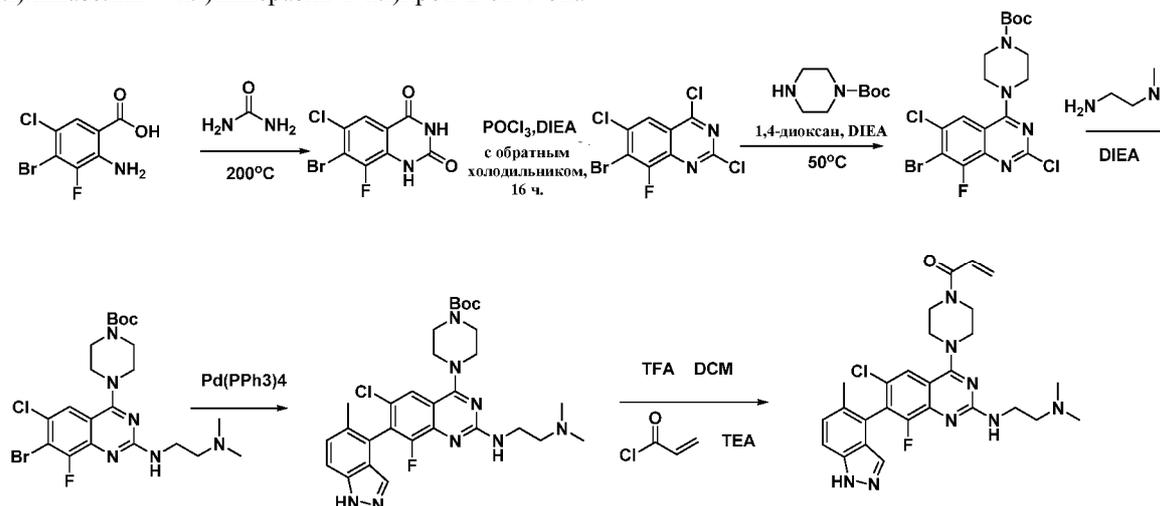
(180 мг, 47% выход) в виде твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: 442,1 [M+H]⁺.

4-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хинолин-2(1H)-он.

Титульное соединение получали из трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-1,2-дигидро-2-оксохинолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата в соответствии с процедурой, описанной в примере 2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 13,15 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,90-6,84 (dd, J=12,0, 16,4 Гц, 1H), 6,20-6,15 (dd, J=2,4, 16,8 Гц, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,77-5,74 (dd, J=2,1, 10,0 Гц, 1H), 3,86-3,83 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 2,17 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд: 450,2 [M+H]⁺.

Пример 45. Синтез 1-(4-(6-хлор-2-(2-(диметиламино)этиламино)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она



Пример 45 представляет собой иллюстративное получение в соответствии с общим способом синтеза АС.

7-Бром-6-хлор-8-фторхиназолин-2,4(1H,3H)-дион.

Смесь метил-2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензойной кислоты (10,0 г, 39,9 ммоль) и мочевины (12 г, 199,6 ммоль) перемешивали при 200°C в течение 3 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ, ее растирали в порошок с помощью этилацетата и высушивали с получением неочищенного продукта (13 г) в виде твердого вещества коричневого цвета.

7-Бром-2,4,6-трихлор-8-фторхиназолин.

Смесь 7-бром-6-хлор-8-фторхиназолин-2,4(1H,3H)-диона (13 г, 44,5 ммоль) в POCl₃ (200 мл) и DIEA (20 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и концентрировали ее in vacuo с удалением POCl₃. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (5% этилацетат/петролейный эфир), а затем промывали с помощью HCl (1M) с получением продукта (10,4 г, 74% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

4-(7-Бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхиназолина (10,4 г, 33,3 ммоль) и DIEA (29 мл, 167 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) при КТ добавляли трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (6,2 г, 33,3 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 50°C в течение 20 мин. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и разделяли ее между водой и этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (MeOH/дихлорметан = 1:200) с получением необходимого продукта (6 г, 40% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ESI-MS масса/заряд: 447,2 [M+H]⁺.

трет-Бутил-4-(2-(2-(диметиламино)этиламино)-7-бром-6-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешанному раствору трет-бутил-4-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 0,63 ммоль) в пропан-2-оле (10 мл) добавляли DIEA (243 мг, 1,88 ммоль) и N¹,N¹-диметилэтан-1,2-диамин (166 мг, 1,88 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 95°C в течение ночи. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и разделяли ее между водой и этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (1-5% MeOH/дихлорметан) с получением необходимого продукта (230 мг, 69% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS масса/заряд: 531,3 [M+H]⁺.

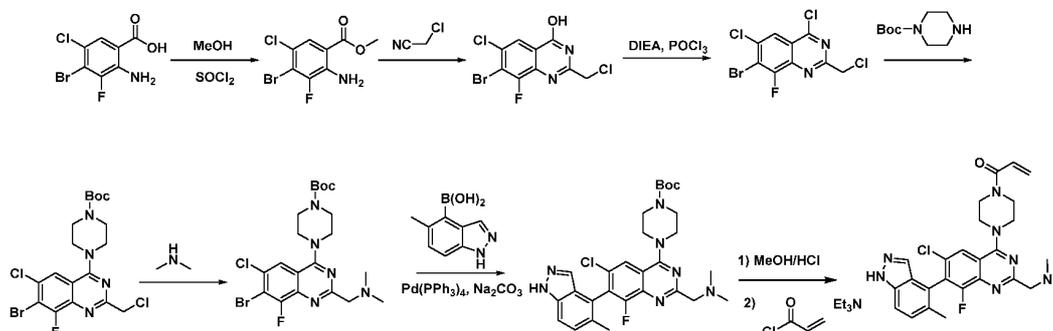
1-(4-(2-(2-(Диметиламино)этиламино)-6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Титульное соединение получали из трет-бутил-4-(2-(2-(диметиламино)этиламино)-6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата в три стадии с последующей про-

цедурой, описанной в примере 2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 13,16 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,56-7,58 (m, 2H), 7,37-7,39 (m, 1H), 6,96-7,32 (m, 1H), 6,82-6,89 (m, 1H), 6,17 (dd, J=2,2, 16,5 Гц, 1H), 5,74 (dd, J=2,1, 10,3 Гц, 1H), 3,72-3,84 (m, 8H), 3,45 (m, 2H), 2,42-2,45 (m, 2H), 2,17-2,21 (m, 9H). ESI-MS масса/заряд: 537,4 [M+H]⁺.

Пример 46. Синтез 1-(4-(6-хлор-2-((диметиламино)метил)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она



Пример 46 представляет собой иллюстративное получение в соответствии с общим способом синтеза AD.

Метил-2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензоат.

В смесь 2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензойной кислоты (1,0 г, 3,746 ммоль) в CH₃OH (30 мл) по каплям добавляли SOCl₂ (4,457 г, 37,46 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли и остаток растворяли в этилацетате. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 1:10) с получением продукта в виде твердого вещества розового цвета (848 мг, 81% выход).

7-Бром-6-хлор-2-(хлорметил)-8-фторхиназолин-4-ол.

Смесь метил-2-амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензоата (500 мг, 1,779 ммоль) и 2-хлорацетонитрила (667 мг, 8,895 ммоль) в диоксане (30 мл) барботировали газообразным HCl при КТ в течение 1 ч и полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ, а затем к ней добавляли Et₂O (20 мл). После перемешивания в течение 1 ч смесь фильтровали и собирали твердое вещество белого цвета. Твердое вещество белого цвета растворяли в этилацетате и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (605 мг, 104% выход).

7-Бром-4,6-дихлор-2-(хлорметил)-8-фторхиназолин.

Смесь 7-бром-6-хлор-2-(хлорметил)-8-фторхиназолин-4-ола (300 мг, 0,925 ммоль) и DIEA (3 мл) в POCl₃ (30 мл) перемешивали при 130°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир = 1:6) с получением продукта в виде твердого вещества оранжевого цвета (320 мг, 100% выход).

трет-Бутил-4-(7-бром-6-хлор-2-(хлорметил)-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь 7-бром-4,6-дихлор-2-(хлорметил)-8-фторхиназолина (320 мг, 0,936 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (260 мг, 1,397 ммоль) в *i*-PrOH (30 мл) перемешивали при 75°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в этилацетате, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир = 1:4) с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (422 мг, 92% выход). ESI-MS масса/заряд: 495,2 [M+H]⁺.

трет-Бутил-4-(7-бром-6-хлор-2-((диметиламино)метил)-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь 7-бром-4,6-дихлор-2-(хлорметил)-8-фторхиназолина (422 мг, 0,857 ммоль) и диметиламина (2,0M в THF, 4,7 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь разводили этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/MeOH = 30:1) с получением продукта в виде густого масла оранжевого цвета (437 мг, 100% выход). ESI-MS масса/заряд: 504,2 [M+H]⁺.

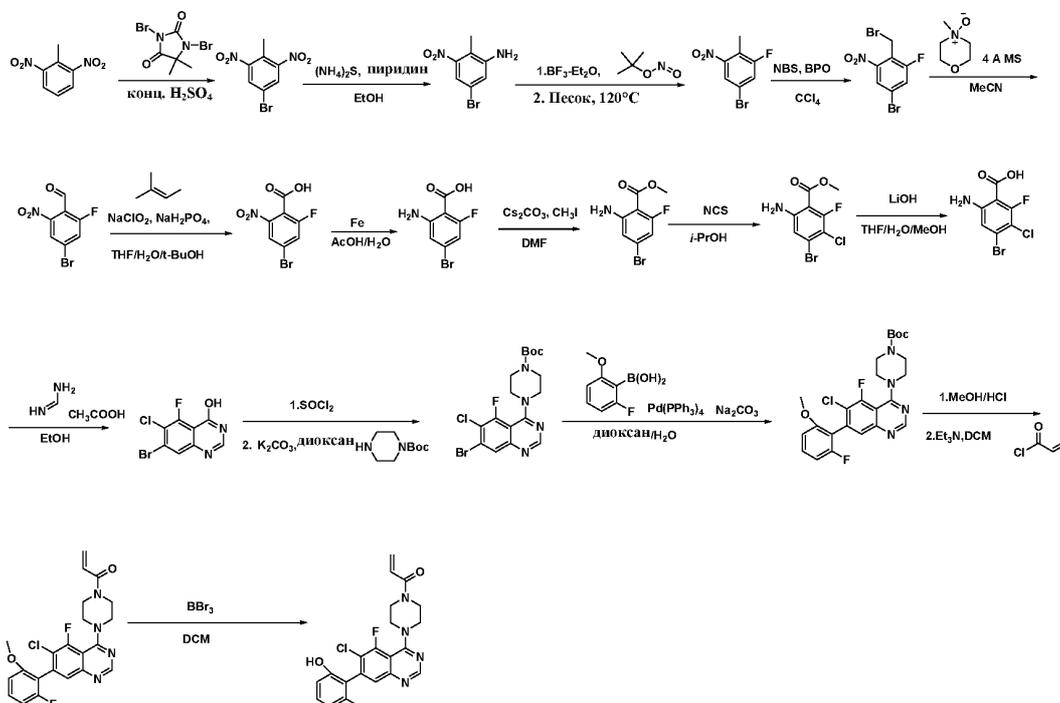
1-(4-(6-Хлор-2-((диметиламино)метил)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Титульное соединение получали из трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-2-((диметиламино)метил)-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата в три стадии в соответствии с процедурой, описанной в

примере 2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 13,24 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 6,88 (dd, $J_1=10,4$ Гц, $J_2=16,8$ Гц, 1H), 6,22 (dd, $J_1=2,4$ Гц, $J_2=17,2$ Гц, 1H), 5,78 (dd, $J_1=2,4$ Гц, $J_2=10,4$ Гц, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,05 (m, 8H), 2,82 (s, 6H), 2,17 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд: 508,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 47. Синтез 1-(4-(6-хлор-5-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксибензил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она



Пример 47 представляет собой иллюстративное получение в соответствии с общим способом синтеза АЕ.

5-Бром-2-метил-1,3-динитробензол.

К раствору 2-метил-1,3-динитробензола (10 г, 54,91 ммоль) в концентрированной серной кислоте (150 мл) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (9,42 г, 32,94 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь выливали в ледяную воду, перемешивали в течение 10 мин, а затем экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, насыщенным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали с получением неочищенного продукта (15 г).

5-Бром-2-метил-3-нитроанилин.

К смеси 5-бром-2-метил-1,3-динитробензола (11,2 г, 42,91 ммоль) и пиридина (15,6 г, 197,47 ммоль) в EtOH (230 мл) по каплям добавляли $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ (39 г, 22% в воде) в течение 1 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток разводили водой и перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Твердое вещество собирали фильтрованием, прополаскивали водой и высушивали под действием вакуума с получением 10,5 г неочищенного продукта.

5-Бром-1-фтор-2-метил-3-нитробензол.

К смеси 5-бром-2-метил-3-нитроанилина (9,5 г, 41,12 ммоль) и $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (8,7 г, 61,67 ммоль) в THF (30 мл) и дихлорметане (60 мл) при -10°C по каплям добавляли трет-бутилнитрит (5,1 г, 49,34 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Смесь разводили дихлорметаном (200 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Твердое вещество собирали фильтрованием и высушивали *in vacuo*. Неочищенный продукт смешивали с песком и нагревали до 120°C в течение 40 мин. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ, а затем ее прополаскивали дихлорметаном. Органический слой концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир) с получением продукта (3,6 г, 37,5% выход).

5-Бром-2-(бромметил)-1-фтор-3-нитробензол.

К раствору 5-бром-1-фтор-2-метил-3-нитробензола (11,2 г, 47,86 ммоль) и BPO (1,2 г, 4,79 ммоль) в CCl_4 (150 мл) добавляли NBS (10,2 г, 57,43 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 18 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир) с получением продукта (11,7 г, 78% выход).

