

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190116 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.08.30(22) Дата подачи заявки
2019.06.27

(51) Int. Cl. C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
C12Q 1/686 (2018.01)
G01N 33/50 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)

(54) АГЕНТ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ

(31) 2018-122551

(32) 2018.06.27

(33) JP

(86) PCT/JP2019/025732

(87) WO 2020/004594 2020.01.02

(71) Заявитель:
РЕБОРНА БИОСАЙЕНСИЗ, ИНК.
(JP)

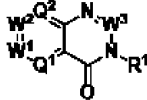
(72) Изобретатель:

Фудзи Кодзи, Ямасаки Такеси,
Судзуки Сунья, Оно Кодзи, Такахаги
Хироки (JP)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) Агент для профилактики или лечения спинальной мышечной атрофии по настоящему изобретению включает соединение, представленное формулой (I), или его соль



(I)

где каждый из W^1 , W^2 и W^3 независимо выбран из группы, состоящей из $C-R^2$, $C-R^3$, $C-R^c$ и $C-R^d$, и определяется одним из следующих пунктов от (i) до (iv): (i) когда W^3 представляет собой $C-R^2$, тогда W^1 представляет собой $C-R^3$, W^2 представляет собой $C-R^c$ или N, и R^1 представляет собой атом водорода; (ii) когда W^3 представляет собой $C-R^3$, тогда W^1 представляет собой $C-R^2$, W^2 представляет собой $C-R^c$ или N, и R^1 представляет собой атом водорода, C_1 -алкил или C_1 -алкокси; (iii) когда W^1 представляет собой $C-R^2$, тогда W^2 представляет собой $C-R^c$ или N, W^3 представляет собой $C-R^d$, и R^1 представляет собой алифатический гетероцикл, содержащий один или более атомов азота, причем алифатический гетероцикл необязательно замещен неароматическим заместителем; и (iv) когда W^2 представляет собой $C-R^2$, тогда W^1 представляет собой $C-R^c$, W^3 представляет собой $C-R^d$, и R^1 представляет собой алифатический гетероцикл, содержащий один или более атомов азота, причем алифатический гетероцикл необязательно замещен неароматическим заместителем; R^2 представляет собой 6-членное или более ароматическое кольцо, необязательно замещенное неароматическим заместителем; R^3 представляет собой алифатический гетероцикл, содержащий один или более атомов азота, причем алифатический гетероцикл необязательно замещен неароматическим заместителем; Q^1 выбран из $C-R^a$ и N; Q^2 выбран из $C-R^b$ и N; и каждый из R^a , R^b , R^c и R^d независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_1 -алкила, C_1 -алкокси и цианогруппы.

202190116

A1

A1

202190116

АГЕНТ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ

Область техники

5 [0001]

Настоящее изобретение относится к агентам для профилактики или лечения спинальной мышечной атрофии.

Предшествующий уровень техники

10 [0002]

Спинальная мышечная атрофия (СМА) — это нервно-мышечная атрофия, вызванная дегенерацией клеток передних рогов спинного мозга. Это аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, причинный ген которого находится в 5-й хромосоме.

15 [0003]

Известно, что причинным геном СМА является ген выживания двигательных нейронов 1 (*SMN1*), расположенный на хромосоме 5q13d. СМА развивается у людей, гомозиготных по мутациям, инактивирующим этот ген, таким как нулевые мутации или делеционные мутации.

20 [0004]

Хромосома 5q13d также содержит ген *SMN2*, который представляет собой инвертированную дупликацию гена *SMN1* с мутацией замены С-на-Т в положении нуклеотида 6 в экзоне 7. Хотя эта мутация представляет собой нуклеотидную замену, в которую не вовлечена замена какой-либо аминокислоты, она позволяет облегчить возникновение события альтернативного сплайсинга, исключая экзон 7. В результате приблизительно 90% белка, продуцируемого геном *SMN2*, является менее функциональным, тогда как приблизительно 10% — это белок с нормальной функцией, аналогичный белку, который продуцируется геном *SMN1*. Таким образом, потеря функции гена *SMN1* вызывает значительное уменьшение количества белка с нормальной функцией, даже в присутствии гена *SMN2*, что приводит к возникновению СМА.

[0005]

У пациентов с СМА наблюдается разное число копий гена *SMN2*; известно, что у людей с более высоким числом копий симптомы более легкие. Таким образом, считается, что увеличение количества белка с нормальной функцией может привести к лечению СМА.

35 [0006]

Недавно были разработаны антисмысловые соединения, регулирующие сплайсинг мРНК SMN2 (см., например, WO2010/148249). Антисмысловые соединения регулируют сплайсинг SMN2 так, чтобы он осуществлялся нормальным образом, тем самым увеличивая количество белка с нормальной функцией, чтобы облегчить симптомы СМА.

Литература, относящаяся к существующему уровню техники

Патентная литература

[0007]

Патентная литература 1: Публикация нерассмотренной патентной заявки № WO2010/148249.

Сущность изобретения

Проблема, которая должна быть решена данным изобретением

[0008]

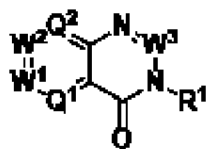
Целью настоящего изобретения является предоставление агентов для профилактики или лечения спинальной мышечной атрофии.

Средства для решения проблемы

[0009]

Одним аспектом настоящего изобретения является соединение или его соль, причем соединение представлено формулой (I):

[Химическая формула 1]



(I)

где:

каждый из W¹, W² и W³ независимо выбран из группы, состоящей из C-R², C-R³, C-R^c и C-R^d, и определяется одним из следующих пунктов от (i) до (iv):

(i) когда W³ представляет собой C-R², тогда W¹ представляет собой C-R³, W² представляет собой C-R^c или N, и R¹ представляет собой атом водорода;

(ii) когда W³ представляет собой C-R³, тогда W¹ представляет собой C-R², W² представляет собой C-R^c или N, и R¹ представляет собой атом водорода, C₁₋₈ алкил или C₁₋₈ алкокси;

(iii) когда W¹ представляет собой C-R², тогда W² представляет собой C-R^c или N, W³ представляет собой C-R^d, и R¹ представляет собой алифатический гетероцикл, содержащий один или более атомов

азота, причем алифатический гетероцикл необязательно замещен неароматическим заместителем; и

(iv) когда W^2 представляет собой $C-R^2$, W^1 представляет собой $C-R^c$, W^3 представляет собой $C-R^d$ и R^1 представляет собой алифатический гетероцикл, содержащий один или более атомов азота, причем алифатический гетероцикл необязательно замещен неароматическим заместителем;

R^2 представляет собой 6- или более-членное ароматическое кольцо, необязательно замещенное неароматическим заместителем;

R^3 представляет собой алифатический гетероцикл, содержащий один или более атомов азота, причем алифатический гетероцикл необязательно замещен неароматическим заместителем;

Q^1 выбран из $C-R^a$ и N;

Q^2 выбран из $C-R^b$ и N; и

каждый из R^a , R^b , R^c и R^d независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси и цианогруппы.

[0010]

В формуле (I) R^2 может представлять собой 8–10-членную азотсодержащую ароматическую гетероциклическую группу, содержащую два или более гетероатомов, причем 8–10-членная азотсодержащая ароматическая гетероциклическая группа необязательно замещена неароматическим заместителем; и R^3 может представлять собой 3–14-членную неароматическую гетероциклическую группу, содержащую один или более атомов азота, причем 3–14-членная неароматическая гетероциклическая группа необязательно замещена неароматическим заместителем. Кроме того, R^2 может представлять собой ароматический гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из индазолила, бензимидазолила, пирроло[1,2-а]пиразинила, пирроло[1,2-*b*]пиридазинила, пирроло[1,2-*c*]пиримидинила, пирроло[1,2-*b*]пиримидинила, имидазо[1,2-*a*]пиридинила, пиразоло[1,5-*a*]пиридинила, имидазо[1,5-*a*]пиридинила, пирроло[3,2-*b*]пиридинила, пирроло[3,2-*c*]пиридинила, пирроло[2,3-*c*]пиридинила, пирроло[2,3-*b*]пиридинила, 1,3-бензоксазолила, 1,2-бензизоксазолила, 2,1-бензизоксазолила, фууро[3,2-*b*]пиридинила, фууро[3,2-*c*]пиридинила, фууро[2,3-*c*]пиридинила, фууро[2,3-*b*]пиридинила, пиразоло[3,4-*b*]пиридинила, 1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридинила, пиразоло[3,4-*c*]пиридинила, 1*H*-пиразоло[3,4-*c*]пиридинила, пиразоло[4,3-*c*]пиридинила, пиразоло[4,3-*b*]пиридинила, пиразоло[1,5-*a*]пиразинила,

- пиразоло[1,5-а]пиримидинила,
 пиразоло[1,5-*b*]пиридазинила,
 имидазо[4,5-с]пиридинила,
 имидазо[1,2-а]пиразинила,
 5 имидазо[1,2-*b*]пиридазинила,
 имидазо[1,5-а]пиразинила,
 имидазо[1,5-*b*]пиридазинила,
 пирроло[3,2-*d*]пиримидинила,
 пирроло[2,3-*d*]пиридазинила,
 10 пирроло[2,3-с]пиридазинила,
 оксазоло[5,4-с]пиридинила,
 оксазоло[4,5-*b*]пиридинила,
 [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридинила,
 пиразоло[4,3-*d*]пиримидила,
 15 изоксазоло[4,5-*d*]пиримидинила, оксазоло[4,5-*d*]пиримидинила и
 оксазоло[5,4-*d*]пиримидинила, причем ароматический гетероцикл необязательно
 замещен одной – тремя группами R⁴; R³ может представлять собой
 алифатический гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из азетидинила,
 пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, азепанила,
 20 1,4-дiazепанила, 1,4-оксазепанила, октагидропирроло[3,4-*b*]пирролила,
 октагидропирроло[3,4-с]пирролила, октагидропирроло[3,2-*b*]пирролила,
 октагидро-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридинила, октагидро-5*H*-пирроло[3,2-с]пиридинила,
 октагидро-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридинила, октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридинила,
 октагидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиридинила, октагидро-1*H*-циклопентапиразина,
 25 октагидро-1*H*-пирроло[1,2-а]пиразинила, декагидро-2,6-нафтиридинила,
 декагидро-2,7-нафтиридинила, декагидро-1,6-нафтиридинила,
 декагидро-1,7-нафтиридинила, декагидро-хиноксалинила,
 октагидро-2*H*-пиридо[1,2-а]пиразинила, 3-азабицикло[3.1.0]гексила,
 1-азабицикло[2.2.1]гептила, 2-азабицикло[2.2.1]гептила,
 30 7-азабицикло[2.2.1]гептила, 1-азабицикло[2.2.2]октила, 2-азабицикло[2.2.2]октила,
 1-азабицикло[3.2.1]октила, 2-азабицикло[3.2.1]октила, 3-азабицикло[3.2.1]октила,
 6-азабицикло[3.2.1]октила, 8-азабицикло[3.2.1]октила, 1-азабицикло[3.2.2]нонила,
 2-азабицикло[3.2.2]нонила, 3-азабицикло[3.2.2]нонила, 6-азабицикло[3.2.2]нонила,
 1-азабицикло[3.3.1]нонила, 2-азабицикло[3.3.1]нонила, 3-азабицикло[3.3.1]нонила,
 35 9-азабицикло[3.3.1]нонила, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептила,
 1,4-диазабицикло[2.2.2]октила, 2,5-диазабицикло[2.2.2]октила,
 1,4-диазабицикло[3.2.1]октила, 2,6-диазабицикло[3.2.1]октила,