4-Бром-2-фтор-6-нитробензальдегид.

К смеси 5-бром-2-(бромметил)-1-фтор-3-нитробензола (10 г, 41,28 ммоль) и молекулярных сит с

размером пор 4 Å (25 г) в MeCN (120 мл) при КТ добавляли N-метилморфолин-N-оксид (9,2 г, 82,14 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 1,5 ч. Смесь разводили этилацетатом и фильтровали. Фильтрат промывали с помощью H₂O, 1N HCl и солевого раствора. Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением продукта (6,82 г, 67%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

4-Бром-2-фтор-6-нитробензойная кислота.

К раствору 4-бром-2-фтор-6-нитробензальдегида (4 г, 16,13 ммоль) в THF-H₂O-t-BuOH при -5°C добавляли NaClO₂ (5,83 г, 64,51 ммоль) и NaH₂PO₄ (7,74 г, 64,51 ммоль) с последующим добавлением по каплям 2-метилбут-2-ена (7,92 г, 112,91 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч и концентрировали *in vacuo*. Остаток разводили водой и подкисляли с помощью 2N HCl до pH 4-5. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (4,8 г), который использовали непосредственно на следующей стадии.

2-Амино-4-бром-6-фторбензойная кислота.

К раствору 4-бром-2-фтор-6-нитробензойной кислоты (4,8 г, 18,18 ммоль) в AcOH (40 мл) и H₂O (20 мл) добавляли Fe (5,1 г, 90,9 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (2,75 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Метил-2-амино-4-бром-6-фторбензоат.

К раствору 2-амино-4-бром-6-фторбензойной кислоты (2,75 г, 11,75 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли Cs₂CO₃ (5,74 г, 17,63 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 40 мин. К данной смеси по каплям добавляли CH₃I (1,75 г, 12,33 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир = 1:15) с получением необходимого продукта (2,32 г, 80% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

Метил-6-амино-4-бром-3-хлор-2-фторбензоат.

К раствору метил-2-амино-4-бром-6-фторбензоата (3,8 г, 15,48 ммоль) в изопропиловом спирте (45 мл) при КТ порциями добавляли NCS (2,2 г, 16,25 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир = 1:30) с получением необходимого продукта (1,68 г, 38% выход).

6-Амино-4-бром-3-хлор-2-фторбензойная кислота.

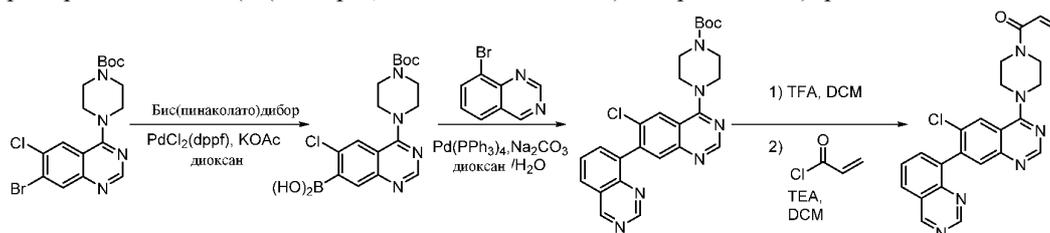
К раствору метил-6-амино-4-бром-3-хлор-2-фторбензоата (200 мг, 0,71 ммоль) в смеси THF (5 мл), H₂O (2 мл) и MeOH (1 мл) добавляли LiOH·H₂O (297 мг, 7,08 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток разводили водой и подкисляли с помощью 2N HCl до pH 4-5. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта (189 мг, 100% выход).

1-(4-(6-Хлор-5-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Титульное соединение получали из 6-амино-4-бром-3-хлор-2-фторбензойной кислоты в соответствии с процедурой, описанной в примере 30.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 10,22 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 6,88-6,79 (m, 3H), 6,19-6,14 (dd, J=2,0, 16,8 Гц, 1H), 5,75-5,72 (dd, J = 2,4, 10,4 Гц, 1H), 3,78-3,70 (m, 8H). ESI-MS масса/заряд: 431,4 [M+H]⁺.

Пример 48. Синтез 1-(4-(6-хлор-7,8'-бихиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она



Пример 48 представляет собой иллюстративное получение в соответствии с общим способом синтеза AF.

(4-(4-(трет-Бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)бороновая кислота.

Смесь трет-бутил-4-(7-бром-6-хлорхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,45 г, 1,0 экв.), бис(пинаколато)дибора (2,02 г, 2,3 экв.) и ацетата калия (1,66 г, 5,0 экв.) в диоксане дегазировали газооб-

разным азотом. После добавления PdCl₂(dppf) (306 мг, 0,11 экв.) реакционную смесь снова дегазировали газообразным азотом. Полученную в результате смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ, разводили EtOAc, промывали водой, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением необходимого продукта в 43% выходе.

трет-Бутил-4-(6-хлор-[7,8'-бихиназолин]-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору (4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)бороновой кислоты (108 мг, 1,0 экв.) в диоксане (4 мл) в запаянной трубке добавляли 8-бромхиназолин (79 мг, 1,3 экв.), PdCl₂(dppf) (26 мг, 0,1 экв.) и водный Na₂CO₃ (1М, 2 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при 120°C в течение 5 мин в микроволновом реакторе. После охлаждения ее фильтровали и разделяли между EtOAc и водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии.

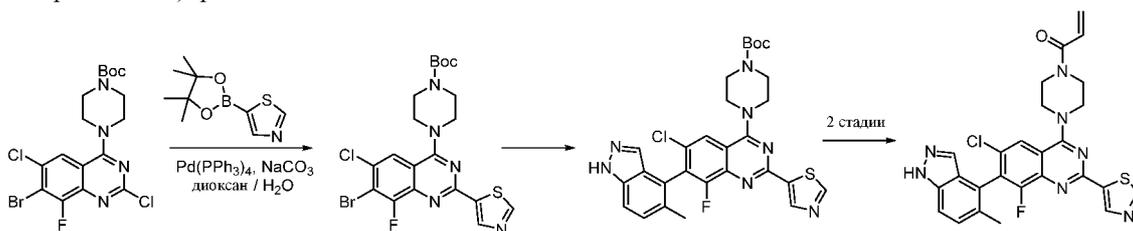
1-(4-(6-Хлор-[7,8'-бихиназолин]-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

TFA (1 мл) добавляли в полученный выше трет-бутил-4-(6-хлор-[7,8'-бихиназолин]-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (131 мг, 1,0 экв.) в DCM (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь концентрировали in vacuo.

К раствору полученного выше неочищенного соединения в Et₃N (0,5 мл, 13,0 экв.) и дихлорметана (10 мл) добавляли акрилоилхлорид (0,062 мл, 2,8 экв.) и полученную в результате смесь перемешивали при КТ в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали in vacuo для удаления DCM. Остаток растворяли в EtOAc. Его промывали водой, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. После очистки на колонке необходимый продукт получали в 44% выходе в три стадии из (4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-6-хлорхиназолин-7-ил)бороновой кислоты.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,73 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,700 (s, 1H), 8,32 (dd, J=8, 1,5 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (dd, J=7, 1,5 Гц, 1H), 7,92 (t, J=8 Гц, 1H), 7,891 (s, 1H), 6,84 (dd, J=17, 10,5 Гц, 1H), 6,18 (dd, J=17, 2,5 Гц, 1H), 5,75 (dd, J=10,5, 2,5 Гц, 1H), 3,92-3,79 (m, 8H). ESI-MS масса/заряд: 431,1 [M+H]⁺.

Пример 49. Синтез 1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(тиазол-5-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она



Пример 49 представляет собой иллюстративное получение в соответствии с общим способом синтеза AG.

трет-Бутил-4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(тиазол-5-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

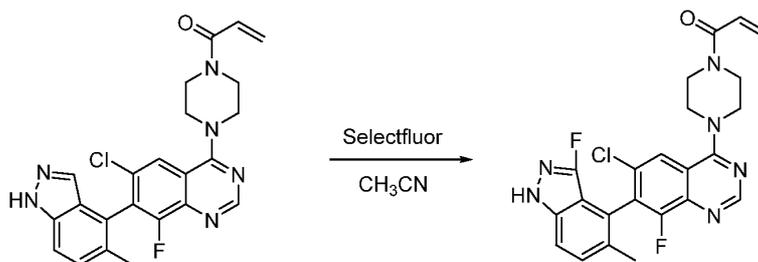
5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-тиазол (67 мг, 1,1 экв.) и Tetrakis (158 мг, 0,5 экв.) добавляли в трет-бутил-4-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (133 мг, 1,0 экв.) в диоксане (6 мл) и водном Na₂CO₃ (1М, 3 мл) в запаянной трубке. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в микроволновом реакторе в течение 15 мин. После охлаждения в данную смесь добавляли (5-метил-1H-индазол-4-ил)бороновую кислоту (267 мг, 5,1 экв.), Tetrakis (164 мг, 0,5 экв.), 4 мл диоксана и 2 мл водного Na₂CO₃ (1М). Полученную в результате смесь перемешивали при 120°C в микроволновом реакторе в течение 45 мин. После охлаждения ее фильтровали и разделяли между EtOAc и водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 10:1) с получением необходимого продукта (88 мг, 55% выход) в виде твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: 580 [M+H]⁺.

1-(4-(6-Хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(тиазол-5-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Титульное соединение получали из трет-бутил-4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(тиазол-5-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата в две стадии в соответствии с процедурой, описанной в примере 46.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 13,19 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,41 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,84 (dd, J=17, 10,5 Гц, 1H), 6,18 (dd, J=17, 2,5 Гц, 1H), 5,76 (dd, J=10,5, 2,5 Hz, 1H), 4,06-3,82 (m, 8H), 2,18 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд: 534,1 [M+H]⁺.

Пример 50. Синтез 1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она



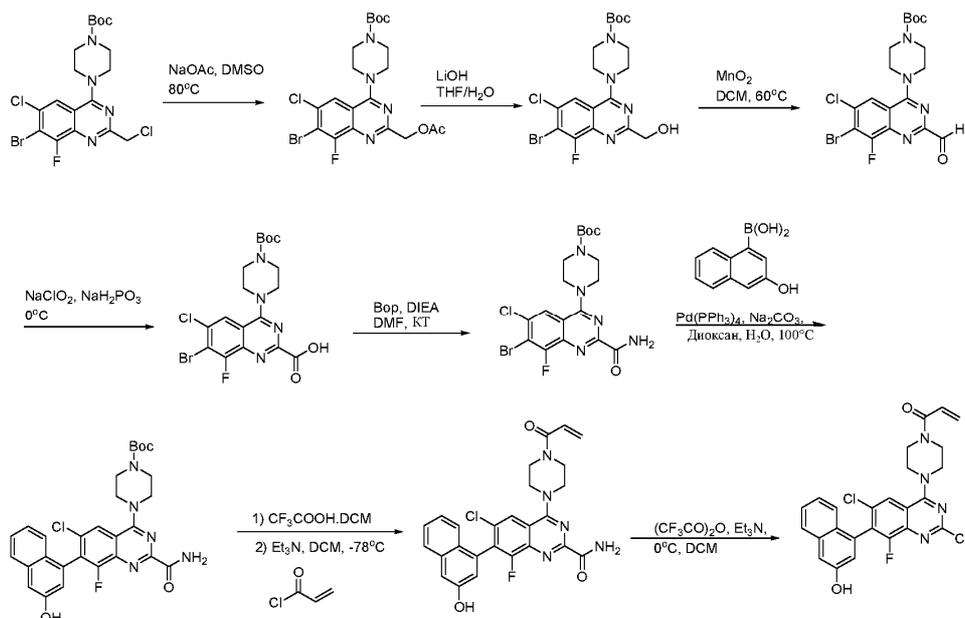
Пример 50 представляет собой иллюстративное получение в соответствии с общим способом синтеза АН.

1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Смесь 1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (45,1 мг, 0,1 ммоль) и Selectfluor (53 мг, 0,15 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до КТ и разделяли ее между DCM и водой. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с помощью Isolera One (MeOH/DCM = 0-5%) с получением необходимого продукта (4,4 мг).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : ^1H ЯМР (CDCl_3): 8,84 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 6,63 (dd, $J=8,4, 13,2$ Гц, 1H), 6,40 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 5,78 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,75-4,01 (m, 8H), 2,24 (s, 1H). ESI-MS масса/заряд: 469,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 51. Синтез 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)хиназолин-2-карбонитрила



трет-Бутил-4-(2-(ацетоксиметил)-7-бром-6-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

В смесь трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-2-(хлорметил)-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (288 мг, 0,59 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли NaOAc (143 мг, 1,75 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали нас. NaHCO_3 и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир = 1:2) с получением продукта (306 мг, 100% выход). ESI-MS масса/заряд: 519,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

трет-Бутил-4-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(гидроксиметил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-4-(2-(ацетоксиметил)-7-бром-6-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (306 мг, 0,59 ммоль), LiOH·H₂O (99 мг, 2,64 ммоль) в THF (30 мл) и H₂O (10 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением продукта (286 мг, 100% выход). ESI-MS масса/заряд: 477,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

трет-Бутил-4-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-формилхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(гидроксиметил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (286 мг, 0,60 ммоль) и MnO_2 (523 мг, 6,01 ммоль) в дихлорметане (30 мл) перемешивали при 60°C

в течение 16 ч. Смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир = 1:1) с получением продукта в виде твердого вещества оранжевого цвета (212 мг, 74,5% выход). ESI-MS масса/заряд: 505,2 [M+H]⁺.

7-Бром-4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-6-хлор-8-фторхиназолин-2-карбоновая кислота.

К смеси трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-формилхинолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (212 мг, 0,45 ммоль) в THF (10 мл), t-BuOH (10 мл), DCM (5 мл) и H₂O (10 мл) при 0°C добавляли NaH₂PO₄ (215 мг, 1,79 ммоль) и NaClO₂ (162 мг, 1,79 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. К данной смеси добавляли 2-метилбут-2-ен (219 мг, 3,13 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*, остаток разводили с помощью 1M HCl (30 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета (257 мг), который использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. ESI-MS масса/заряд: 489,1 [M+H]⁺.