- 3,6-диазабицикло[3.2.1]октила, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октила,
 1,4-диазабицикло[3.2.2]нонила, 1,5-диазабицикло[3.2.2]нонила,
 2,6-диазабицикло[3.2.2]нонила, 3,6-диазабицикло[3.2.2]нонила,
 6,8-диазабицикло[3.2.2]нонила, 1-азаспиро[3.3]гептила, 2-азаспиро[3.3]гептила,
 5 1-азаспиро[3.4]октила, 2-азаспиро[3.4]октила, 5-азаспиро[3.4]октила,
 6-азаспиро[3.4]октила, 1-азаспиро[4.4]нонила, 2-азаспиро[4.4]нонила,
 1-азаспиро[4.5]деканила, 2-азаспиро[4.5]деканила, 6-азаспиро[4.5]деканила,
 7-азаспиро[4.5]деканила, 8-азаспиро[4.5]деканила, 1,6-дiazаспиро[3.3]гептила,
 2,6-дiazаспиро[3.3]гептила, 1,7-дiazаспиро[4.4]нонила,
 10 2,7-дiazаспиро[4.4]нонила, 1,6-дiazаспиро[3.5]нонила, 1,7-дiazаспиро[3.5]нонила,
 2,5-дiazаспиро[3.5]нонила, 2,6-дiazаспиро[3.5]нонила, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонила,
 5,8-дiazаспиро[3.5]нонила, 1,7-дiazаспиро[4.5]децила, 1,8-дiazаспиро[4.5]децила,
 2,6-дiazаспиро[4.5]децила, 2,7-дiazаспиро[4.5]децила, 2,8-дiazаспиро[4.5]децила
 и 6,9-дiazаспиро[4.5]децила, причем алифатический гетероцикл необязательно
 15 замещен одной – тремя группами R^5 и необязательно содержит от одной до трех
 двойных связей, при этом алифатический гетероцикл необязательно содержит от
 одной до трех карбонильных групп, при этом каждая из карбонильных групп имеет
 атом углерода в кольце алифатического гетероцикла; R^4 и R^5 могут быть выбраны
 из группы, состоящей из:
 20 (I) галогена;
 (II) цианогруппы;
 (III) нитрогруппы;
 (IV) гидроксигруппы, необязательно замещенной C_{1-6} алкильной или C_{1-10}
 циклоалкильной группой, необязательно замещенной одним – пятью
 25 заместителями, выбранными из группы, состоящей из:
 (a) галогена;
 (b) цианогруппы;
 (c) нитрогруппы;
 (d) C_{1-6} алкоксигруппы;
 30 (e) C_{1-6} алкиламиногруппы; и
 (f) C_{1-6} алкил(C_{1-6} алкил)аминогруппы;
 (V) аминогруппы, необязательно замещенной C_{1-6} алкильной или C_{1-10}
 циклоалкильной группой, необязательно замещенной одним – пятью
 заместителями, выбранными из группы, состоящей из:
 35 (a) галогена;
 (b) цианогруппы;
 (c) нитрогруппы;

(d) C₁₋₆ алкоксигруппы;

(e) C₁₋₆ алкиламиногруппы; и

(f) C₁₋₆ алкил(C₁₋₆ алкил)аминогруппы; и

(VI) C₁₋₆ алкильной или C₁₋₁₀ циклоалкильной группы, необязательно замещенной одним – пятью заместителями, выбранными из группы, состоящей из:

(a) галогена;

(b) цианогруппы;

(c) нитрогруппы;

(d) C₁₋₆ алкоксигруппы;

(e) C₁₋₆ алкиламиногруппы; и

(f) C₁₋₆ алкил(C₁₋₆ алкил)аминогруппы.

[0011]

Соединение, представленное формулой (I), может представлять собой 2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он.

[0012]

Другим аспектом настоящего изобретения является лекарственное средство, включающее в качестве активного ингредиента любое одно из описанных выше соединений или его соль. Это лекарственное средство может быть регулятором сплайсинга, может быть усилителем экспрессии, усиливающим экспрессию нормальной мРНК SMN и/или нормального белка SMN, или может быть агентом для профилактики или лечения спинальной мышечной атрофии.

[0013]

Еще одним аспектом настоящего изобретения является регулятор сплайсинга, усилитель экспрессии, усиливающий экспрессию нормальной мРНК SMN и/или нормального белка SMN, или агент для профилактики или лечения спинальной мышечной атрофии, который включает в качестве активного ингредиента любое одно из описанных выше соединений или его соль.

[0014]

Еще одним аспектом настоящего изобретения является способ профилактического или терапевтического лечения спинальной мышечной атрофии, причем указанный способ включает: введение эффективного количества любого одного из описанных выше соединений или его соли млекопитающему (за исключением человека), имеющему спинальную мышечную атрофию.

[0015]

Еще одним другим аспектом настоящего изобретения является любое одно из соединений, описанных выше, или его соль для применения в профилактическом или терапевтическом лечении спинальной мышечной атрофии.

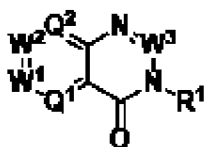
5 [0016]

Еще одним другим аспектом настоящего изобретения является применение любого одного из соединений, описанных выше, или его соли для производства агента для профилактики или лечения спинальной мышечной атрофии.

10 [0017]

Еще одним другим аспектом настоящего изобретения является способ проверки того, усиливает ли соединение или его соль, где соединение представлено формулой (I):

[Химическая формула 1]



15

(I)

где:

каждый из W^1 , W^2 и W^3 независимо выбран из группы, состоящей из $C-R^2$, $C-R^3$, $C-R^c$ и $C-R^d$, и определяется одним из следующих пунктов от (i) до (iv):

20

(i) когда W^3 представляет собой $C-R^2$, тогда W^1 представляет собой $C-R^3$, W^2 представляет собой $C-R^c$ или N, и R^1 представляет собой атом водорода;

(ii) когда W^3 представляет собой $C-R^3$, тогда W^1 представляет собой $C-R^2$, W^2 представляет собой $C-R^c$ или N, и R^1 представляет собой атом водорода, C_{1-8} алкил или C_{1-8} алкокси;

25

(iii) когда W^1 представляет собой $C-R^2$, тогда W^2 представляет собой $C-R^c$ или N, W^3 представляет собой $C-R^d$, и R^1 представляет собой алифатический гетероцикл, содержащий один или более атомов азота, причем алифатический гетероцикл необязательно замещен неароматическим заместителем; и

30

(iv) когда W^2 представляет собой $C-R^2$, W^1 представляет собой $C-R^c$, W^3 представляет собой $C-R^d$ и R^1 представляет собой алифатический гетероцикл, содержащий один или более атомов азота, причем алифатический гетероцикл необязательно замещен

неароматическим заместителем;

R^2 представляет собой 6- или более-членное ароматическое кольцо, необязательно замещенное неароматическим заместителем;

R^3 представляет собой алифатический гетероцикл, содержащий один или более атомов азота, причем алифатический гетероцикл необязательно замещен неароматическим заместителем;

Q^1 выбран из C- R^a и N;

Q^2 выбран из C- R^b и N; и

каждый из R^a , R^b , R^c и R^d независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси и цианогруппы,

экспрессию нормальной мПНК SMN и/или нормального белка SMN. Этот метод может включать в себя следующие этапы: приведение клетки в контакт с соединением или его солью, где клетка содержит ген *SMN* с тимином в положении нуклеотида 6 в экзоне 7; и проверка того, повышает ли соединение или его соль уровень экспрессии мПНК SMN, включающей экзон 7, или белка SMN, включающего аминокислотную последовательность, кодируемую экзоном 7, в клетке. Экспрессию можно проверять с помощью ПЦР или вестерн-блоттинга.

==Перекрестная ссылка на соответствующую литературу==

Данная заявка испрашивает приоритет по патентной заявке Японии № 2018-122551, поданной 27 июня, 2008 г.; основная заявка включена в настоящее описание в качестве ссылки.

Краткое описание графических материалов

[0018]

На Фиг. 1 представлены нуклеотидные последовательности стандартов олигонуклеотидов ДНК, используемых в рабочем примере настоящего изобретения.

На Фиг. 2 представлены нуклеотидные последовательности праймеров и зондов для ПЦР, используемых в рабочем примере настоящего изобретения. (A) праймеры и зонд для ПЦР, используемые для обнаружения полноразмерного (FL)-SMN, последовательно содержащего экзоны 7 и 8 SMN; и (B) праймеры и зонд для ПЦР, используемые для обнаружения Delta7 SMN с отсутствующим экзоном 7.

На Фиг. 3 представлена схема, демонстрирующая принцип системы кПЦР, которая специфически определяет кДНК для FL-SMN с экзоном 7 и для Delta7 без экзона 7 в рабочем примере настоящего изобретения. (A) структура гена *SMN2* в геноме; (B) механизм обнаружения кДНК FL-SMN; (C) калибровочная кривая, построенная с использованием стандарта олигонуклеотидов ДНК FL-SMN; (D)

механизм обнаружения кДНК Delta7 и (Е) калибровочная кривая, построенная с использованием стандарта олигонуклеотидов ДНК Delta7.

На Фиг.4 показана калибровочная кривая, построенная с использованием стандарта олигонуклеотидов ДНК GAPDH в рабочем примере настоящего изобретения.

На Фиг. 5-1 представлено дозозависимое изменение количества мРНК FL-SMN и мРНК Delta7 и увеличение белка SMN для иллюстративных соединений в рабочем примере настоящего изобретения. На оси у представлены процентные показатели уровней экспрессии мРНК FL-SMN и мРНК Delta7, стандартизованные относительно GAPDH, или уровни экспрессии белка SMN, стандартизованные относительно GAPDH, в сравнении с их соответствующими контролями (с добавлением ДМСО), которые приняты за 100%, а на оси х представлены концентрации соединений;

Фиг. 5-2 является продолжением Фиг. 5-1.

Фиг. 5-3 является продолжением Фиг. 5-2.

Фиг. 5-4 является продолжением Фиг. 5-3.

Форма осуществления изобретения

[0019]

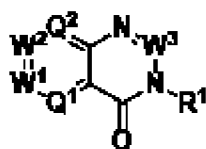
Цели, характеристики, преимущества и идеи настоящего изобретения очевидны для специалиста в данной области из описания, приведенного в настоящей спецификации, и специалист в данной области может легко воспроизвести настоящее изобретение из описания, приведенного в настоящей спецификации. Варианты осуществления настоящего изобретения, их конкретные примеры и т. д., которые описаны ниже, указывают на предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения и описаны для иллюстрации или объяснения. Настоящее изобретение не ограничивается ими. Для специалиста в данной области очевидно, что на основе описания, приведенного в настоящей спецификации, могут быть сделаны различные изменения и модификации сущности или объема настоящего изобретения, раскрытого в настоящей спецификации.

[0020]

[Соединение]

Соединение по варианту осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение, представленное формулой (I), или его соль:

[Химическая формула 1]



(I)

где:

каждый из W^1 , W^2 и W^3 независимо выбран из группы, состоящей из $C-R^2$, $C-R^3$, $C-R^c$ и $C-R^d$, и определяется одним из следующих пунктов от (i) до (iv):

(i) когда W^3 представляет собой $C-R^2$, тогда W^1 представляет собой $C-R^3$, W^2 представляет собой $C-R^c$ или N, и R^1 представляет собой атом водорода;

(ii) когда W^3 представляет собой $C-R^3$, тогда W^1 представляет собой $C-R^2$, W^2 представляет собой $C-R^c$ или N, и R^1 представляет собой атом водорода, C_{1-8} алкил или C_{1-8} алкокси;

(iii) когда W^1 представляет собой $C-R^2$, тогда W^2 представляет собой $C-R^c$ или N, W^3 представляет собой $C-R^d$, и R^1 представляет собой алифатический гетероцикл, содержащий один или более атомов азота, причем алифатический гетероцикл необязательно замещен неароматическим заместителем; и

(iv) когда W^2 представляет собой $C-R^2$, W^1 представляет собой $C-R^c$, W^3 представляет собой $C-R^d$ и R^1 представляет собой алифатический гетероцикл, содержащий один или более атомов азота, причем алифатический гетероцикл необязательно замещен неароматическим заместителем;

R^2 представляет собой 6- или более-членное ароматическое кольцо, необязательно замещенное неароматическим заместителем;

R^3 представляет собой алифатический гетероцикл, содержащий один или более атомов азота, причем алифатический гетероцикл необязательно замещен неароматическим заместителем;

Q^1 выбран из $C-R^a$ и N;

Q^2 выбран из $C-R^b$ и N; и

каждый из R^a , R^b , R^c и R^d независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси и цианогруппы.

[0021]

В формуле (I) R^2 может представлять собой 8–10-членную азотсодержащую ароматическую гетероциклическую группу, содержащую два или более гетероатомов, причем 8–10-членная азотсодержащая ароматическая гетероциклическая группа необязательно замещена неароматическим

заместителем; и R^3 может представлять собой 3–14-членную неароматическую гетероциклическую группу, содержащую один или более атомов азота, причем 3–14-членная неароматическая гетероциклическая группа необязательно замещена неароматическим заместителем. Кроме того, R^2 может представлять собой ароматический гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из индазолила, бензимидазолила, пирроло[1,2-а]пиразинила, пирроло[1,2-*b*]пиридазинила, пирроло[1,2-*c*]пиримидинила, пирроло[1,2-*b*]пиримидинила, имидазо[1,2-а]пиридинила, пирразоло[1,5-а]пиридинила, имидазо[1,5-а]пиридинила, пирроло[3,2-*b*]пиридинила, пирроло[3,2-*c*]пиридинила, пирроло[2,3-*c*]пиридинила, пирроло[2,3-*b*]пиридинила, 1,3-бензоксазолила, 1,2-бензизоксазолила, 2,1-бензизоксазолила, фууро[3,2-*b*]пиридинила, фууро[3,2-*c*]пиридинила, фууро[2,3-*c*]пиридинила, фууро[2,3-*b*]пиридинила, пирразоло[3,4-*b*]пиридинила, 1*H*-пирразоло[3,4-*b*]пиридинила, пирразоло[3,4-*c*]пиридинила, 1*H*-пирразоло[3,4-*c*]пиридинила, пирразоло[4,3-*c*]пиридинила, пирразоло[4,3-*b*]пиридинила, пирразоло[1,5-а]пиразинила, пирразоло[1,5-а]пиримидинила, пирразоло[1,5-*c*]пиримидинила, пирразоло[1,5-*b*]пиридазинила, имидазо[4,5-*b*]пиридинила, имидазо[4,5-*c*]пиридинила, имидазо[1,2-а]пиразинила, имидазо[1,2-*c*]пиримидинила, имидазо[1,2-*b*]пиридазинила, имидазо[1,5-а]пиримидинила, имидазо[1,5-*c*]пиримидинила, имидазо[1,5-*b*]пиридазинила, пирроло[3,2-*c*]пиридазинила, пирроло[3,2-*d*]пиримидинила, пирроло[2,3-*b*]пиразинила, пирроло[2,3-*d*]пиридазинила, пирроло[2,3-*c*]пиридазинила, пирроло[2,3-*d*]пиримидинила, оксазоло[5,4-*b*]пиридинила, оксазоло[4,5-*c*]пиридинила, оксазоло[4,5-*b*]пиридинила, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинила, [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридинила, пуринила, пирразоло[3,4-*d*]пиримидила, пирразоло[4,3-*d*]пиримидила, изоксазоло[5,4-*d*]пиримидинила, изоксазоло[4,5-*d*]пиримидинила, оксазоло[4,5-*d*]пиримидинила и оксазоло[5,4-*d*]пиримидинила, причем ароматический гетероцикл необязательно замещен одной – тремя группами R^4 ; R^3 может представлять собой алифатический гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, азепанила, 1,4-дiazепанила, 1,4-оксазепанила, октагидропирроло[3,4-*b*]пирролила, октагидропирроло[3,4-*c*]пирролила, октагидропирроло[3,2-*b*]пирролила,

- октагидро-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридинила, октагидро-5*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридинила, октагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридинила, октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридинила, октагидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридинила, октагидро-1*H*-циклопентапиразина, октагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]пиразинила, декагидро-2,6-нафтиридинила, декагидро-2,7-нафтиридинила, декагидро-1,6-нафтиридинила, декагидро-1,7-нафтиридинила, декагидро-хиноксалинила, октагидро-2*H*-пиридо[1,2-*a*]пиразинила, 3-азабицикло[3.1.0]гексила, 1-азабицикло[2.2.1]гептила, 2-азабицикло[2.2.1]гептила, 7-азабицикло[2.2.1]гептила, 1-азабицикло[2.2.2]октила, 2-азабицикло[2.2.2]октила, 10 1-азабицикло[3.2.1]октила, 2-азабицикло[3.2.1]октила, 3-азабицикло[3.2.1]октила, 6-азабицикло[3.2.1]октила, 8-азабицикло[3.2.1]октила, 1-азабицикло[3.2.2]нонила, 2-азабицикло[3.2.2]нонила, 3-азабицикло[3.2.2]нонила, 6-азабицикло[3.2.2]нонила, 1-азабицикло[3.3.1]нонила, 2-азабицикло[3.3.1]нонила, 3-азабицикло[3.3.1]нонила, 9-азабицикло[3.3.1]нонила, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептила, 15 1,4-диазабицикло[2.2.2]октила, 2,5-диазабицикло[2.2.2]октила, 1,4-диазабицикло[3.2.1]октила, 2,6-диазабицикло[3.2.1]октила, 3,6-диазабицикло[3.2.1]октила, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октила, 1,4-диазабицикло[3.2.2]нонила, 1,5-диазабицикло[3.2.2]нонила, 2,6-диазабицикло[3.2.2]нонила, 3,6-диазабицикло[3.2.2]нонила, 20 6,8-диазабицикло[3.2.2]нонила, 1-азаспиро[3.3]гептила, 2-азаспиро[3.3]гептила, 1-азаспиро[3.4]октила, 2-азаспиро[3.4]октила, 5-азаспиро[3.4]октила, 6-азаспиро[3.4]октила, 1-азаспиро[4.4]нонила, 2-азаспиро[4.4]нонила, 1-азаспиро[4.5]деканила, 2-азаспиро[4.5]деканила, 6-азаспиро[4.5]деканила, 7-азаспиро[4.5]деканила, 8-азаспиро[4.5]деканила, 1,6-диазаспиро[3.3]гептила, 25 2,6-диазаспиро[3.3]гептила, 1,7-диазаспиро[4.4]нонила, 2,7-диазаспиро[4.4]нонила, 1,6-диазаспиро[3.5]нонила, 1,7-диазаспиро[3.5]нонила, 2,5-диазаспиро[3.5]нонила, 2,6-диазаспиро[3.5]нонила, 2,7-диазаспиро[3.5]нонила, 5,8-диазаспиро[3.5]нонила, 1,7-диазаспиро[4.5]децила, 1,8-диазаспиро[4.5]децила, 2,6-диазаспиро[4.5]децила, 2,7-диазаспиро[4.5]децила, 2,8-диазаспиро[4.5]децила 30 и 6,9-диазаспиро[4.5]децила, причем алифатический гетероцикл необязательно замещен одной – тремя группами R⁵ и необязательно содержит от одной до трех двойных связей, при этом алифатический гетероцикл необязательно содержит от одной до трех карбонильных групп, при этом каждая из карбонильных групп имеет атом углерода в кольце алифатического гетероцикла; R⁴ и R⁵ могут быть выбраны 35 из группы, состоящей из:
- (I) галогена;
 - (II) цианогруппы;

(III) нитрогруппы;

(IV) гидроксигруппы, необязательно замещенной C_{1-6} алкильной или C_{1-10} циклоалкильной группой, необязательно замещенной одним – пятью заместителями, выбранными из группы, состоящей из:

- 5 (a) галогена;
- (b) цианогруппы;
- (c) нитрогруппы;
- (d) C_{1-6} алкоксигруппы;
- (e) C_{1-6} алкиламиногруппы; и
- 10 (f) C_{1-6} алкил(C_{1-6} алкил)аминогруппы;

(V) аминогруппы, необязательно замещенной C_{1-6} алкильной или C_{1-10} циклоалкильной группой, необязательно замещенной одним – пятью заместителями, выбранными из группы, состоящей из:

- (a) галогена;
- 15 (b) цианогруппы;
- (c) нитрогруппы;
- (d) C_{1-6} алкоксигруппы;
- (e) C_{1-6} алкиламиногруппы; и
- (f) C_{1-6} алкил(C_{1-6} алкил)аминогруппы; и

20 (VI) C_{1-6} алкильной или C_{1-10} циклоалкильной группы, необязательно замещенной одним – пятью заместителями, выбранными из группы, состоящей из:

- (a) галогена;
- (b) цианогруппы;
- 25 (c) нитрогруппы;
- (d) C_{1-6} алкоксигруппы;
- (e) C_{1-6} алкиламиногруппы; и
- (f) C_{1-6} алкил(C_{1-6} алкил)аминогруппы.