трет-Бутил-4-(7-бром-2-карбамоил-6-хлор-8-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К смеси 7-бром-4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-6-хлор-8-фторхинолин-2-карбоновой кислоты (257 мг, 0,53 ммоль), NH₄Cl (112 мг, 2,10 ммоль), BOP (464 мг, 1,05 ммоль) в DMF (10 мл) при КТ по каплям добавляли DIEA (271 мг, 2,10 ммоль) в DCM (5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом, промывали нас. NaHCO₃ и солевым раствором. Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/MeOH = 40:1) с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (163 мг, 63,5% выход). ESI-MS масса/заряд: 490,1 [M+H]⁺.

трет-Бутил-4-(2-карбамоил-6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)хинолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-4-(7-бром-2-карбамоил-6-хлор-8-фторхинолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (80 мг, 0,16 ммоль), (3-гидроксиафтаден-1-ил)бороновой кислоты (34 мг, 0,18 ммоль), Na₂CO₃ (86 мг, 0,82 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (19 мг, 0,016 ммоль) в диоксане (15 мл) и H₂O (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали нас. NaHCO₃ и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/MeOH = 30:1) с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (35 мг, 40,2% выход). ESI-MS масса/заряд: 552,2 [M+H]⁺.

4-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)хинолин-2-карбоксамид.

Смесь трет-бутил-4-(2-карбамоил-6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)хинолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (35 мг, 0,066 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и CF₃COOH (2 мл) перемешивали при КТ в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл) и Et₃N (32 мг, 0,317 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C и по каплям добавляли акрилоилхлорид (5,4 мг, 0,063 ммоль) в дихлорметане (0,8 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин и гасили с помощью нас. NaHCO₃.

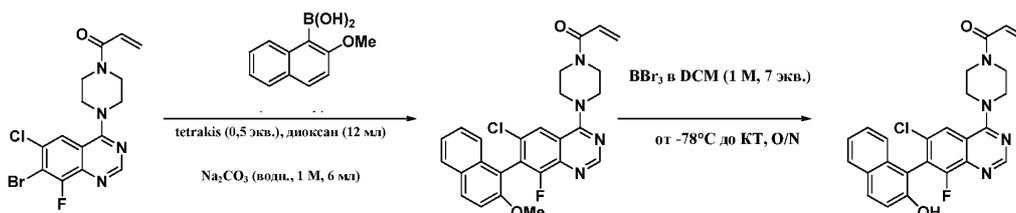
Смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/MeOH = от 40:1 до 15:1) с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (33 мг). ESI-MS масса/заряд: 506,2 [M+H]⁺.

4-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)хинолин-2-карбонитрил.

К перемешанной смеси 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-хлор-7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)хинолин-2-карбоксамид (33 мг, 0,065 ммоль) и Et₃N (33 мг, 0,326 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при КТ добавляли (CF₃CO)₂O (68 мг, 0,326 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Смесь гасили с помощью нас. NaHCO₃ и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/MeOH = 40:1) с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (6 мг, 18,8% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 10,11 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,48-7,10 (m, 5H), 6,86 (dd, J=10,4 Гц, J=16,8 Гц, 1H), 6,22 (dd, J=2,0 Гц, J=16,4 Гц, 1H), 5,78 (dd, J=2,4 Гц, J=10,8 Гц, 1H), 4,10 (m, 4H), 3,89 (m, 4H). ESI-MS масса/заряд: 488,2 [M+H]⁺.

Пример 52. Синтез 1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-гидроксиафтаден-1-ил)хинолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



1-(4-(6-Хлор-8-фтор-7-(2-метоксинафтален-1-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

(2-Метоксинафтален-1-ил)бороновую кислоту (904 мг, 98%, 5,88 экв.) и Tetrakis (431 мг, 0,5 экв.) добавляли в смесь 1-(4-(7-бром-6-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (297 мг, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (12 мл) и водном Na_2CO_3 (1М, 6 мл) в запаянной трубке. Реакционную смесь нагревали при 120°C в микроволновом реакторе в течение 15 мин. После охлаждения ее фильтровали. Фильтрат разводили этилацетатом и промывали водой. Отделенный органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии.

1-(4-(6-Хлор-8-фтор-7-(2-гидроксинафтален-1-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К раствору полученного выше 1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-метоксинафтален-1-ил)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она в дихлорметане (10 мл) при -78°C по каплям добавляли BBr_3 в DCM (1М, 4,7 мл, 7 экв.) и полученную в результате смесь перемешивали при температуре от -78°C до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 при 0°C . Смесь разделяли между дихлорметаном и водой. Органический слой высушивали с помощью Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{DCM} = 1-10\%$) с получением необходимого продукта (100 мг, 29% выход в 2 стадии) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,98 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 7,95 (d, $J=9$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,34 (m, 3 H), 7,11 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,84 (dd, $J=17, 10,5$ Гц, 1H), 6,18 (dd, $J=17, 2,5$ Гц, 1H), 6,18 (dd, $J=10,5, 2,5$ Гц, 1H), 3,96-3,79 (m, 8H). ESI-MS масса/заряд: 463,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 53 Биохимический анализ соединений.

Тестируемые соединения получали в виде 10 мМ исходных растворов в DMSO (Fisher, № по кат. BP-231-100). KRAS G12C 1-169, his-меченый белок, несущий GDP, разводили до 2 мкл в буфере (20 мМ HEPES, 150 мМ NaCl, 1 мМ MgCl_2). Соединения тестировали на активность следующим образом.

Соединения разводили до 50X конечной тестируемой концентрации в DMSO в 96-луночных планшетах для хранения. Исходные растворы соединений встряхивали перед использованием и внимательно наблюдали за появлением любого признака выпадения осадка. Проводили следующие разведения.

Для конечной концентрации соединения 100 мкМ соединения разводили до 5000 мкМ (5 мкл 10 мМ исходного раствора соединения + 5 мкл DMSO) и хорошо перемешивали путем пипетирования.

Для конечной концентрации соединения 30 мкМ соединения разводили до 1500 мкМ (3 мкл 10 мМ исходного раствора соединения + 17 мкл DMSO) и хорошо перемешивали путем пипетирования.

Для конечной концентрации соединения 10 мкМ соединения разводили до 500 мкМ (2 мкл 10 мМ раствора соединений + 38 мкл DMSO) и хорошо перемешивали путем пипетирования.

В каждую лунку 96-луночного ПЦР-планшета (Fisher, № по кат. 1423027) добавляли 49 мкл исходного раствора белка. В соответствующие лунки в ПЦР-планшете добавляли 1 мкл разведенных 50X соединений с использованием 12-канального пипеточного дозатора. Реакционные смеси осторожно и тщательно перемешивали путем набора в пипетку/выпуска из пипетки с использованием 200 мкл многоканального пипеточного дозатора. Планшет плотно запечатывали алюминиевой пленкой для запечатывания планшетов и хранили в выдвигаемом ящике при комнатной температуре в течение 30 мин, 2 ч или 24 ч. Затем в каждую лунку добавляли 5 мкл 2% муравьиной кислоты (Fisher, № по кат. A117) в $\text{DI H}_2\text{O}$ с последующим перемешиванием с использованием пипетки. Затем с планшета снимали алюминиевую пленку для запечатывания и хранили на сухом льде до проведения анализа, как описано ниже.

Вышеописанные пробы для анализа анализировали путем масс-спектрометрии в соответствии со следующей процедурой.

Прибор для MS устанавливали согласно установкам: положительная полярность, разрешение 2 ГГц и режим малой массы (1700), и обеспечивали его уравнивание в течение 30 мин. Затем прибор откалибровывали, переключали на режим сбора данных и загружали соответствующий способ.

После дополнительного времени уравнивания в течение 30 мин пропускали холостую партию (т.е. буфер), чтобы убедиться в надлежащей работе оборудования. Образцы размораживали при 37°C в течение 10 мин, быстро центрифугировали и передавали на рабочую поверхность. В лунки A1 и H12 вводили 1 мкл 500 мкМ пептида в качестве внутреннего стандарта, и планшеты центрифугировали при $2000\times g$ в течение 5 мин. Затем запускали способ и записывали значения массы каждой отдельной лунки.

Значения массы (для которых необходима интеграция данных) для каждой лунки вносили в программу PlateMap и экспортировали из анализа. Также экспортировали значения массы для внутренних стандартов. Извлекали данные при 50 ppm для зарядового состояния +19 и сопоставляли с идентично-

стью лунки A1 с использованием точного внутреннего стандарта и интегрировали. Данные о пиках экспортировали в виде списка TOF и вышеуказанные стадии повторяли отдельно для зарядовых состояний +20, 21, 22, 23, 24 и 25.

Другими *in vitro* анализами являются следующие.

Ингибирование роста клеток.

Оценивали способность рассматриваемых соединений ингибировать RAS-опосредованный рост клеток и показывали ее следующим образом.

Клетки, экспрессирующие RAS дикого типа или мутантный RAS, помещали в белые 96-луночные планшеты с прозрачным дном при плотности 5000 клеток на лунку. После помещения обеспечивали прикрепление клеток в течение приблизительно 2 ч перед тем, как добавить соединения, раскрытые в данном документе. После нескольких часов (например, 24, 48 или 72 ч роста клеток) определяли пролиферацию клеток путем измерения общего содержания АТФ с использованием реагента Cell Titer Glo (Promega) в соответствии с инструкциями производителя. Пролиферацию EC_{50} определяли путем анализа 8 точек эффектов дозы соединения при полулогарифмических интервалах со снижением от 100 мкМ.

Ингибирование RAS-опосредованной передачи сигнала.

Оценивали способность соединений, раскрытых в данном документе, ингибировать RAS-опосредованное сигнализирование и показывали ее следующим образом.

Клетки, экспрессирующие RAS дикого типа или мутантный RAS (такой как G12C, G12V или G12A), обрабатывали рассматриваемым соединением или не обрабатывали (контрольные клетки). Ингибирование сигнализирования RAS одним или более рассматриваемыми соединениями показано снижением уровня стабильного состояния фосфорилированного MEK и/или связыванием Raf в клетках, обработанных одним или более рассматриваемыми соединениями, в сравнении с контрольными клетками.

Ингибирование RAS-опосредованной передачи сигнала.

Оценивали способность соединений, раскрытых в данном документе, ингибировать RAS-опосредованное сигнализирование и показывали ее следующим образом.

Клетки, экспрессирующие RAS дикого типа или мутантный RAS (такой как G12C, G12V или G12A), обрабатывали рассматриваемым соединением или не обрабатывали (контрольные клетки). Ингибирование сигнализирования RAS одним или более рассматриваемыми соединениями показано процентным значением связывания соединения с G12C-мутантным белком RAS в клетках, обработанных одним или более рассматриваемыми соединениями, в сравнении с контрольными клетками.

Ингибирование RAS-опосредованной передачи сигнала.

Оценивали способность соединений, раскрытых в данном документе, ингибировать RAS-опосредованное сигнализирование и показывали ее следующим образом.

Клетки, экспрессирующие RAS дикого типа или мутантный RAS (такой как G12C, G12V или G12A), обрабатывали рассматриваемым соединением или не обрабатывали (контрольные клетки). Ингибирование сигнализирования RAS одним или более рассматриваемыми соединениями показано снижением связывания комплекса RAS с молекулами последующего сигнализирования (например, Raf) в клетках, обработанных одним или более рассматриваемыми соединениями, в сравнении с контрольными клетками.

Каждое из соединений в табл. 1 тестировали в соответствии с вышеуказанными способами и обнаружили их ковалентную связь с G12C KRAS до степени по меньшей мере приблизительно 5% (т.е. обнаружили, что по меньшей мере приблизительно 5% белков, присутствующих в лунке, ковалентно связаны с тестируемым соединением).