[0022]

30 Соли соответствующих соединений, представленных общей формулой (I), могут быть солями любого типа, и примеры включают соли кислот, соли металлов и соли аммония. Соли кислот могут быть любыми из широкого разнообразия, и примеры включают соли неорганических кислот, таких как гидрохлорид, сульфат и фосфат, и соли органических кислот, таких как ацетат, малеат, фумарат, тартрат

35 и цитрат. Соли металлов могут быть любыми из широкого разнообразия, и примеры включают соли щелочных металлов, такие как соли натрия и соли калия, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и соли магния, соли

алюминия и соли цинка. Когда молекулы общей формулы (I) являются изомерами, такими как оптические изомеры, стереоизомеры, конституционные изомеры или вращающиеся изомеры, каждая из них и их смеси также включены в понятие соединения, представленного общей формулой (I).

5 [0023]

Например, когда соединение, представленное общей формулой (I), существует в виде энантиомеров, каждый из них, отделенный от рацемической смеси/рацемического соединения, также включен в понятие соединения, представленного общей формулой (I). Каждый из этих изомеров может быть

10 получен как единственное соединение с использованием известного метода синтеза или метода разделения (например, концентрирования, экстракции растворителем, колоночной хроматографии или перекристаллизации).

[0024]

Соединение, представленное общей формулой (I), может быть в форме

15 кристаллов; оба соединения в форме монокристалла или смешанных кристаллов также включены в понятие соединений, представленных общей формулой (I). Кристаллы можно получить путем кристаллизации соединения с использованием известного метода кристаллизации.

[0025]

20 Соединение, представленное общей формулой (I), может быть в форме фармацевтически приемлемых сокристаллов или сокристаллических солей. Сокристаллы и сокристаллические соли могут быть получены с использованием известной методики сокристаллизации. Коформерами соединений, представленных общей формулой (I), для сокристаллов или сокристаллических

25 солей, могут быть, например, кислоты (например, карбоновые кислоты, фосфорные кислоты, сахарные кислоты и сульфоновые кислоты), амиды, мочевины, основания, мальтол, и аминокислоты. Подходящие примеры карбоновой кислоты включают фумаровую, лимонную, глутаровую, малоновую, янтарную, малеиновую, яблочную, винную, миндальную, молочную, глюконовую,

30 уксусную, бензойную, гентизиновую, салициловую и гиппуровую кислоты. Подходящие примеры сахарной кислоты включают аскорбиновую кислоту. Подходящие примеры сульфоновой кислоты включают 2-нафталинсульфоновую кислоту, 10-камфорсульфоновую кислоту и метансульфоновую кислоту. Подходящие примеры амида включают никотинамид, бензамид, лактамид,

35 гликоламид и сахарин. Подходящие примеры основания включают трометамин и меглумин. Подходящие примеры мальтола включают этилмальтол. Подходящие примеры аминокислот включают тирозин, аланин, серин, треонин, изолейцин,

лейцин, аргинин, лизин, пролин, триптофан, валин, глутаминовую кислоту, аспарагиновую кислоту, глицин, аспарагин, метионин, цистеин, фенилаланин, глутамин и гистидин.

[0026]

- 5 Соединение, представленное общей формулой (I), может быть в форме гидрата, ангидрата, сольвата или несольвата.

[0027]

- 10 Соединение, представленное общей формулой (I), может быть мечено изотопом (например, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{35}S или ^{125}I). Соединения, представленные общей формулой (I), меченные или замещенные изотопами, могут использоваться в качестве ПЭТ-индикаторов для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и, таким образом, могут применяться в некоторых областях, таких как диагностика.

[0028]

- 15 Соединение, представленное общей формулой (I), может представлять собой пролекарство. В контексте настоящего документа термин «пролекарство» относится к соединению, которое превращается в соответствующее соединение, представленное общей формулой (I), посредством такой реакции, как окисление, восстановление или гидролиз *in vivo*, например, под действием фермента или
- 20 желудочной кислоты в физиологических условиях организма. Примеры пролекарств соединений, представленных общей формулой (I), включают соединения, которые являются аналогами соединений, представленных общей формулой (I), в которых аминогруппы модифицированы ацилированием, алкилированием или фосфорилированием (например, соединения, которые
- 25 являются аналогами соединений, представленных общей формулой (I), в которых аминогруппы модифицированы эйкозаноилированием, аланилированием, пентиламинокарбонилированием, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолан-4-ил)метоксикарбонилированием, тетрагидрофуранилированием, пирролидилметилированием,
- 30 пивалоилоксиметилированием или *трет*-бутилированием); соединения, которые являются аналогами соединений, представленных общей формулой (I), в которых гидроксигруппы модифицированы ацилированием, алкилированием, фосфорилированием или борированием (например, соединения, которые являются аналогами соединений, представленных общей формулой (I), в которых
- 35 гидроксигруппы модифицированы ацетилированием, пальмитоилированием, пропаноилированием, пивалоилированием, сукцинилированием, фумарилированием, аланилированием или

диметиламинометилкарбонилированием); соединения, которые являются аналогами соединений, представленных общей формулой (I), в которых карбоксигруппы модифицированы эстерификацией или амидированием (например, соединения, которые являются аналогами соединений, представленных общей формулой (I), в которых карбоксигруппы модифицированы этилэстерификацией, фенилэстерификацией, карбоксиметилэстерификацией, диметиламинометилэстерификацией, пивалоилоксиметилэстерификацией, этоксикарбонилоксиэтилэстерификацией, фталидилэстерификацией, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метилэстерификацией, циклогексилоксикарбонилэтилэстерификацией или метиламидированием). Любое из этих соединений может быть получено из соединения, представленного общей формулой (I), с использованием известного способа.

[0029]

Пролекарство соединения, представленного общей формулой (I), может также быть пролекарством, которое превращается в соединение, представленное формулой (I), в физиологических условиях, таких как описанные в "Pharmaceutical research and development," том 7, Molecular Design, стр 163–198, Hirokawa Publishing Co. (1990).

[0030]

[Способы, используемые для получения соединений]

Способы, использованные для получения вышеупомянутых соединений, описаны ниже.

[0031]

Исходные материалы, реагенты и соединения, полученные на каждой стадии приведенных ниже способов получения, могут находиться в форме солей. Примеры такой соли включают приведенные выше примеры соединений по настоящему изобретению.

[0032]

Когда соединение, полученное на определенной стадии, существует в свободном состоянии, его можно превратить в желаемую соль с использованием известного способа. И наоборот, когда соединение, полученное на определенной стадии, представляет собой соль, оно может быть преобразовано в соответствующую свободную форму или в другую желаемую соль с использованием известного способа.

[0033]

Соединение (-ия), полученное (-ые) на каждой стадии, можно

использовать в последующей реакции или реакциях в качестве реакционного раствора per se или после частичной или полной очистки. Может быть использован любой метод очистки, и примеры включают концентрирование, кристаллизацию, перекристаллизацию, дистилляцию, экстракцию растворителем, фракционную перегонку, хроматографию и их комбинации.

[0034]

Если не указано иное, условные обозначения, используемые на следующих ниже схемах реакций, представляют те же группы, что и в соединениях, упомянутых выше. Исходные соединения легко доступны как коммерческие продукты или могут быть получены с использованием известного способа, если не указан конкретный способ производства.

[0035]

Время реакции для каждой стадии может зависеть от используемого (-ых) реагента (-ов) и/или растворителя (-ей); однако обычно оно составляет от 1 минуты до 48 часов, и предпочтительно от 10 минут до 8 часов, если не указано иное.

[0036]

Температура реакции для каждой стадии может зависеть от используемого (-ых) реагента (-ов) и/или растворителя (-ей); однако обычно она составляет от -78 °C до 300 °C, и предпочтительно от -78 °C до 150 °C, если не указано иное.

[0037]

Давление для каждой стадии может зависеть от используемого (-ых) реагента (-ов) и/или растворителя (-ей); однако обычно оно составляет от 1 атм до 20 атм, и предпочтительно от 1 атм до 3 атм, если не указано иное.

[0038]

На одной или нескольких стадиях может использоваться микроволновый синтезатор, такой как синтезатор Initiator производства компании Biotage. Температура реакции может зависеть от используемого (-ых) реагента (-ов) и/или растворителя (-ей); однако обычно она находится в пределах от комнатной температуры до 300 °C, и предпочтительно от 50 °C до 250 °C, если не указано иное. Время реакции для каждой стадии может зависеть от используемого (-ых) реагента (-ов) и/или растворителя (-ей); однако обычно оно составляет от 1 минуты до 48 часов, и предпочтительно от 1 минуты до 8 часов, если не указано иное.

[0039]

В реакциях на всех стадиях количество используемого реагента

составляет 0,5–20 эквивалентов и предпочтительно 0,8–5 эквивалентов относительно субстрата, если не указано иное. Когда реагент представляет собой катализатор, количество используемого реагента составляет 0,001–1 эквивалент, и предпочтительно 0,01–0,2 эквивалента относительно субстрата. Когда реагент также служит в реакции в качестве растворителя, количество реагента идентично количеству растворителя.

[0040]

На каждой стадии, если не указано иное, соединения вступают в реакцию либо в отсутствии растворителя, либо в подходящем растворителе, в котором одно или более соединений растворены или суспендированы. Конкретные примеры растворителей в дополнение к описанным в примерах включают соединения, приведенные ниже.

[0041]

Спирты: например метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, 1-бутанол, 1-бутанол, 2-метил-1-пропанол, 2-метил-2-пропанол, 1-пентанол, 3-метил-1-бутанол, 2-метил-2-бутанол и 2-метоксиэтанол.

Простые эфиры: например диэтиловый эфир, дифениловый эфир, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан и циклопентилметилловый эфир.

Ароматические углеводороды: например бензол, хлорбензол, толуол и ксилол.

Насыщенные углеводороды: например циклогексан и гексан.

Амиды: например *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид и *N*-метилпирролидон.

Галогенированные углеводороды: например дихлорметан и четыреххлористый углерод.

Нитрилы: например ацетонитрил.

Сульфоксиды: например диметилсульфоксид.

Ароматические органические основания: например пиридин.

Ангидриды кислот: например уксусный ангидрид.

Органические кислоты: например муравьиная кислота, уксусная кислота и трифторуксусная кислота.

Неорганические кислоты: например хлористоводородная кислота и серная кислота.

Сложные эфиры: например этилацетат.

Кетоны: например, ацетон и метилэтилкетон.

Вода.

[0042]

Два или более из вышеупомянутых растворителей могут быть объединены в соответствующей пропорции.

[0043]

В ситуациях, когда в химической реакции на определенной стадии используется основание, примеры используемого основания в дополнение к соединениям, описанным в примерах, включают соединения, приведенные ниже.

[0044]

Неорганические основания: например гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция, гидроксид магния и гидроксид цезия.

Щелочные основания: например карбонат лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат кальция, карбонат цезия, гидрокарбонат натрия и гидрокарбонат калия.

Органические основания: например, триэтиламин, диэтиламин, пиридин, 4-диметиламинопиридин, *N,N*-диметиланилин, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен, имидазол и пиперидин.

Алкоксиды металлов: например метоксид натрия, этоксид натрия, *трет*-бутоксид натрия и *трет*-бутоксид калия.

Гидриды щелочных металлов: например гидрид натрия и гидрид калия.

Амиды металлов: например, амид лития, диизопропиламид лития, гексаметилдисилазид лития, амид натрия, диизопропиламид лития, гексаметилдисилазид натрия, амид калия, диизопропиламид калия и гексаметилдисилазид калия.

Органические соединения лития: например *n*-бутиллитий, *втор*-бутиллитий и *трет*-бутиллитий.

[0045]

В ситуациях, когда в химической реакции на определенной стадии используется кислота или кислотный катализатор, примеры используемой кислоты или кислотного катализатора в дополнение к описанным в рабочих примерах, включают соединения, приведенные ниже.

[0046]

Неорганические кислоты: например хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, бромистоводородная кислота и фосфорная кислота.

Органические кислоты: например уксусная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, *п*-толуолсульфоновая кислота и 10-камфорсульфоновая кислота.

Кислоты Льюиса: например комплекс трифторида бора и диэтилового простого эфира, йодид цинка, безводный хлорид алюминия, безводный хлорид

цинка и безводный хлорид железа.

[0047]

Если не указано иное, химическая (-ие) реакция (-ии) на каждой стадии проводится (проводятся) в соответствии с известным способом, таким как способ, описанный, например, в "The Fifth Series of Experimental Chemistry," vol. 13–19 (The Chemical Society of Japan ed.); "Shin Jikken Kagaku Koza," vol. 14–15 (The Chemical Society of Japan ed.); "Seimitsu Yuki Kagaku (Reactions and Syntheses: In the Organic Chemistry Laboratory)," 2nd, rev. (L. F. Tietze & Th. Eicher, Nankodo Co., Ltd.); "Organic Name Reactions; The Reaction Mechanism and Essence" (Hideo Togo, KODANSHA LTD.); ORGANIC SYNTHESSES. Collective Volume I–VII (John Wiley & Sons Inc.); Modern Organic Synthesis in the Laboratory: A Collection of Standard Experimental Procedures (Li, Jie Jack, OXFORD UNIVERSITY PRESS); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, vol. 1–14 (Elsevier Japan); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (translated by Kiyoshi Tomioka et al., Kagaku-Dojin Publishing Company, INC.); или Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989, или в соответствии со способом, описанным в разделе «Рабочие примеры» настоящей спецификации.

[0048]

На соответствующих стадиях защита с помощью функциональной группы и/или снятие защиты осуществляется в соответствии с известным способом, таким как способ, описанный, например, в "Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed.", Wiley-Interscience, 2007 (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts); и "Protecting Groups 3rd ed." Thieme, 2004 (P. J. Kocienski), или в соответствии со способом, описанным в разделе «Рабочие примеры» настоящей спецификации.

[0049]

Примеры защитных групп для гидроксигрупп в спирте или других соединениях и фенольных гидроксигрупп включают защитные группы в виде простого эфира, такие как метоксиметилловый простой эфир, бензиловый простой эфир, *трет*-бутилдиметилсилиловый простой эфир и тетрагидропираниловый простой эфир; защитные группы в виде сложного эфира карбоксилата, такие как сложный эфир уксусной кислоты; защитные группы в виде сульфонатного сложного эфира, такие как сложный эфир метансульфоновой кислоты; и защитные группы в виде карбонатного сложного эфира, такие как *трет*-бутилкарбонат. Примеры защитных групп для карбонильных групп в альдегиде включают ацетальные защитные группы, такие как диметилацеталь; циклические ацетальные защитные группы, такие как циклический 1,3-диоксан. Примеры защитных групп для карбонильных групп в кетоне включают кетальные

защитные группы, такие как диметилкеталь; циклические кетальные защитные группы, такие как циклический 1,3-диоксан; оксимные защитные группы, такие как О-метилоксим; и гидразонные защитные группы, такие как *N,N*-диметилгидразон. Примеры защитных групп для карбоксильных групп включают защитные группы в виде сложного эфира, такие как метиловый сложный эфир; и амидные защитные группы, такие как *N,N*-диметиламид. Примеры защитных групп для тиола включают защитные группы в виде простого эфира, такие как бензилтиоэфир; и защитные группы в виде сложного эфира, такие как тиацетатный сложный эфир, тиокарбоновая кислота и тиокарбамат. Примеры защитных групп для аминных групп и ароматических гетероциклов, таких как имидазол, пиррол и индол, включают карбаматные защитные группы, такие как бензилкарбамат; амидные защитные группы, такие как ацетамид; алкиламинные защитные группы, такие как *N*-трифенилметиламин; и сульфонамидные защитные группы, такие как метансульфонамид.

[0050]

Защитные группы можно удалить в соответствии с известным способом, таким как способ, включающий обработку кислотой, основанием, ультрафиолетовое облучение, обработку гидразином, фенилгидразином, *N*-метилдитиокарбаматом натрия, фторидом тетрабутиламмония, ацетатом палладия, триалкилсилилгалогенидом (например, триметилсилилйодидом и триметилсилилбромидом) или с помощью восстановления.

[0051]

В ситуациях, когда на определенной стадии соединение подвергается восстановлению, примеры используемого восстанавливающего агента включают гидриды металлов, такие как алюмогидрид лития, триацетоксиборгидрид натрия, цианотригидридоборат натрия, диизобутилалюминийгидрид (DIBAL-H), боргидрид натрия и триацетоксиборгидрид тетраметиламмония; бораны, такие как боран-тетрагидрофурановый комплекс; никель Ренея; кобальт Ренея; водород; и муравьиную кислоту. Когда углерод-углеродная двойная связь или тройная связь восстанавливается, может быть использован способ с применением катализатора, такого как палладий на угле, катализатор Линдлара.

[0052]

В ситуациях, когда на определенной стадии соединение подвергается окислению, примеры используемого окислителя включают пероксиды, такие как *m*-хлорпербензойная кислота (mCPBA), пероксид водорода и *трет*-бутилгидропероксид; перхлораты, такие как перхлорат тетрабутиламмония; хлораты, такие как хлорат натрия; хлориты, такие как хлорит натрия; йодные

кислоты, такие как перйодат натрия; реагенты гипервалентного йода, такие как йодозилбензол; реагенты, содержащие марганец, такие как диоксид марганца и перманганат калия; соединения свинца, такие как тетраацетат свинца; реагенты, содержащие хром, такие как хлорхромат пиридиния (PCC), дихромат пиридиния (PDC) и реагент Джонса; галогенные соединения, такие как *N*-бромсукцинимид (NBS); кислород; озон; комплекс триоксида серы и пиридина; тетроксид осмия; диоксид селена; и 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ).

[0053]

В ситуациях, когда на определенной стадии соединение подвергается нуклеофильному ароматическому замещению (реакция S_NAr), в качестве реагентов используют нуклеофил (например, амин или имидазол) и основание (например, основная соль или органическое основание).

[0054]

В ситуациях, когда соединение подвергается нуклеофильному присоединению с использованием карбанионов, нуклеофильному 1,4-присоединению (реакцию присоединения Михаэля) с использованием карбанионов или нуклеофильному замещению с использованием на определенной стадии карбанионов, примеры основания, используемого для образования карбанионов, включают литийорганические соединения, алкоксиды металлов, неорганические основания и органические основания.

[0055]

В ситуациях, когда на определенной стадии соединение подвергается восстановительному аминированию, примеры используемого восстанавливающего агента включают триацетоксиборгидрид натрия, цианотригидридоборат натрия, комплекс боран-2-метилпиридина, водород и муравьиную кислоту. Когда субстрат представляет собой соединение амина, примеры используемого карбонильного соединения или его эквивалента включают растворы параформальдегида и формальдегида, а также эквиваленты альдегида, такие как (1-этоксциклопропокси)триметилсилан, альдегиды, такие как ацетальдегид, и кетоны, такие как циклогексанон. Когда субстрат представляет собой карбонильное соединение, примеры используемого амина включают аммиак, первичные амины, такие как метиламин, и вторичные амины, такие как диметиламин.

[0056]

В ситуациях, когда на определенной стадии соединение подвергается эстерификации, амидированию или реакции образования мочевины, примеры используемого реагента включают ацилгалогениды, такие как хлорангидриды и

бромангидриды; и активированные карбоновые кислоты, такие как ангидриды кислот, активированные сложные эфиры и сложные эфиры сульфатов. Примеры активирующих агентов карбоновой кислоты включают карбодиимидные конденсирующие агенты, такие как

- 5 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (WSCD); триазиновые конденсирующие агенты, такие как н-гидрат 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолинийхлорида (DMT-MM); карбонатные конденсирующие агенты, такие как 1,1-карбонилдиимидазол (CDI); дифенилфосфорилазид (DPPA); соль
- 10 бензотриазол-1-илокси-трисдиметиламинофосфония (реагент BOP); йодид 2-хлор-1-метил-пиридиния (реагент Мукайямы); тионилхлорид; низшие алкилгалогенформиаты, такие как этилхлорформиат; гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (HATU); ангидрид пропилфосфоновой кислоты (ТЗР); серная кислота; и их комбинации. Когда
- 15 используют карбодиимидный конденсирующий агент, в реакционную смесь можно дополнительно добавить добавку, такую как 1-гидроксibenзотриазол (HOBt), *N*-гидроксисукцинимид (HOSu), диметиламинопиридин (DMAP).

[0057]

- В ситуациях, когда на определенной стадии соединение подвергается
- 20 реакции сочетания (например, реакции сочетания Сузуки-Мияура, сочетания Стилле, перекрестного сочетания Бухвальда-Хартвинга, сочетания Негиши или реакции Хека), примеры используемого металлического катализатора включают соединения палладия, такие как ацетат палладия (II),
- 25 тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), дихлорбис(триэтилфосфин)палладий(II),
- трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) и
- [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) хлорид; соединения никеля, такие как тетракис(трифенилфосфин)никель(0); соединения родия, такие как
- 30 трис(трифенилфосфин)родия(III) хлорид; соединения кобальта; соединения меди, такие как оксид меди и йодид меди(I); и соединения платины. Кроме того, в реакционную смесь может быть добавлено основание, и примеры такого основания включают неорганические основания и основные соли.

[0058]

- 35 В ситуациях, когда на определенной стадии ароматическое кольцо подвергается галогенированию, примеры используемого галогенирующего агента включают *N*-йодсукцинимид, *N*-бромсукцинимид (NBS), *N*-хлорсукцинимид (NCS),

бром и сульфурилхлорид. Кроме того, реакции можно ускорить путем применения тепла или света или добавления в реакционную смесь инициатора радикальной реакции, такого как бензоилпероксид или азобисизобутиронитрил.

[0059]

5 В ситуациях, когда на определенной стадии соединение подвергается гидролизу, в качестве реагента используется кислота или основание. Для реакции кислотного гидролиза *трет*-бутильного сложного эфира к катионам *трет*-бутильной восстановительной ловушки, которая является побочным продуктом, могут быть добавлены муравьиная кислота или триэтилсилан.

10 [0060]

В ситуациях, когда на определенной стадии соединение подвергается дегидратации, примеры используемого дегидратирующего агента включают серную кислоту, пентаоксид дифосфора, оксихлорид фосфора, *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид, оксид алюминия и полифосфорную кислоту.