Активность иллюстративных соединений*

№	% связывания	№	% связывания	№	% связывания	№	% связывания
1	+++	2	+	3	+	4	++++
5	+++	6	+++	7	++++	8	++
9	+++	10	++	11	++++	12	+
13	++	14	++	15	+++	16	++
17	+	18	++	19	++	20	+
21	+++	22	+	23	++	24	+
25	++	26	++	27	++	28	+
29	+	30	+	31	+	32	+
33	++	34	+++	35	+	36	+
37	++	38	++	39	+	40	+++
41	+	42	+++	43	+++	44	+++
45	+	46	++++	47	++++	48	++++
49	++++	50	+	51	++++	52	++++
53	++++	54	++	55	++++	56	++++
57	+	58	+++	59	++++	60	+
61	+	62	+	63	+	64	++
65	+	66	++++	67	+++	68	+
69	+	70	+++	71	+	72	++
73	++	74	+++	75	+	76	+
77	+++	78	+	79	+	80	+
81	+++	82	+	83	++	84	++
85	+++	86	+	87	+	88	+
89	+	90	+	91	++	92	+
93	+	94	++	95	++	96	+
97	++	98	+	99	+++	100	+++
101	+++	102	+++	103	++	104	+++
105	+	106	++++	107	++++	108	++
109	++++	110	+++	111	+++	112	+++
113	+++	114	+++	115	+++	116	++
117	+++	118	+++	119	+++	120	+++
121	++++	122	++	123	++++	124	+++
125	++++	126	++++	127	++++	128	+++
129	+	130	+	131	+	132	+++
133	++	134	++	135	+	136	++
137	+	138	++++	139	++++	140	+++
141	+	142	+	143	+++	144	+
145	++++	146	++++	147	++	148	+++
149	+	150	++++	151	+	152	+++
153	++++	154	++	155	++	156	++
157	+	158	++++	159	+++	160	+
161	++	162	+	163	+	164	+
165	N/A	166	+	167	+	168	++
169	+++	170	+	171	+++	172	+++
173	++++	174	++	175	+++	176	+++
177	+	178	+	179	+	180	+
181	+	182	+++	183	+++	184	++++
185	++	186	+++	187	+++	188	+++

033689

189	++	190	+	191	+++	192	++
193	++	194	++++	195	++++	196	++++
197	++	198	++++	199	N/A	200	++
201	+++	202	+++	203	++++	204	+++
205	+	206	+++	207	++++	208	++++
209	++++	210	++++	211	+	212	++++
213	++	214	+	215	++	216	+
217	+++	218	+++	219	+	220	+++
221	++	222	+++	223	+	224	+++
225	++	226	+	227	++++	228	+
229	++	230	+	231	+++	232	+
233	+++	234	++++	235	+++	236	+++
237	++++	238	+++	239	+++	240	+++
241	+	242	++++	243	++++	244	+
245	+	246	++++	247	+++	248	N/A
249	+	250	++	251	++++	252	++++
253	++++	254	+++	255	+++	256	+++
257	++++	258	++	259	+++	260	++
261	+	262	+	263	+	264	++
265	+	266	+++	267	+	268	+++
269	+++	270	+++	271	+++	272	++++
273	++++	274	++++	275	++	276	+
277	+	278	++	279	+++	280	+++
281	++	282	+++	283	++	284	++++
285	+++	286	+	287	++	288	++
289	+++	290	+++	291	++++	292	+
293	++++	294	++++	295	+	296	+
297	+	298	++	299	+	300	++
301	++	302	+++	303	++	304	++
305	++	306	++	307	++	308	+++
309	+++	310	++++	311	+++	312	++++
313	+++	314	++++	315	+	316	++
317	N/A	318	+	319	++	320	++
321	+	322	+++	323	+++	324	+
325	++	326	+	327	++	328	+
329	++	330	++	331	++	332	++
333	+	334	++++	335	++++	336	+++
337	+	338	++	339	++++	340	++++
341	++++	342	++++	343	+++	344	+++
345	++++	346	++++	347	++++	348	++++
349	+++	350	++++	351	++++	352	++++
353	++++	354	++++	355	++++	356	+++
357	++++	358	++++	359	++++	360	++++
361	++++	362	++	363	++++	364	++++
365	++++	366	++++	367	++++	368	++++
369	++++	370	+	371	++	372	+++
373	+++	374	+++	375	+++	376	N/A

* Связывание для соединений 1-47 измеряли в течение 24 ч; связывание для соединений 48-246 измеряли в течение 2 ч; связывание для соединений 247-375 измеряли в течение 30 мин.

N/A = результаты ожидаются.

+ указывает на активность связывания от 5 до 25%;

- ++ указывает на активность связывания от более 25 вплоть до 50%;
 +++ указывает на активность связывания от более 50 вплоть до 75%;
 ++++ указывает на активность связывания более 75%.

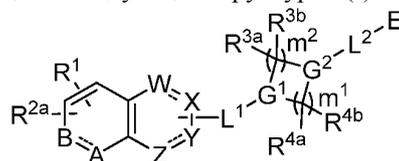
Все из патентов США, публикаций заявки на выдачу патента США, заявок на выдачу патента США, иностранных патентов, иностранных заявок на выдачу патента и непатентных публикаций, ссылки на которые даны в данном описании или прикрепленном информационном листке заявки, включены в данный документ посредством ссылки, во всей своей полноте до степени, которая не противоречит настоящему описанию.

Предварительная заявка на выдачу патента США с серийным № 61/889460, поданная 10 октября 2013 г., предварительная заявка на выдачу патента США с серийным № 62/034619, поданная 7 августа 2014 г., предварительная заявка на выдачу патента США с серийным № 62/052366, поданная 18 сентября 2014 г., заявка на выдачу патента Иордании с серийным № 289/2014, поданная 9 октября 2014 г., и заявка на выдачу патента Тайваня с названием "INHIBITORS OF KRAS G12C", поданная 9 октября 2014 г., включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Из вышесказанного будет понятно, что, хотя конкретные варианты осуществления настоящего изобретения были описаны в данном документе в целях иллюстрации, можно применять различные модификации, не выходя за пределы сущности и объема настоящего изобретения. Соответственно, настоящее изобретение не является ничем ограниченным, за исключением прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся следующей структурой (I):



(I),

- или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где
- A представляет собой CR¹, CR^{2b}, NR⁷ или S;
 - B представляет собой связь, CR¹ или CR^{2c};
 - каждый из G¹ и G² независимо представляет собой N или CH;
 - каждый из W, X и Y независимо представляет собой N, NR⁵ или CR⁶;
 - Z представляет собой связь, N или CR^{6a}, или Z представляет собой NH, если Y представляет собой C=O;
 - L¹ представляет собой связь или NR⁷;
 - L² представляет собой связь или C₁-C₆алкилен;
 - R¹ представляет собой арил;
 - каждый из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} независимо представляет собой H, галоген, -OH, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆алкокси, C₃-C₈циклоалкил, гетероарил или арил;
 - в каждом случае R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, циано, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкинил, гидроксилалкил, аминилалкил, алкиламинилалкил, цианоалкил, карбоксиалкил, аминилкарбонилалкил или аминилкарбонил; или R^{3a} и R^{3b} соединяются с образованием карбоциклического или гетероциклического кольца; или R^{3a} представляет собой H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, циано, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкинил, гидроксилалкил, аминилалкил, алкиламинилалкил, цианоалкил, карбоксиалкил, аминилкарбонилалкил или аминилкарбонил, а R^{3b} соединяется с R^{4b} с образованием карбоциклического или гетероциклического кольца;
 - в каждом случае R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, циано, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкинил, гидроксилалкил, аминилалкил, алкиламинилалкил, цианоалкил, карбоксиалкил, аминилкарбонилалкил или аминилкарбонил; или R^{4a} и R^{4b} соединяются с образованием карбоциклического или гетероциклического кольца; или R^{4a} представляет собой H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, циано, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкинил, гидроксилалкил, аминилалкил, алкиламинилалкил, цианоалкил, карбоксиалкил, аминилкарбонилалкил или аминилкарбонил, а R^{4b} соединяется с R^{3b} с образованием карбоциклического или гетероциклического кольца;
 - в каждом случае R⁵ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил или связь с L¹;
 - в каждом случае R⁶ независимо представляет собой H, оксо, циано, цианоалкил, амина, аминилалкил, аминилалкиламинил, аминилкарбонил, аминилсульфонил, -CO₂NR^aR^b, где каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил, или R^a и R^b соединяются с образованием карбоциклического или гетероциклического кольца, алкиламинил, галогеналкиламинил, гидроксилалкиламинил, амидинилалкил, амидинилалкокси, амидинилалкиламинил, гуанидинилалкил, гуанидинилалкокси, гуаниди-

нилалкиламинил, C₁-C₆алкокси, аминилалкокси, алкиламинилалкокси, алкилкарбониламинилалкокси, C₁-C₆алкил, гетероцикллил, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламинил, гетероциклилалкиламинил, гетероарил, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламинил, гетероарилалкиламинил, арил, арилокси, ариламинил, арилалкиламинил, арилалкилокси или связь с L¹;

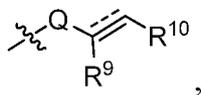
R^{6a} представляет собой H, алкил или связь с L¹;

R⁷ представляет собой H или C₁-C₆алкил;

каждый из m¹ и m² независимо равен 1, 2 или 3;

==== обозначает одинарную или двойную связь, благодаря которой удовлетворены все валентности;

E имеет следующую структуру:



где \equiv обозначает двойную или тройную связь;

Q представляет собой -C(=O)-, -C(=NR⁸)-, -NR⁸C(=O)-, -S(=O)₂- или -NR⁸S(=O)₂-;

R⁸ представляет собой H, C₁-C₆алкил или гидроксилалкил;

R⁸ представляет собой H, -OH, -CN или C₁-C₆алкил;

если \equiv представляет собой двойную связь, тогда каждый из R⁹ и R¹⁰ независимо представляет собой H, циано, карбоксил, C₁-C₆алкил, алкоксикарбонил, аминилалкил, алкиламинилалкил, гетероарил или гидроксилалкил, или R⁹ и R¹⁰ соединяются с образованием карбоциклического или гетероциклического кольца;

если \equiv представляет собой тройную связь, тогда R⁹ отсутствует, а R¹⁰ представляет собой H, C₁-C₆алкил, аминилалкил, алкиламинилалкил или гидроксилалкил;

по меньшей мере один из W, X, Y или Z представляет собой CR⁶, где R⁶ представляет собой связь с L¹, или по меньшей мере один из W, X или Y представляет собой NR⁵, где R⁵ представляет собой связь с L¹, и

каждый из алкилена, гетероциклила, гетероарила, арила, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галоалкила, C₁-C₆алкокси, алкоксикарбонила, C₃-C₈циклоалкила, C₂-C₆алкинила, гидроксилалкила, аминилалкила, алкиламинилалкила, цианоалкила, карбоксиалкила, аминилкарбонилалкила, аминилкарбонила, аминилалкиламинила, аминилсульфонила, карбоциклического кольца, гетероциклического кольца, алкиламинила, галоалкиламинила, гидроксилалкиламинила, амидинилалкила, амидинилалкокси, амидинилалкиламинила, гуанидинилалкила, гуанидинилалкокси, гуанидинилалкиламинила, аминилалкокси, алкиламинилалкокси, алкилкарбониламинилалкокси, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламинила, гетероциклилалкиламинила, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламинила, гетероарилалкиламинила, арилокси, ариламинила, арилалкиламинила и арилалкилокси необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из аминила, циано, гидрокси, имино, нитро, оксо, тиоксо, гало, аминилсульфонила, аминилкарбонила, C₁-C₁₂алкила, C₁-C₆алкиламинилкарбонила, аминилкарбонилC₁-C₆алкила, C₁-C₁₂галоалкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галоалкокси, C₁-C₆алкоксиалкила, C₁-C₆галоалкоксиалкила, цианоC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилциклоалкила, C₁-C₆алкилгетероциклоалкила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкиламинила, C₁-C₆алкилкарбониламинила, C₁-C₆гидроксилалкила, C₂-C₆алкенилкарбониламинила, C₁-C₆тиоалкила, арила, аралкила, C₃-C₈циклоалкила, C₃-C₈циклоалкилалкила, аминилкарбонилC₃-C₈циклоалкила, C₃-C₈циклоалкиламинилкарбонила, конденсированного C₃-C₈циклоалкила, гетероциклила, N-гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила, N-гетероарила и гетероарилалкила, и

алкил представляет собой C₁-C₆алкил;

аминил представляет собой -NR_aR_b, где каждый из R_a и R_b независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил;

гетероцикллил представляет собой 3-18-членный неароматический кольцевой радикал, содержащий от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы;

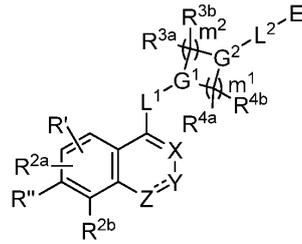
гетероциклическое кольцо представляет собой 3-18-членное неароматическое кольцо, содержащее от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы;

гетероарил представляет собой 5-14-членную кольцевую систему, содержащую от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и по меньшей мере одного ароматического кольца;

арил представляет собой углеводородную кольцевую систему, содержащую от 6 до 18 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо; и

карбоциклическое кольцо представляет собой C₃-C₁₅ неароматический моноциклический или полициклический углеводородный радикал.

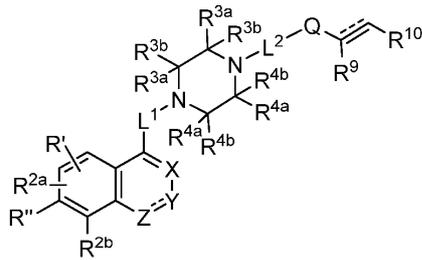
2. Соединение по п.1, где соединение характеризуется следующей структурой (I):



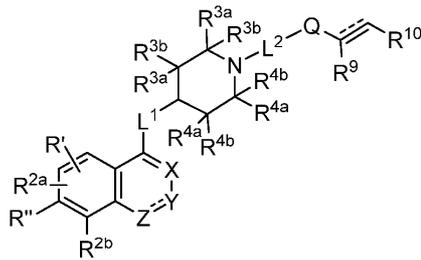
(I),

где R' представляет собой R¹ и R'' представляет собой R^{2c} или R' представляет собой H и R'' представляет собой R¹.