15 [0061]

Примеры уходящих групп, используемых на соответствующих стадиях, включают гидроксигруппу, атомы галогенов (например, атом фтора, атом хлора, атом брома и атом йода), C₁₋₆ алкоксигруппы (например, метокси), C₆₋₁₄ арилоксигруппы (например, фенокси), ацилоксигруппы, которые могут быть
20 замещены (например, ацетилокси и бензоилокси), C₁₋₆ алкоксисульфонилоксигруппы, которые могут быть замещены (например, метоксисульфонилокси), C₁₋₆ алкилсульфонилоксигруппы, которые могут быть галогенированы (например, метансульфонилокси, этансульфонилокси, трихлорметансульфонилокси, трифторметансульфонилокси (трифлат)), и C₆₋₁₄
25 арилсульфонилоксигруппы, которые могут быть замещены [например, C₆₋₁₄арилсульфонилокси, которая может иметь от одного до трех заместителей, выбранных из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила (например, метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила и гексила), C₁₋₆ алкокси (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, *втор*-бутокси, пентилокси и гексилокси) и нитро; конкретные примеры
30 включают бензолсульфонилокси, *m*-нитробензолсульфонилокси, *p*-толуолсульфонилокси и нафтилсульфонилокси].

[0062]

35 Способы, используемые для получения соединений, представленных общей формулой (I), описаны ниже. Конечные продукты соединений, представленных общей формулой (I), могут быть получены в виде одного соединения или смешанных соединений.

[0063]

Если не указано иное, условные обозначения, используемые на
 следующих ниже схемах реакций, представляют те же группы, что и в
 соединениях, упомянутых выше. Исходные соединения легко доступны как
 5 коммерческие продукты или могут быть получены с использованием известного
 способа или его модифицированного варианта, если не указан конкретный способ
 производства.

[0064]

В зависимости от типов заместителей исходного соединения, соединение,
 10 полученное в соответствии с одним из следующих способов получения, может
 быть использовано в качестве исходного материала для получения исходного
 соединения с различными заместителями с применением известных способов.

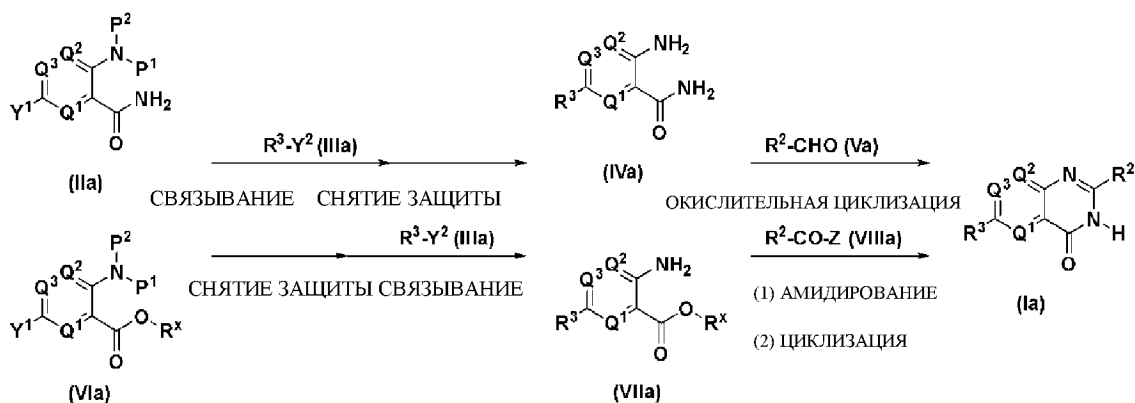
[0065]

[Способ получения 1]

15 Соединения, представленные общей формулой (Ia), соответствующей
 общей формуле (I), в которой W^3 представляет собой $C-R^2$, W^1 представляет
 собой $C-R^3$, W^2 представляет собой $C-R^c$ и R^1 представляет собой атом водорода,
 могут быть получены из соединения, представленного общей формулой (IIa), или
 соединения, представленного общей формулой (VIa), согласно следующей схеме
 20 получения или с использованием ее модификации.

[0066]

[Химическая формула 2]



В этой формуле каждый из Y^1 , Y^2 и Z представляет уходящую группу.
 25 Каждый из Y^1 и Y^2 представляет в качестве уходящей группы группу борной
 кислоты, группу сложного эфира бората, нитрильную группу, карбаматную группу,
 которая может быть замещена, карбонатную группу, которая может быть
 замещена, аминосульфонилогруппу, которая может быть замещена, C_{1-6}
 алкилкарбонилогруппу, которая может быть замещена, C_{6-14}

арилкарбонилокси группу, которая может быть замещена, или группу сложного эфира C_{6-14} арилфосфората, которая может быть замещена;

каждый из P^1 и P^2 представляет защитную группу;

R^x представляет водород или C_1-C_6 алкильную группу, которая может
5 быть замещена;

Q^3 выбран из C- R^c и N; и другие условные обозначения представляют те же группы, что и в соединениях, упомянутых выше.

[0067]

Соединения, представленные общей формулой (Ia), могут быть получены
10 посредством окислительной циклизации с использованием соединения, представленного общей формулой (IVa), и соединения, представленного общей формулой (Va), или другого соединения, представленного общей формулой (Va), содержащего вместо альдегида в качестве функциональной группы эквивалент альдегида (например, диметоксиацеталь или диэтоксиацеталь) в присутствии
15 окислителя (например, йода, кислорода, диоксида марганца, перманганата калия, пероксида водорода, гидропероксида, *N*-бромсукцинимид, *N*-йодсукцинимид, 2,3-дихлор-5,6-дициано-*p*-бензохинона, бисульфита натрия, хлорида меди(II), хлорида железа (III), палладия). Окислительную циклизацию можно проводить в присутствии кислоты (например, *p*-толуолсульфоновой кислоты).

[0068]

Соединения, представленные общей формулой (Va), могут быть получены с использованием известного способа.

[0069]

Соединения, представленные общей формулой (Ia), также могут быть
25 получены амидированием соединения, представленного общей формулой (IVa), соединением, представленным общей формулой (VIIIa), с последующей циклизацией с использованием основания (например, гидроксида лития, гидроксида натрия, гидроксида калия, карбоната натрия, карбоната калия, карбоната цезия, метоксида натрия или этоксида натрия).

[0070]

Соединения, представленные общей формулой (VIIIa), могут быть получены с использованием известного способа.

[0071]

Соединения, представленные общей формулой (IVa), могут быть
35 синтезированы с использованием известной реакции сочетания соединения, представленного общей формулой (IIa), и соединения, представленного общей формулой (IIIa), и последующего снятия защиты. Реакция сочетания может

представлять собой, например, сочетание Сузуки, сочетание Стилле, сочетание Бухвальда-Хартвинга, сочетание Негиши или реакцию Хека. Реагенты, такие как металлический катализатор, фосфиновый лиганд и основание, можно использовать в соответствии с известным способом (например, способом,

5 описанным в Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions, G. Evano, N. Blanchard, Eds., John Wiley & Sons, Inc. (2014); в Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More, A. de Meijere, S. Bräse, M. Oestreich, Eds., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA (2014); в Palladium-Catalyzed Coupling Reactions: Practical Aspects and Future Developments, A. Molnar, Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA (2013); в The

10 Chemistry of Anilines, Z. Rappaport, Ed., John Wiley & Sons, Ltd (2007); in Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, 2nd Ed., A. de Meijere, F. Diederich, Eds., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA (2004); in Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, E. Negishi, A. de Meijere, Eds., John Wiley & Sons, Inc. (2002); в Modern Amination Methods, A. Ricci, Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH

15 (2000); в Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, F. Diederich, P. J. Stang, Eds., Wiley-VCH Verlag GmbH (1998) с соответствующей модификацией или без нее).

[0072]

Соединения, представленные общей формулой (IVa), также могут быть синтезированы удалением защитной группы из соединения, представленного

20 общей формулой (IIa), с последующим сочетанием с соединением, представленным общей формулой (IIIa).

[0073]

Соединения, представленные общей формулой (IIa), и соединения, представленные общей формулой (IIIa), могут быть получены с использованием

25 известного способа.

[0074]

Соединения, представленные общей формулой (Ia), могут быть получены посредством окислительной циклизации с использованием соединения, представленного общей формулой (VIIa), и соединения, представленного общей

30 формулой (Va), или другого соединения, представленного общей формулой (Va), содержащего вместо альдегида в качестве функциональной группы эквивалент альдегида (например, диметоксиацеталь или диэтоксиацеталь) в присутствии окислителя и аммиака или эквивалента аммиака (например, ацетата аммония или хлорида аммония).

[0075]

Соединения, представленные общей формулой (Ia), также могут быть получены амидированием соединения, представленного общей формулой (VIIa),

соединением, представленным общей формулой (VIIIa), с последующей циклизацией с использованием основания в присутствии аммиака или эквивалента аммиака (например, ацетата аммония или хлорида аммония).

[0076]

- 5 Соединения, представленные общей формулой (VIIa), могут быть синтезированы с использованием сочетания соединения, представленного общей формулой (VIa), и соединения, представленного общей формулой (IIIa), и последующего снятия защиты.

[0077]

- 10 Соединения, представленные общей формулой (VIIa), также могут быть синтезированы удалением защитной группы из соединения, представленного общей формулой (VIa), с последующим сочетанием с соединением, представленным общей формулой (IIIa).

[0078]

- 15 Соединение, представленное общей формулой (Ia), также может быть получено из другого соединения, представленного общей формулой (Ia).

[0079]

Соединение, представленное общей формулой (IVa), также может быть получено из другого соединения, представленного общей формулой (IVa), с помощью известной реакции превращения.

20

[0080]

Соединение, представленное общей формулой (VIIa), также может быть получено из другого соединения, представленного общей формулой (VIIa), с помощью известной реакции превращения.

25

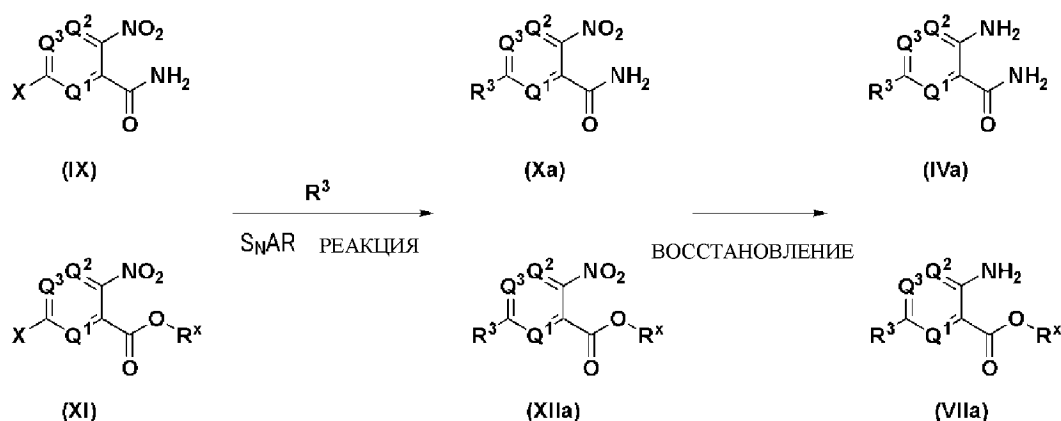
[0081]

Соединения, представленные общей формулой (IVa), и соединения, представленные общей формулой (VIIa), также могут быть получены из соединения, представленного общей формулой (IX) или (XI), согласно следующей схеме получения или с использованием ее модификации.