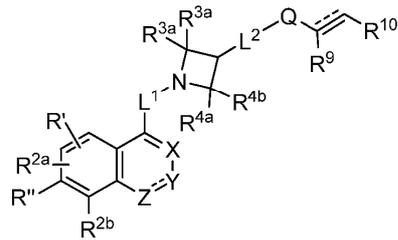
3. Соединение по любому из пп.1 или 2, где соединение характеризуется одной из следующих структур (I'b), (I'c), (I'd) или (I'e):



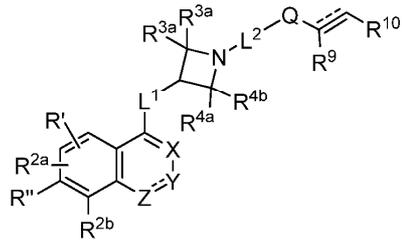
(I'b)



(I'c)



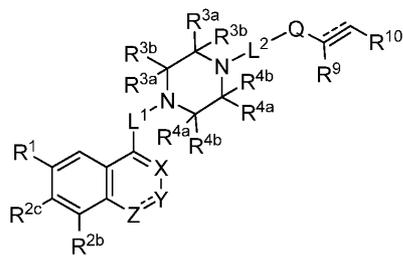
(I'd)



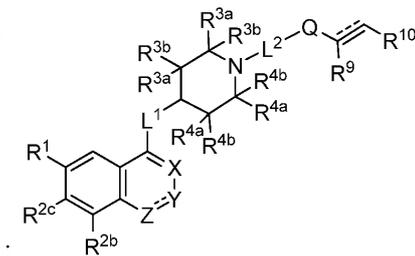
(I'e)

ИЛИ

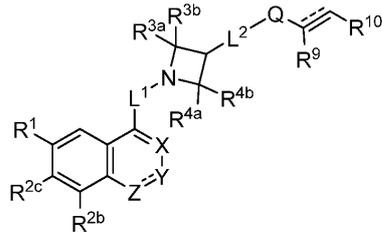
4. Соединение по п.3, где соединение характеризуется одной из следующих структур (I'f), (I'g), (I'h) или (I'i):



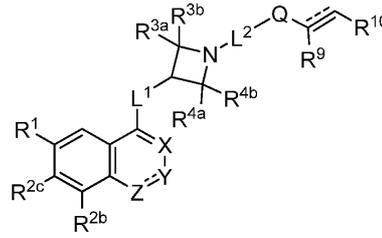
(I'f)



(I'g)



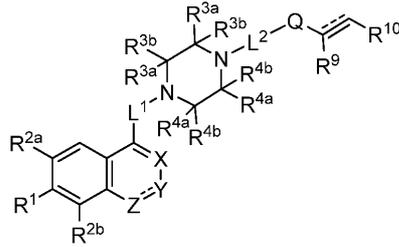
(I'h)



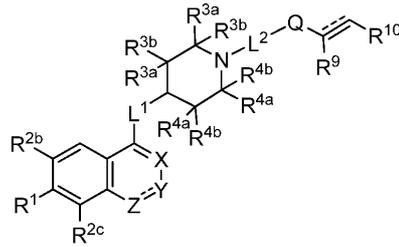
(I'i)

или

5. Соединение по п.4, где соединение характеризуется одной из следующих структур (I'j), (I'k), (I'l) или (I'm):



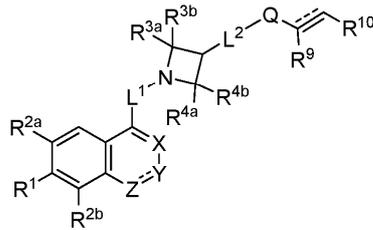
(I'j)



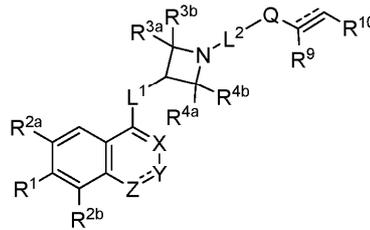
(I'k)

;

;



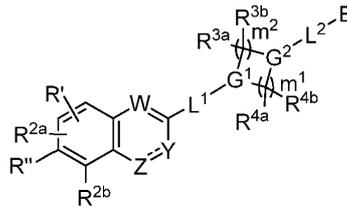
(I'l)



(I'm)

или

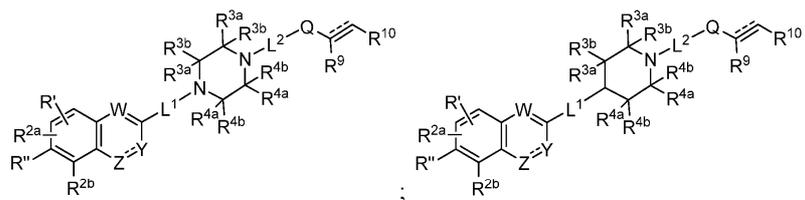
6. Соединение по п.1, где соединение характеризуется следующей структурой (I''):



(I'')

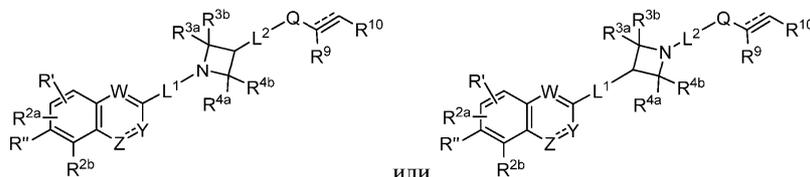
где R' представляет собой R¹ и R'' представляет собой R^{2c} или R' представляет собой H и R'' представляет собой R¹.

7. Соединение по любому из пп.1 или 6, где соединение характеризуется одной из следующих структур (I''b), (I''c), (I''d) или (I''e):



(I''b)

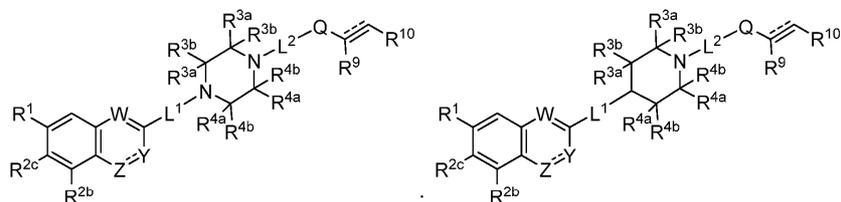
(I''c)



(I''d)

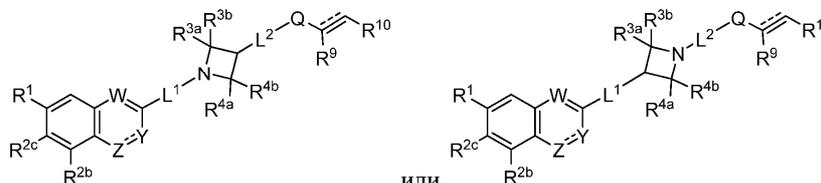
(I''e)

8. Соединение по п.7, где соединение характеризуется одной из следующих структур (I''f), (I''g), (I''h) или (I''i):



(I''f)

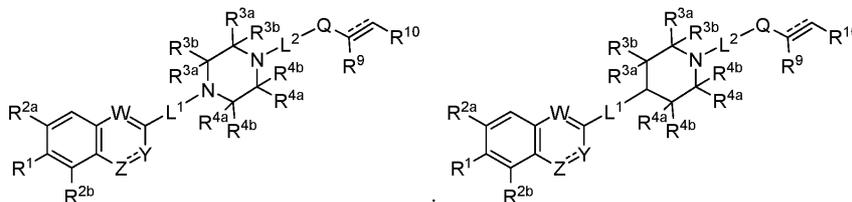
(I''g)



(I''h)

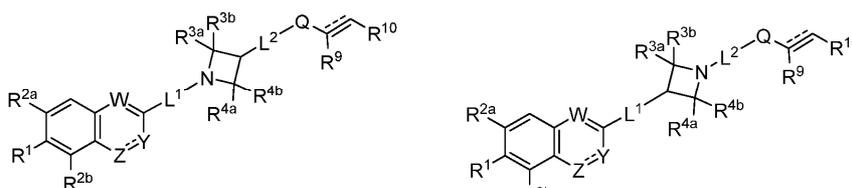
(I''i)

9. Соединение по п.7, где соединение характеризуется одной из следующих структур (I''j), (I''k), (I''l) или (I''m):



(I''j)

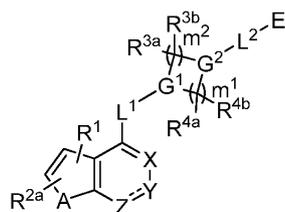
(I''k)



(I''l)

(I''m)

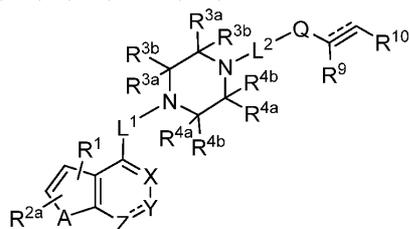
10. Соединение по п.1, где соединение характеризуется следующей структурой (I''n):



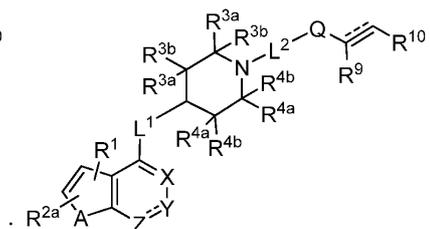
(I'''),

где А представляет собой NH или S.

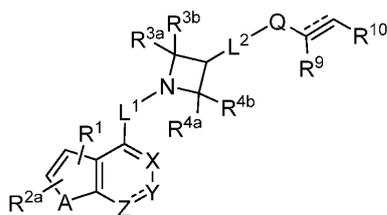
11. Соединение по любому из пп.1 или 10, где соединение характеризуется одной из следующих структур (I''b), (I''c), (I''d) или (I''e):



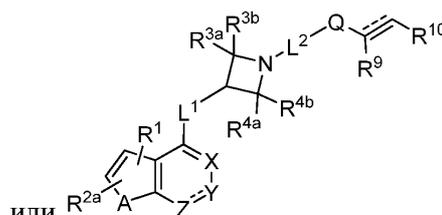
(I''b)



(I''c)

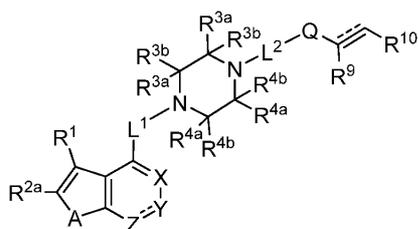


(I''d)

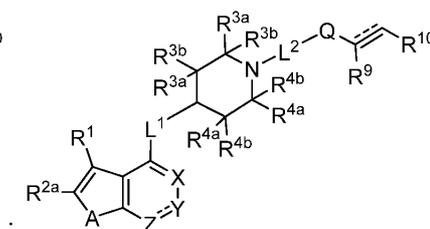


(I''e)

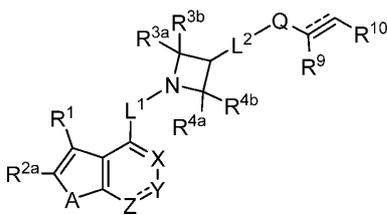
12. Соединение по п.11, где соединение характеризуется одной из следующих структур (I''f), (I''g), (I''h) или (I''i):



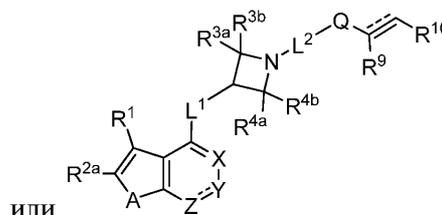
(I''f)



(I''g)



(I''h)



(I''i)

13. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой фенил.

14. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой нафтил.

15. Соединение по любому из пп.13, 14, где R¹ является незамещенным.

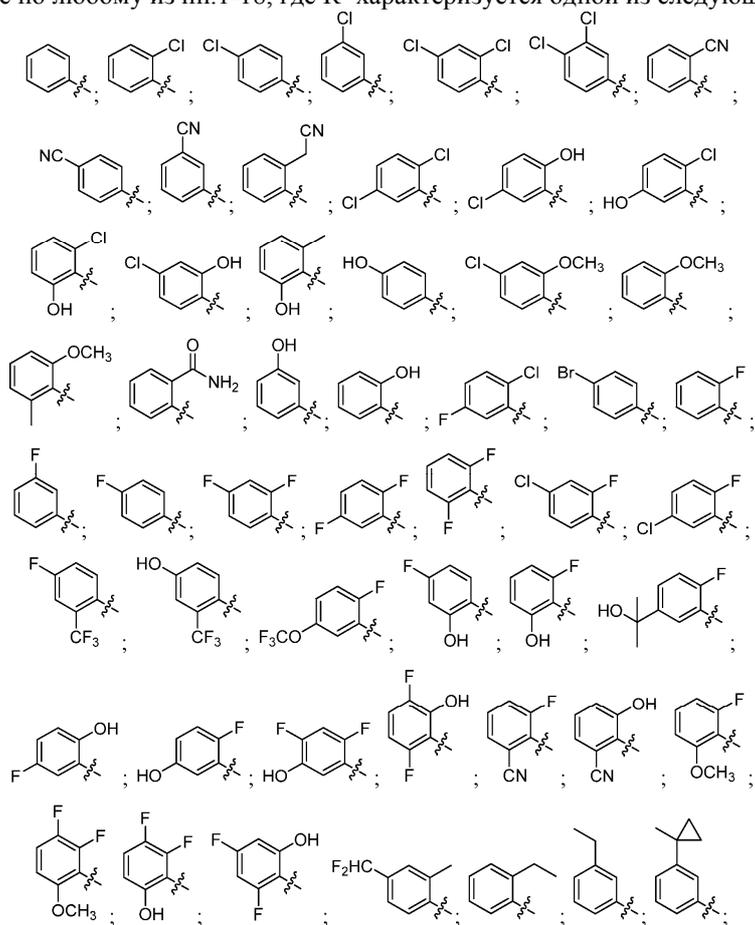
16. Соединение по любому из пп.13, 14, где R¹ является замещенным одним или более заместите-

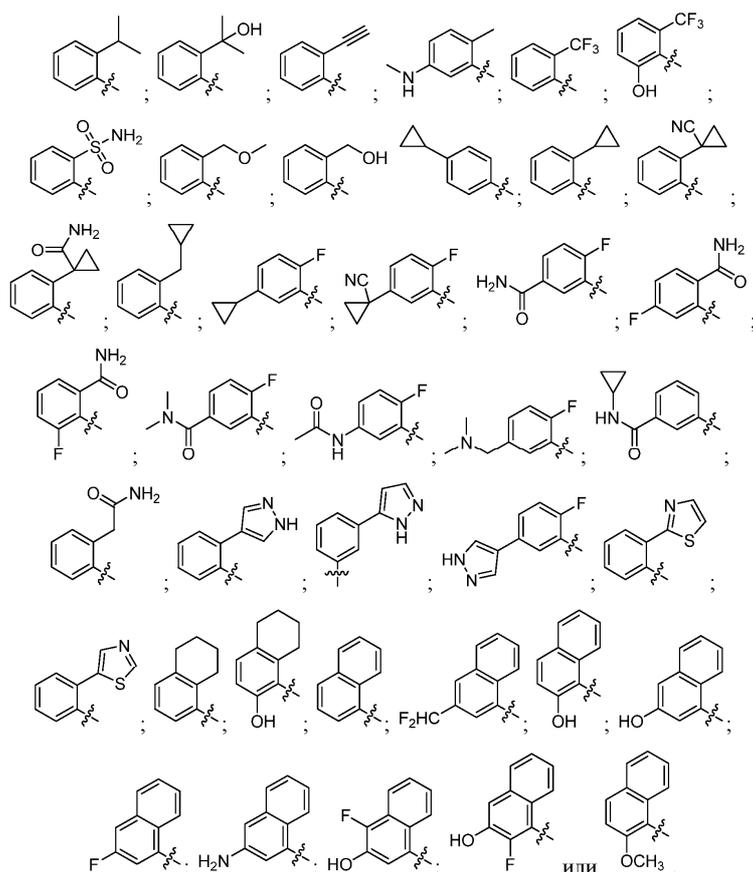
лями.

17. Соединение по п.16, где заместители выбраны из галогена, циано, цианоС₁-С₆алкила, гидроксильна, С₁-С₆алкила, С₁-С₆алкилциклоалкила, С₂-С₆алкинила, С₁-С₆алкокси, С₁-С₆галогеналкокси, С₁-С₆алкиламинила, С₁-С₆алкилкарбониламинила, С₁-С₆гидроксилалкила, С₁-С₆галогеналкила, С₁-С₆алкоксиалкила, аминилсульфона, аминилкарбонила, аминилкарбонилС₁-С₆алкила, аминилкарбонилС₃-С₈циклоалкила, С₁-С₆алкиламинилкарбонила, С₃-С₈циклоалкиламинилкарбонила, С₃-С₈циклоалкилалкила и С₃-С₈циклоалкила, конденсированного С₃-С₈циклоалкила и гетероарила.

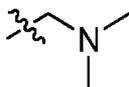
18. Соединение по п.17, где заместители выбраны из фтора, хлора, брома, циано, -ОН, гидроксиметила, метокси, метоксиметила, метила, этила, изопропила, дифторметила, трифторметила, аминилкарбонила и циклопропила.

19. Соединение по любому из пп.1-18, где R¹ характеризуется одной из следующих структур:



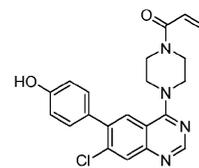
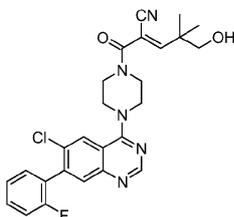
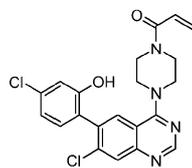
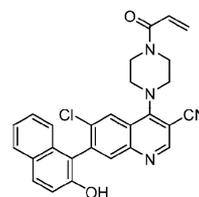
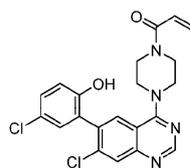
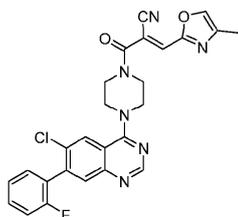
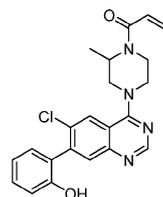
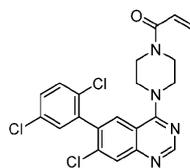
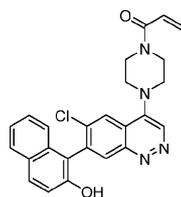
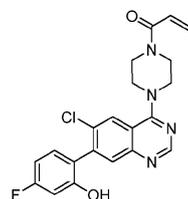
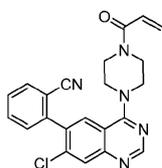
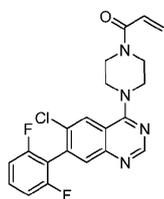
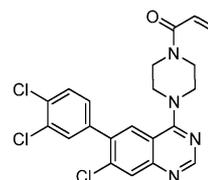
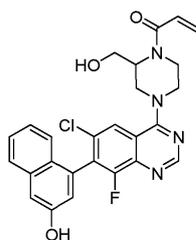
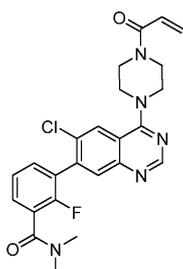
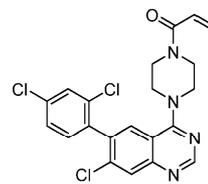
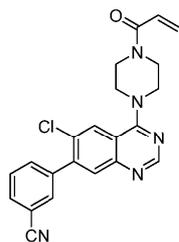
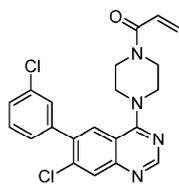
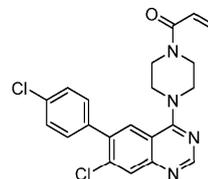
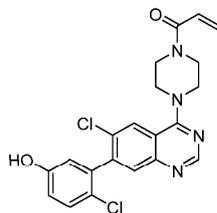
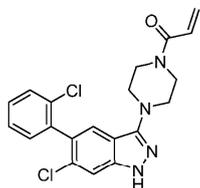
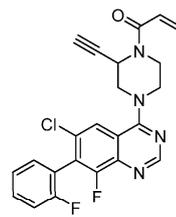
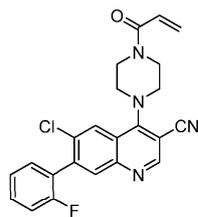
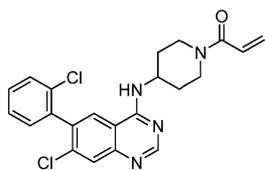


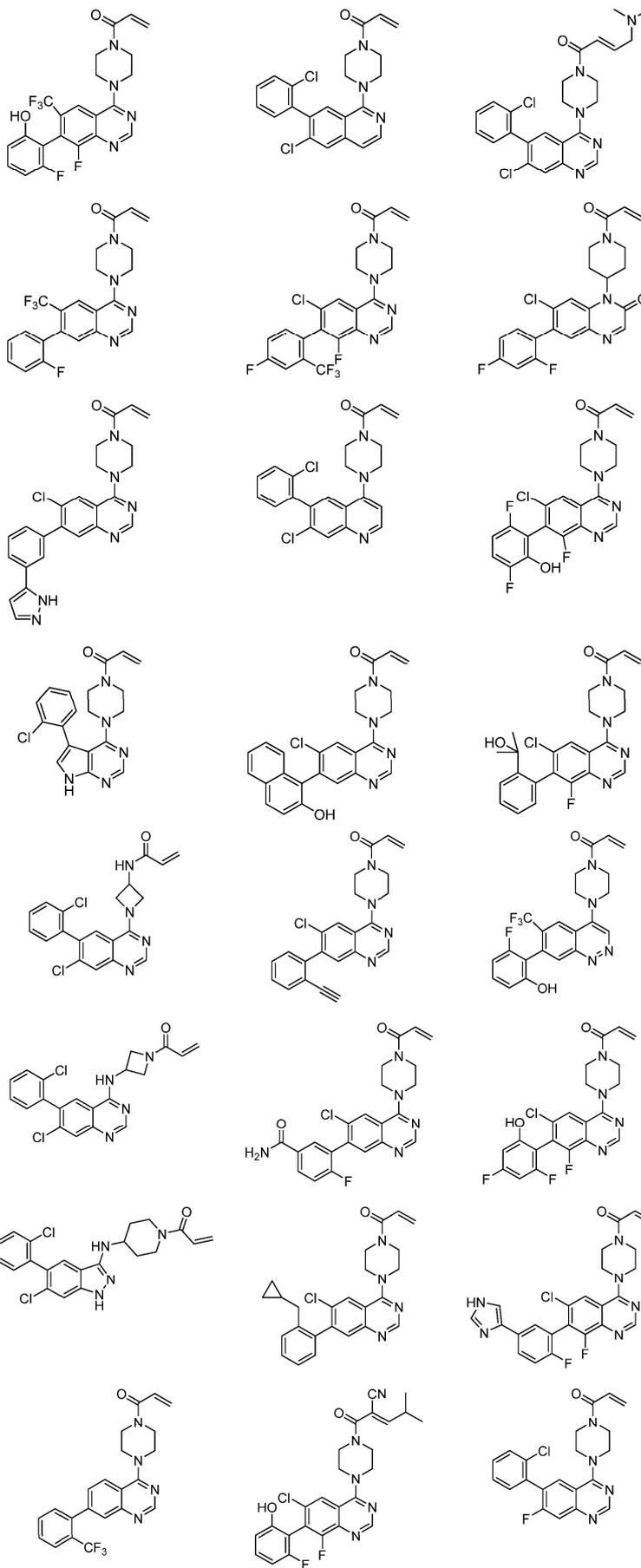
20. Соединение по любому из пп.1-19, где R^{2a} представляет собой H.
21. Соединение по любому из пп.1-19, где R^{2a} представляет собой галоген.
22. Соединение по п.21, где R^{2a} представляет собой хлор или фтор.
23. Соединение по любому из пп.1-19, где R^{2a} представляет собой C_1 - C_6 алкил.
24. Соединение по любому из пп.1-19, где R^{2a} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил.
25. Соединение по п.24, где R^{2a} представляет собой циклопропил.
26. Соединение по любому из пп.1-25, где R^{2b} и R^{2c} , если присутствуют, представляют собой H.
27. Соединение по любому из пп.1-25, где каждый из R^{2b} и R^{2c} , если присутствует, независимо представляет собой галоген.
28. Соединение по любому из пп.1-25, где R^{2b} , если присутствует, представляет собой галоген.
29. Соединение по любому из пп.1-25, где R^{2c} , если присутствует, представляет собой галоген.
30. Соединение по любому из пп.27-29, где галоген представляет собой хлор или фтор.
31. Соединение по любому из пп.4-30, где Q представляет собой $-C(=O)-$.
32. Соединение по любому из пп.4-30, где Q представляет собой $-S(=O)_2-$.
33. Соединение по любому из пп.4-30, где Q представляет собой $-NR^8C(=O)-$.
34. Соединение по любому из пп.4-30, где Q представляет собой $-NR^8S(=O)_2-$.
35. Соединение по п.33 или 34, где R^8 представляет собой H.
36. Соединение по п.33 или 34, где R^8 представляет собой гидроксилалкил.
37. Соединение по п.36, где гидроксилалкил представляет собой 2-гидроксилалкил.
38. Соединение по любому из пп.4-37, где по меньшей мере один из R^9 или R^{10} представляет собой H.
39. Соединение по п.38, где каждый из R^9 и R^{10} представляет собой H.
40. Соединение по любому из пп.4-38, где R^{10} представляет собой алкиламинилалкил.
41. Соединение по п.40, где R^{10} характеризуется следующей структурой:

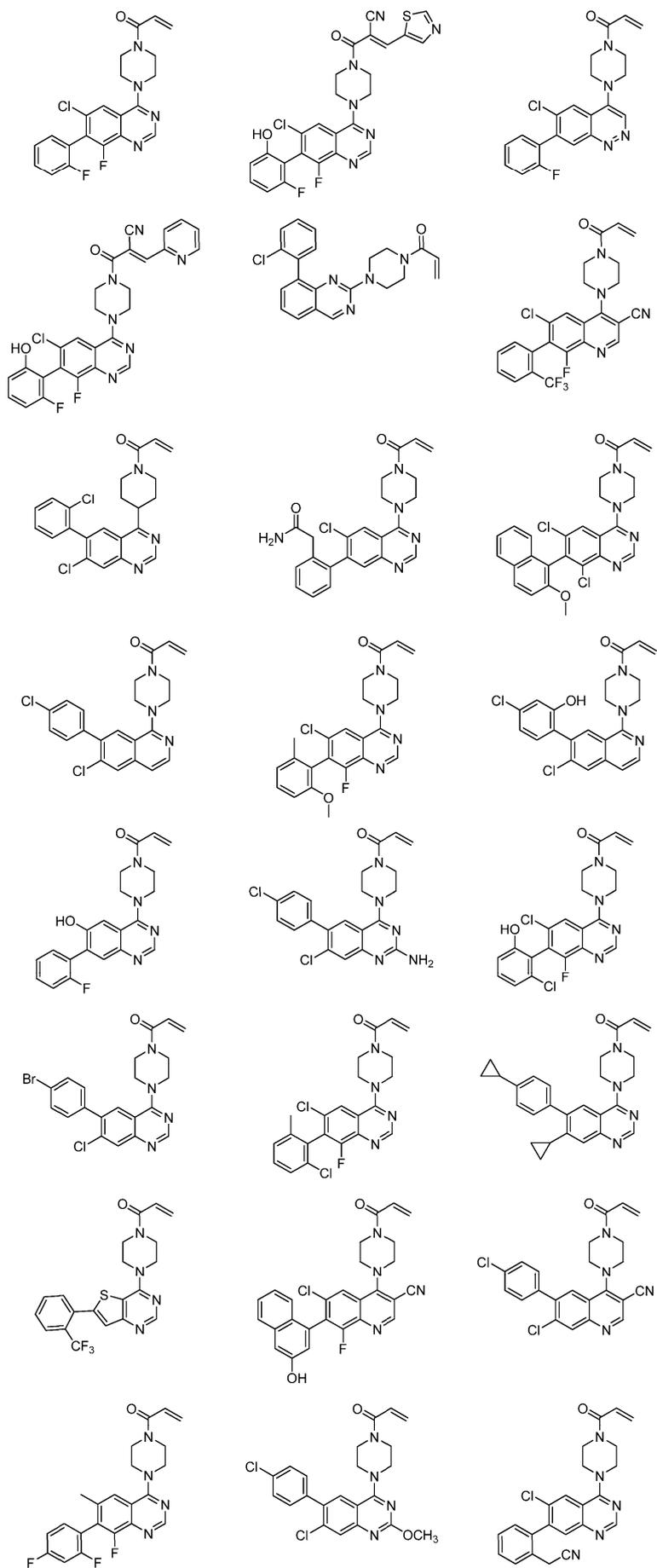


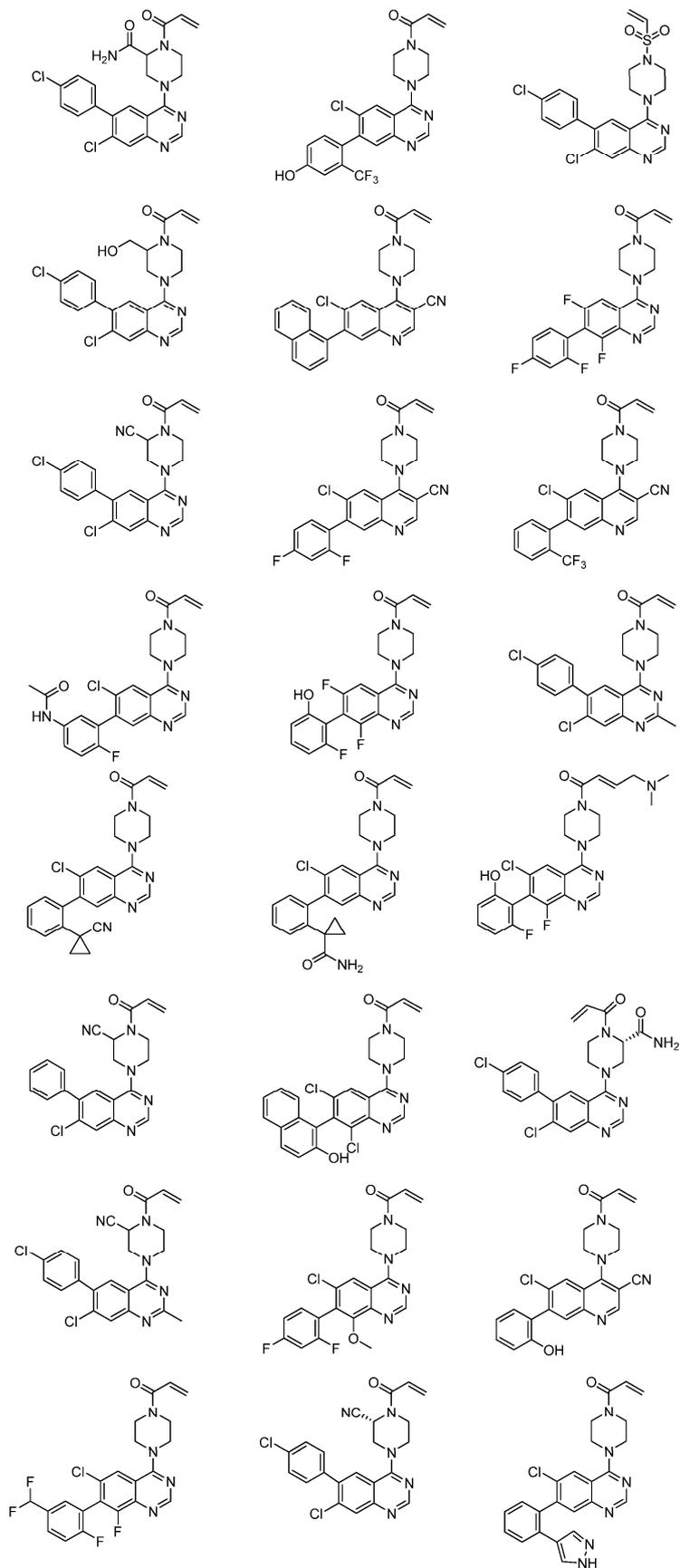
42. Соединение по любому из пп.4-38, где R^{10} представляет собой гидроксилалкил.
43. Соединение по п.42, где гидроксилалкил представляет собой 2-гидроксилалкил.
44. Соединение по любому из пп.4-37, где R^9 и R^{10} соединяются с образованием карбоциклического кольца.
45. Соединение по п.44, где карбоциклическое кольцо представляет собой циклопентеновое, циклогексеновое или фенильное кольцо.
46. Соединение по любому из пп.1-45, где E характеризуется одной из следующих структур:

033689

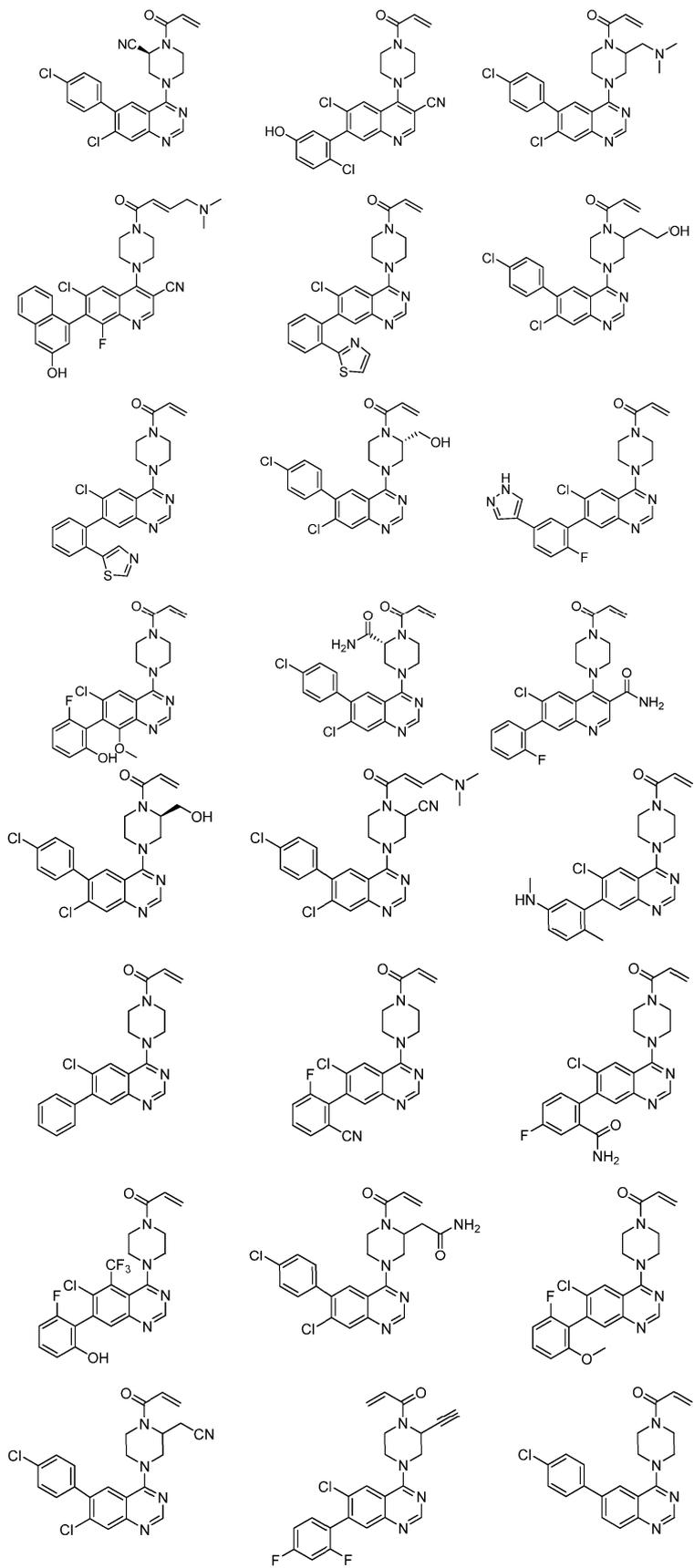


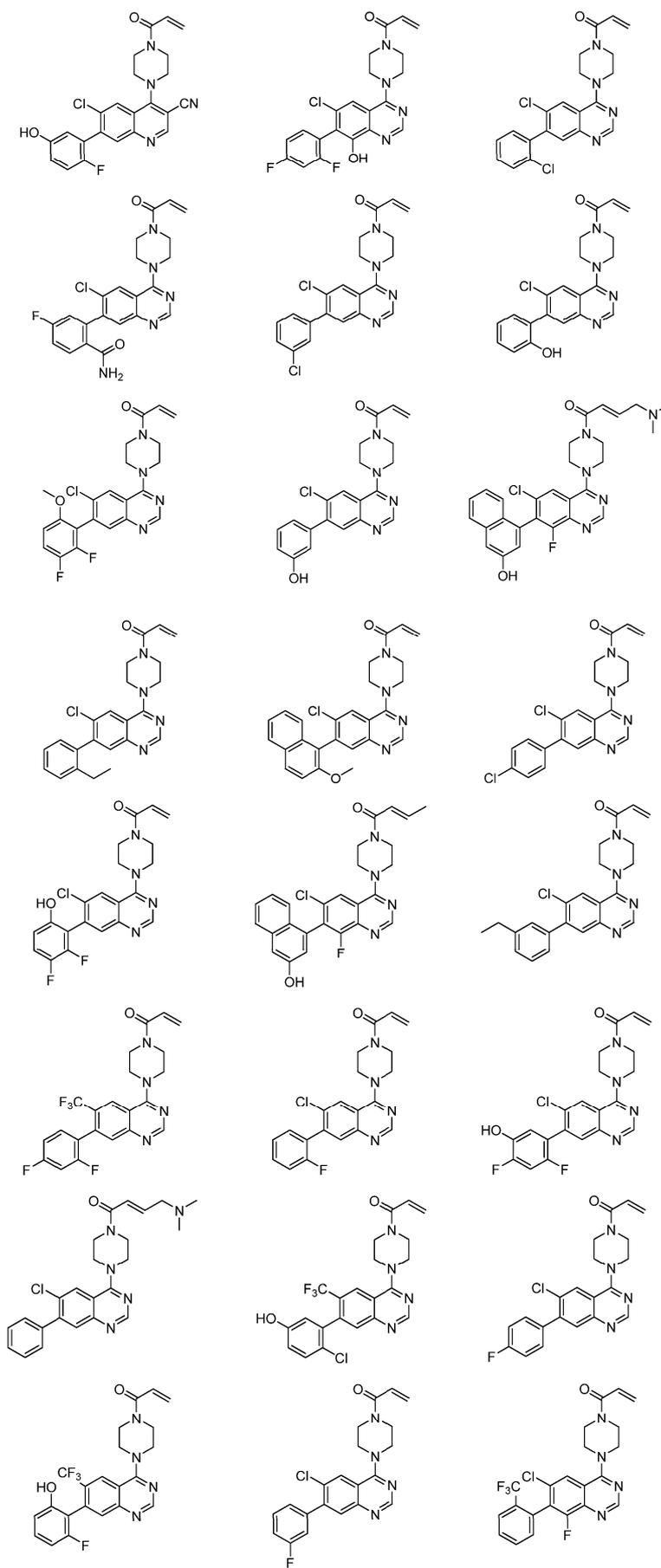


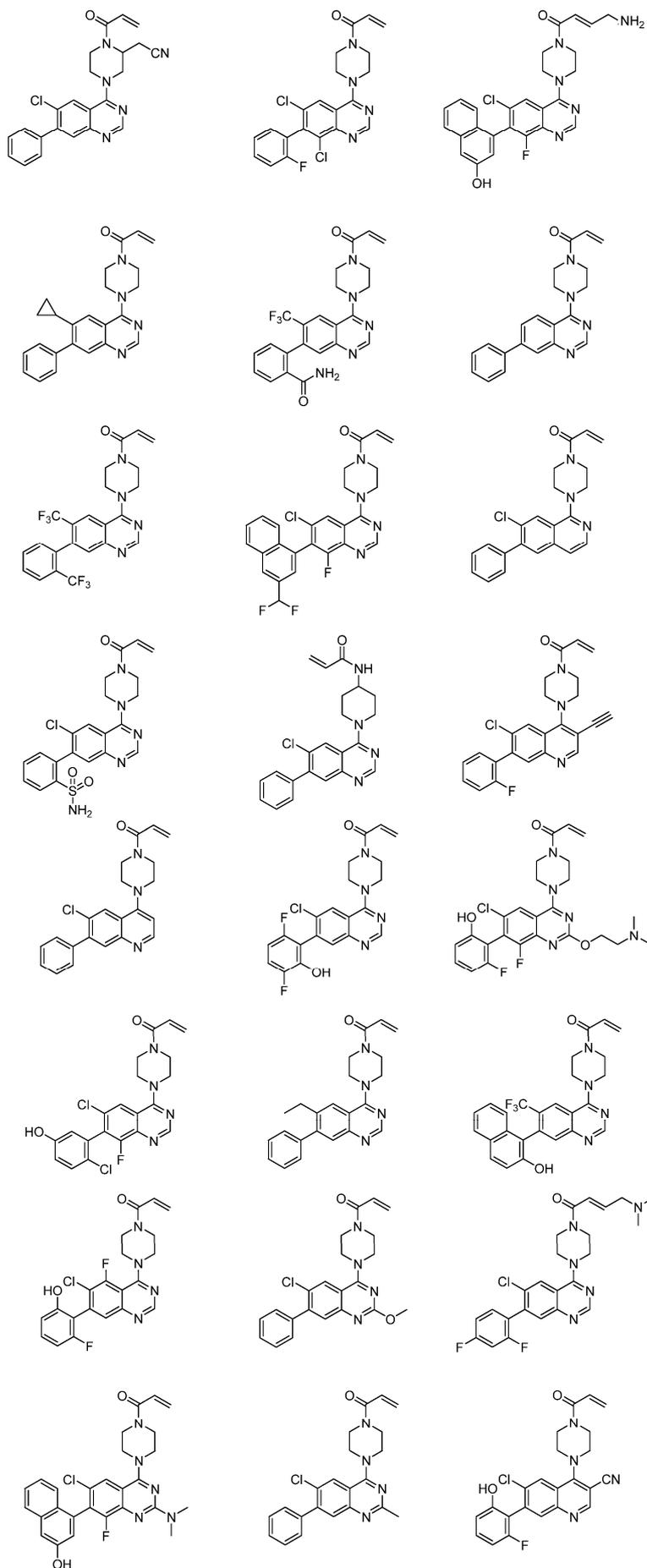


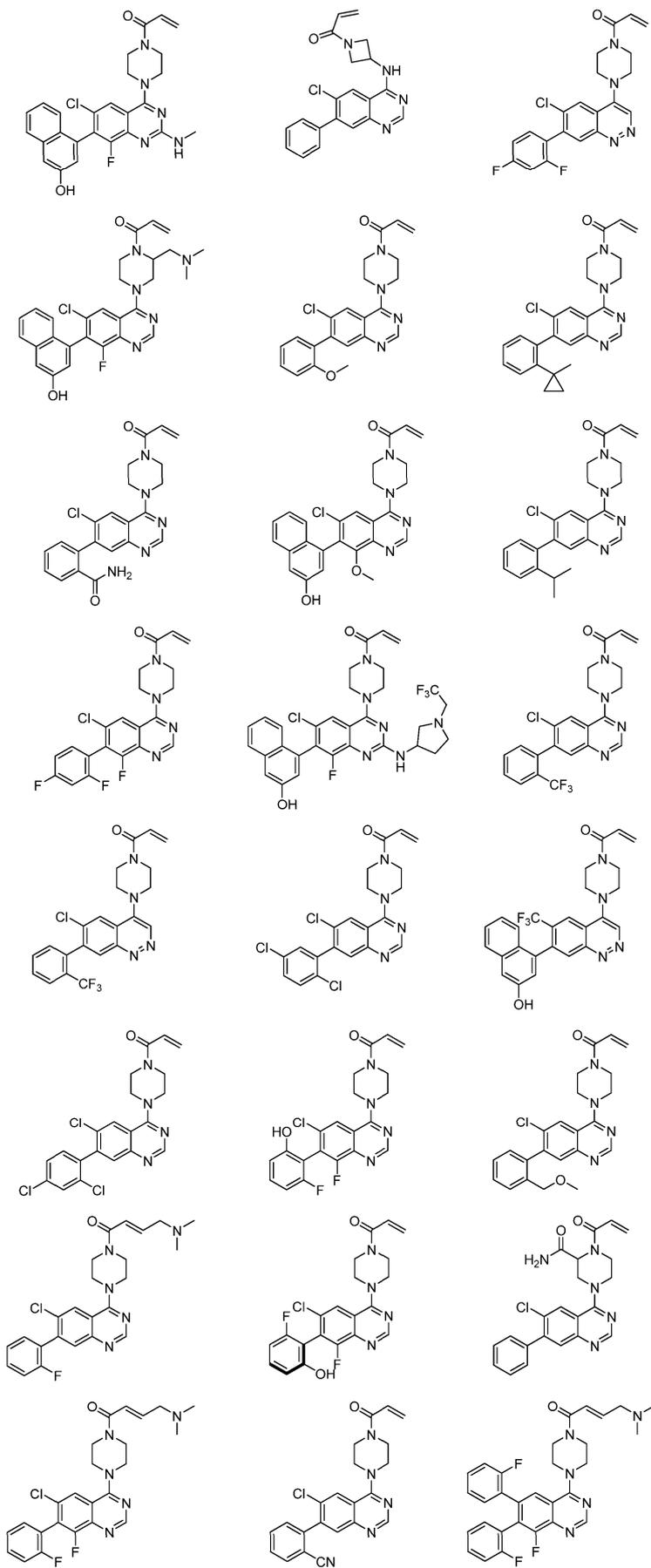


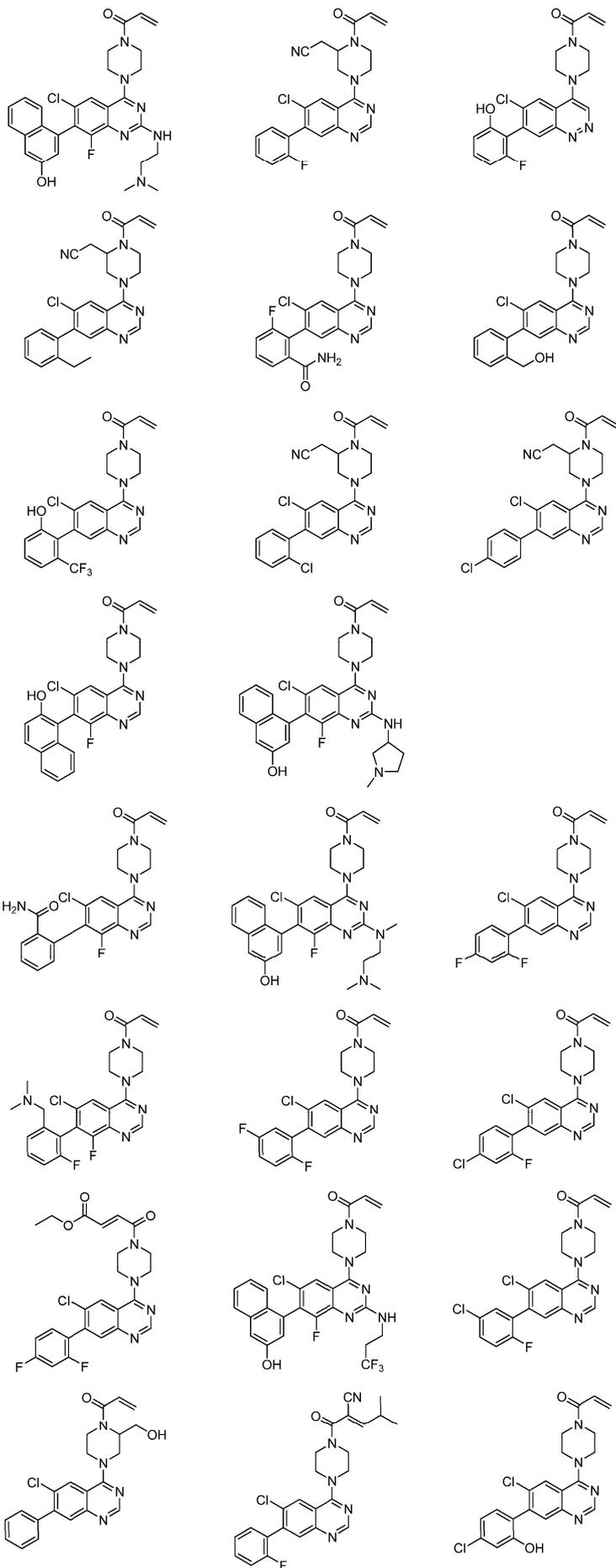
033689

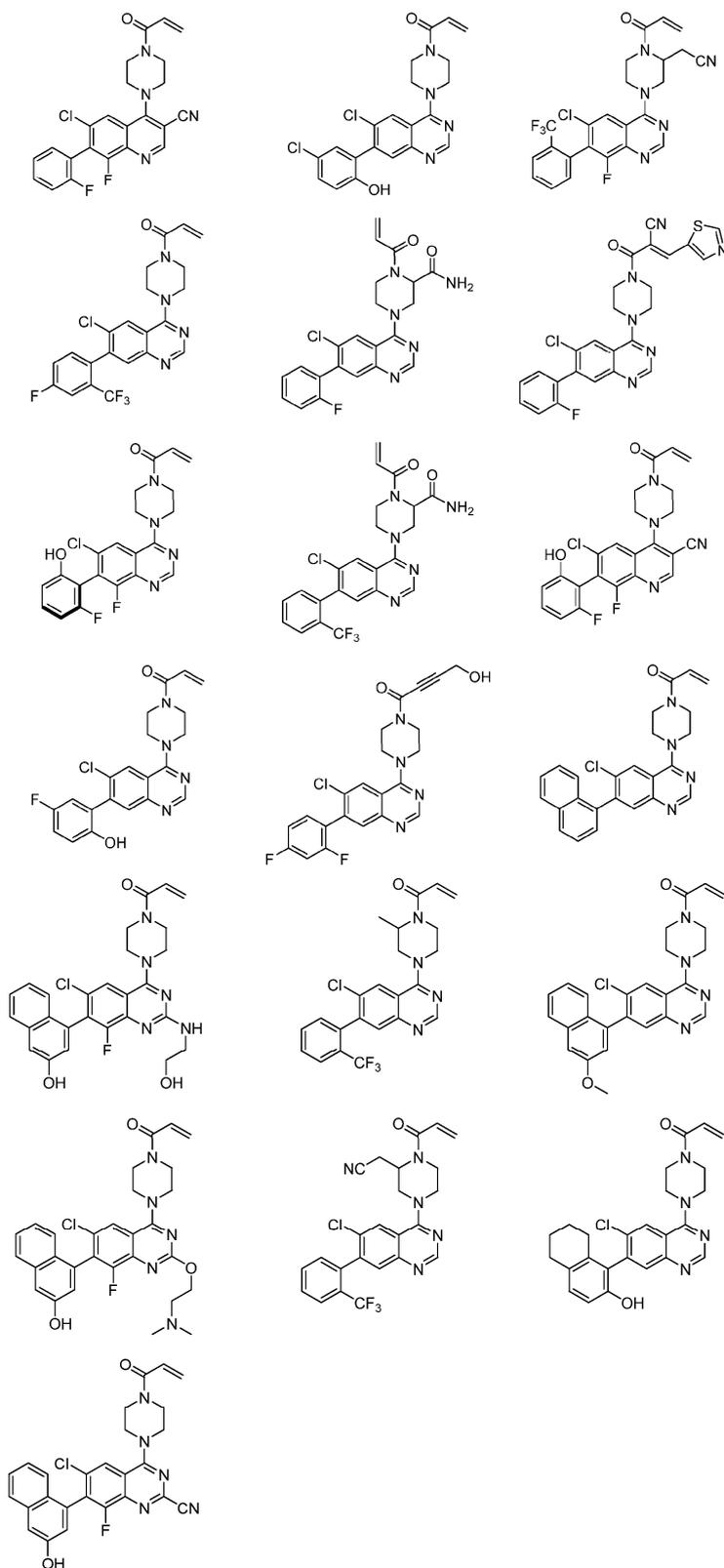












70. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-69 и фармацевтически приемлемый носитель.

71. Фармацевтическая композиция по п.70, где фармацевтическая композиция составлена для перорального введения.

72. Фармацевтическая композиция по п.70, где фармацевтическая композиция составлена для инъекции.

73. Применение фармацевтической композиции по п.70 для лечения рака.

74. Применение по п.73, где рак опосредован G12C-мутацией KRAS, G12C-мутацией HRAS или G12C-мутацией NRAS.

75. Применение по п.73, где рак представляет собой гемабластоз, рак поджелудочной железы, МУН-ассоциированный полипоз, колоректальный рак или рак легкого.

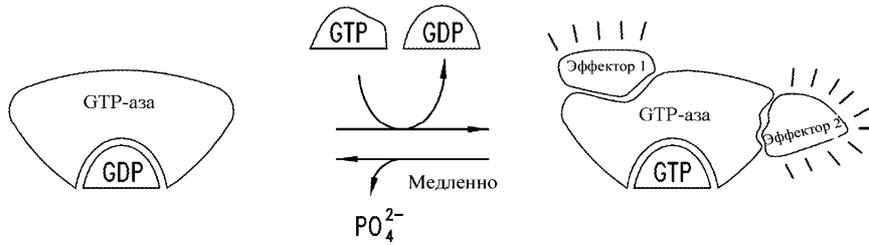
76. Применение соединения по любому из пп.1-69 для регулирования активности G12С-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS.

77. Применение соединения по любому из пп.1-69 для ингибирования пролиферации клеток.

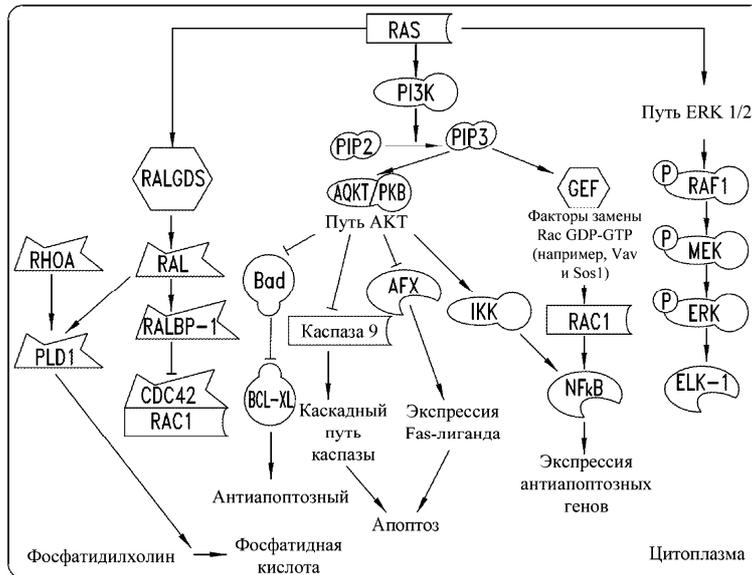
78. Применение по п.77, где ингибирование пролиферации клеток определяют как снижение жизне-способности.

79. Применение соединения по любому из пп.1-69 для получения меченого G12С-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS.

80. Применение фармацевтической композиции по п.70 для ингибирования метастаза опухоли.



Фиг. 1



Фиг. 2

Онкоген	Тип опухоли	Суммарная частота мутаций (все опухоли)
Bcr-Abl	90% CML	<1%
EGFR	10% NSCLC	<5%
ALK	5% NSCLC	<1%
B-Raf	66% случаев меланомы	<5%
Flt3	25% AML	<1%
PI3ka	25% опухолей молочной железы, 25% опухолей эндометрия, 15% CRC	15-20%
K-Ras	>80% опухолей поджелудочной железы, >40% опухолей толстой кишки, >20% опухолей легкого	~20%

Фиг. 3