30

[0082]

[Химическая формула 3]



(В этих формулах X представляет собой уходящую группу, и все условные обозначения представляют те же группы, что упомянуты выше.)

Соединения, представленные общей формулой (IVa), также могут быть получены посредством восстановления (например, гидрогенизации с использованием металлического катализатора) соединения, представленного общей формулой (Xa).

[0083]

Соединения, представленные общей формулой (Xa), могут быть получены посредством S_NAr -реакции между соединением, представленным общей формулой (IX), и R^3 с нуклеофильной функциональной группой.

[0084]

Соединения, представленные общей формулой (IX), могут быть получены с использованием известного способа.

[0085]

Соединения, представленные общей формулой (VIIa), также могут быть получены посредством восстановления (например, гидрогенизации с использованием металлического катализатора) соединения, представленного общей формулой (XIIa).

[0086]

Соединения, представленные общей формулой (XIIa), могут быть получены посредством S_NAr -реакции между соединением, представленным общей формулой (XI), и R^3 с нуклеофильной функциональной группой.

[0087]

Соединения, представленные общей формулой (XI), могут быть получены с использованием известного способа.

[0088]

Соединение, представленное общей формулой (Xa), также может быть получено из другого соединения, представленного общей формулой (Xa), с

помощью известной реакции превращения.

[0089]

Соединение, представленное общей формулой (XIIa), также может быть получено из другого соединения, представленного общей формулой (XIIa), с помощью известной реакции превращения.

[0090]

Соединение, представленное общей формулой (Xa), также может быть получено из соединения, представленного общей формулой (XIIa), с помощью известной реакции превращения.

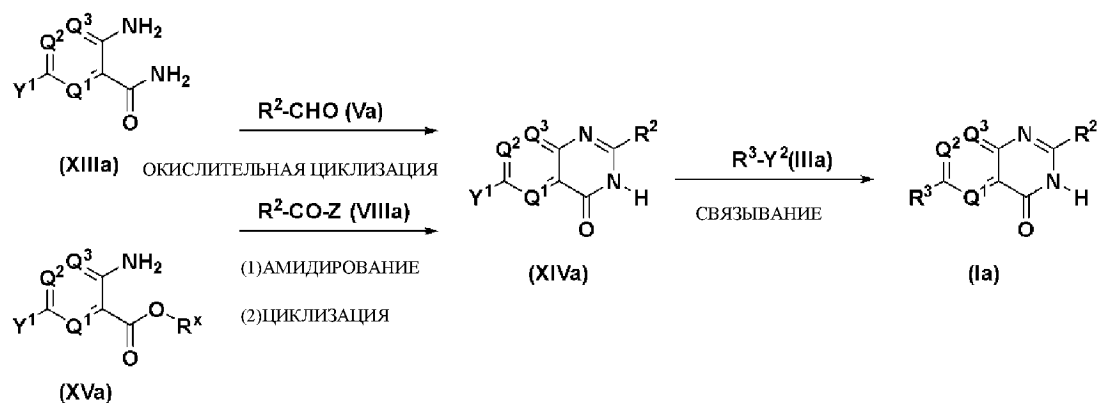
[0091]

[Способ получения 2]

Соединения, представленные общей формулой (Ia), соответствующей общей формуле (I), в которой W^3 представляет собой $C-R^2$, W^1 представляет собой $C-R^3$, W^2 представляет собой $C-R^c$ и R^1 представляет собой атом водорода, могут быть также получены из соединения, представленного общей формулой (XIIIa), или соединения, представленного общей формулой (XVa), согласно следующей схеме получения или с использованием ее модификации.

[0092]

[Химическая формула 4]



(Условные обозначения в формулах представляют те же группы, что упомянуты выше.)

Соединения, представленные общей формулой (Ia), могут быть получены с использованием сочетания соединения, представленного общей формулой (XIVa), и соединения, представленного общей формулой (IIIa).

[0093]

Соединения, представленные общей формулой (IIIa), могут быть получены с использованием известного способа.

[0094]

Соединения, представленные общей формулой (XIVa), могут быть получены посредством окислительной циклизации с использованием соединения, представленного общей формулой (XIIIa), и соединения, представленного общей формулой (Va), в присутствии окислителя. Окислительную циклизацию можно

5 [0095]

Соединения, представленные общей формулой (XIIIa), и соединения, представленные общей формулой (Va), могут быть получены с использованием известного способа.

10 [0096]

Соединения, представленные общей формулой (XIVa), также могут быть получены амидированием соединения, представленного общей формулой (XIIIa), соединением, представленным общей формулой (VIIIa), с последующей циклизацией с использованием основания.

15 [0097]

Соединения, представленные общей формулой (VIIIa), могут быть получены с использованием известного способа.

[0098]

Соединения, представленные общей формулой (XIVa), могут быть получены посредством окислительной циклизации с использованием соединения, представленного общей формулой (XVa), и соединения, представленного общей формулой (Va), или другого соединения, представленного общей формулой (Va), содержащего вместо альдегида в качестве функциональной группы эквивалент альдегида (например, диметоксиацеталь или диэтоксиацеталь) в присутствии

25 [0099]

окислителя и аммиака или эквивалента аммиака (например, ацетата аммония или хлорида аммония).

30 [0100]

Соединения, представленные общей формулой (XIVa), также могут быть получены амидированием соединения, представленного общей формулой (XVa), соединением, представленным общей формулой (VIIIa), с последующей циклизацией с использованием основания в присутствии эквивалента аммиака (например, ацетата аммония или хлорида аммония).

35 [0101]

Соединение, представленное общей формулой (XIVa), также может быть

получено из другого соединения, представленного общей формулой (XIVa), с помощью известной реакции превращения.

[0102]

Соединение, представленное общей формулой (Ia), также может быть получено из другого соединения, представленного общей формулой (Ia), с помощью известной реакции превращения.

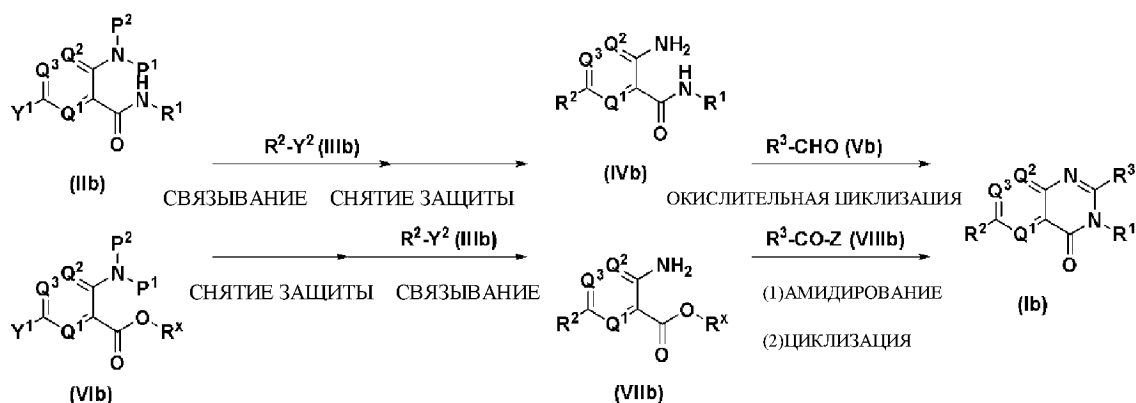
[0103]

[Способ получения 3]

Соединения, представленные общей формулой (Ib), соответствующей общей формуле (I), в которой W^3 представляет собой $C-R^3$, W^1 представляет собой $C-R^2$, W^2 представляет собой $C-R^c$ и R^1 представляет собой атом водорода, C_{1-8} алкильную группу или C_{1-8} алкоксигруппу, могут быть получены из соединения, представленного общей формулой (IIb), или соединения, представленного общей формулой (VIb), согласно следующей схеме получения или с использованием ее модификации.

[0104]

[Химическая формула 5]



(Условные обозначения в формулах представляют те же группы, что упомянуты выше.)

Соединения, представленные общей формулой (Ib), могут быть получены посредством окислительной циклизации с использованием соединения, представленного общей формулой (IVb), и соединения, представленного общей формулой (Vb), или другого соединения, представленного общей формулой (Vb), содержащего вместо альдегида в качестве функциональной группы эквивалент альдегида (например, диметоксиацеталь или диэтоксиацеталь) в присутствии окислителя. Окислительную циклизацию можно проводить в присутствии кислоты (например, *p*-толуолсульфоновой кислоты).

[0105]

Соединения, представленные общей формулой (Vb), могут быть получены с использованием известного способа.

[0106]

5 Соединения, представленные общей формулой (Ib), также могут быть получены амидированием соединения, представленного общей формулой (IVb), соединением, представленным общей формулой (VIIIb), с последующей циклизацией с использованием основания.

[0107]

10 Соединения, представленные общей формулой (VIIIb), могут быть получены с использованием известного способа.

[0108]

15 Соединения, представленные общей формулой (IVb), могут быть синтезированы с использованием сочетания соединения, представленного общей формулой (IIb), и соединения, представленного общей формулой (IIIb), и последующего снятия защиты.

[0109]

20 Соединения, представленные общей формулой (IVb), также могут быть синтезированы удалением защитной группы из соединения, представленного общей формулой (IIb), с последующим сочетанием с соединением, представленным общей формулой (IXIb).

[0110]

25 Соединения, представленные общей формулой (IIb), и соединения, представленные общей формулой (IIIb), могут быть получены с использованием известного способа.

[0111]

30 Соединения, представленные общей формулой (Ib), могут быть также получены посредством окислительной циклизации с использованием соединения, представленного общей формулой (VIIb), и соединения, представленного общей формулой (Vb), или другого соединения, представленного общей формулой (Vb), содержащего вместо альдегида в качестве функциональной группы эквивалент альдегида (например, диметоксиацеталь или диэтоксиацеталь) в присутствии окислителя и R^1-NH_2 .

[0112]

35 Соединения, представленные общей формулой (Ib), также могут быть получены амидированием соединения, представленного общей формулой (VIIb), соединением, представленным общей формулой (VIIIb), с последующей циклизацией с использованием основания в присутствии R^1-NH_2 .

[0113]

Соединения, представленные общей формулой (VIIb), могут быть синтезированы с использованием сочетания соединения, представленного общей формулой (VIb), и соединения, представленного общей формулой (IIIb), и последующего снятия защиты.

[0114]

Соединения, представленные общей формулой (VIIb), также могут быть синтезированы удалением защитной группы из соединения, представленного общей формулой (VIb), с последующим сочетанием с соединением, представленным общей формулой (IIIb).

[0115]

Соединения, представленные общей формулой (VIb), могут быть получены с использованием известного способа.

[0116]

Соединение, представленное общей формулой (Ib), также может быть получено из другого соединения, представленного общей формулой (Ib), с помощью известной реакции превращения.

[0117]

Соединение, представленное общей формулой (IVb), также может быть получено из другого соединения, представленного общей формулой (IVb), с помощью известной реакции превращения.

[0118]

Соединение, представленное общей формулой (VIIb), также может быть получено из другого соединения, представленного общей формулой (VIIb), с помощью известной реакции превращения.

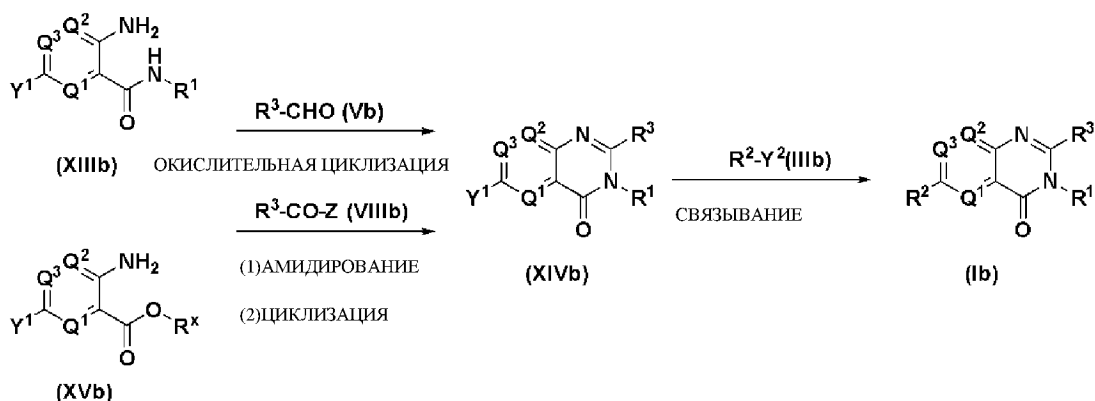
[0119]

[Способ получения 4]

Соединения, представленные общей формулой (Ib), соответствующей общей формуле (I), в которой W^3 представляет собой $C-R^3$, W^1 представляет собой $C-R^2$, W^2 представляет собой $C-R^c$ и R^1 представляет собой атом водорода, C_{1-8} алкильную группу или C_{1-8} алкоксигруппу, могут быть также получены из соединения, представленного общей формулой (XIIIb), или соединения, представленного общей формулой (XVb), согласно следующей схеме получения или с использованием ее модификации.

[0120]

[Химическая формула 6]



(Условные обозначения в формулах представляют те же группы, что упомянуты выше.)

Соединения, представленные общей формулой (Ib), могут быть получены с использованием сочетания соединения, представленного общей формулой (XIVb), и соединения, представленного общей формулой (IIIb).

[0121]

Соединения, представленные общей формулой (IIIb), могут быть получены с использованием известного способа.

[0122]

Соединения, представленные общей формулой (XIVb), могут быть получены посредством окислительной циклизации с использованием соединения, представленного общей формулой (XIIIb), и соединения, представленного общей формулой (Vb), в присутствии окислителя. Окислительную циклизацию можно проводить в присутствии кислоты (например, *p*-толуолсульфоновой кислоты).

[0123]

Соединения, представленные общей формулой (XIIIb), и соединения, представленные общей формулой (Vb), могут быть получены с использованием известного способа.

[0124]

Соединения, представленные общей формулой (XIVb), также могут быть получены амидированием соединения, представленного общей формулой (XIIIb), соединением, представленным общей формулой (VIIIb), с последующей циклизацией с использованием основания.

[0125]

Соединения, представленные общей формулой (VIIIb), могут быть получены с использованием известного способа.

[0126]

Соединения, представленные общей формулой (XIVb), могут быть также

получены посредством окислительной циклизации с использованием соединения, представленного общей формулой (XVb), и соединения, представленного общей формулой (Vb), или другого соединения, представленного общей формулой (Vb), содержащего вместо альдегида в качестве функциональной группы эквивалент альдегида (например, диметоксиацеталь или диэтоксиацеталь) в присутствии окислителя и R^1-NH_2 .

[0127]

Соединения, представленные общей формулой (XIVb), также могут быть получены амидированием соединения, представленного общей формулой (XVb), соединением, представленным общей формулой (VIIIb), с последующей циклизацией с использованием основания в присутствии R^1-NH_2 .

[0128]

Соединения, представленные общей формулой (XVb), могут быть получены с использованием известного способа.

[0129]

Соединение, представленное общей формулой (XIVb), также может быть получено из другого соединения, представленного общей формулой (XIVb), с помощью известной реакции превращения.

[0130]

Соединение, представленное общей формулой (Ib), также может быть получено из другого соединения, представленного общей формулой (Ib), с помощью известной реакции превращения.

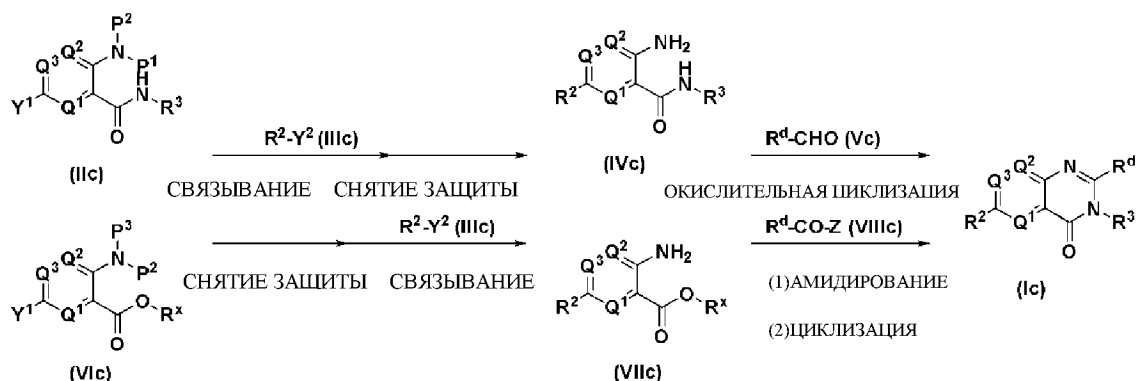
[0131]

[Способ получения 5]

Соединения, представленные общей формулой (Ic), соответствующей общей формуле (I), в которой W^1 представляет собой $C-R^2$, W^2 и W^3 представляют собой $C-R^c$, и R^1 представляет собой R^3 , могут быть получены из соединения, представленного общей формулой (IIc), или соединения, представленного общей формулой (VIc), согласно следующей схеме получения или с использованием ее модификации.

[0132]

[Химическая формула 7]



(Условные обозначения в формулах представляют те же группы, что упомянуты выше.)

Соединения, представленные общей формулой (Ic), могут быть получены посредством окислительной циклизации с использованием соединения, представленного общей формулой (IVc), и соединения, представленного общей формулой (Vc), или другого соединения, представленного общей формулой (Vc), содержащего вместо альдегида в качестве функциональной группы эквивалент альдегида (например, диметоксиацеталь или диэтоксиацеталь) в присутствии окислителя. Окислительную циклизацию можно проводить в присутствии кислоты (например, *p*-толуолсульфоновой кислоты).

[0133]

Соединения, представленные общей формулой (Vc), могут быть получены с использованием известного способа.

[0134]

Соединения, представленные общей формулой (Ic), также могут быть получены амидированием соединения, представленного общей формулой (IVc), соединением, представленным общей формулой (VIIIc), с последующей циклизацией с использованием основания.

[0135]

Соединение, представленное общей формулой (VIIIc), может быть получено с использованием известного способа.

[0136]

Соединения, представленные общей формулой (IVc), могут быть синтезированы с использованием сочетания соединения, представленного общей формулой (IIc), и соединения, представленного общей формулой (IIIc), и последующего снятия защиты.

[0137]

Соединения, представленные общей формулой (IVc), также могут быть синтезированы удалением защитной группы из соединения, представленного

общей формулой (IIc), с последующим сочетанием с соединением, представленным общей формулой (IIIc).

[0138]

Соединения, представленные общей формулой (IIc), и соединения, представленные общей формулой (IIIc), могут быть получены с использованием известного способа.

[0139]

Соединения, представленные общей формулой (Ic), могут быть также получены посредством окислительной циклизации с использованием соединения, представленного общей формулой (VIIc), и соединения, представленного общей формулой (Vc), или другого соединения, представленного общей формулой (Vc), содержащего вместо альдегида в качестве функциональной группы эквивалент альдегида (например, диметоксиацеталь или диэтоксиацеталь) в присутствии окислителя и R^3-NH_2 .

[0140]

Соединения, представленные общей формулой (Ic), также могут быть получены амидированием соединения, представленного общей формулой (VIIc), соединением, представленным общей формулой (VIIIc), с последующей циклизацией с использованием основания в присутствии R^3-NH_2 .

[0141]

Соединения, представленные общей формулой (VIIc), могут быть синтезированы с использованием сочетания соединения, представленного общей формулой (VIc), и соединения, представленного общей формулой (IIIc), и последующего снятия защиты.

[0142]

Соединения, представленные общей формулой (VIIc), также могут быть синтезированы удалением защитной группы из соединения, представленного общей формулой (VIc), с последующим сочетанием с соединением, представленным общей формулой (IIIc).

[0143]

Соединения, представленные общей формулой (VIc), могут быть получены с использованием известного способа.

[0144]

Соединение, представленное общей формулой (Ic), также может быть получено из другого соединения, представленного общей формулой (Ic), с помощью известной реакции превращения.

[0145]

Соединение, представленное общей формулой (IVc), также может быть получено из другого соединения, представленного общей формулой (IVc), с помощью известной реакции превращения.

[0146]

5 Соединение, представленное общей формулой (VIIc), также может быть получено из другого соединения, представленного общей формулой (VIIc), с помощью известной реакции превращения.

[0147]

10 Соединения, представленные общей формулой (Ic'), в которой W^1 представляет собой $C-R^2$, W^2 представляет собой $C-R^c$, W^3 представляет собой атом водорода и R^1 представляет собой R^3 , могут быть также получены из соединения, представленного общей формулой (VIIc), согласно следующей схеме получения или с использованием ее модификации.

[0148]

15 [Химическая формула 8]



(Условные обозначения в формулах представляют те же группы, что упомянуты выше.)

20 Соединения, представленные общей формулой (Ic'), могут быть получены посредством циклизации с использованием соединения, представленного общей формулой (VIIc), и соединения, представленного общей формулой (XVIc). Циклизацию можно проводить в присутствии кислоты или основания.

[0149]

25 Соединения, представленные общей формулой (XVIc), могут быть получены с использованием известного способа.

[0150]

Соединение, представленное общей формулой (Ic'), также может быть получено из другого соединения, представленного общей формулой (Ic'), с помощью известной реакции превращения.

[0151]

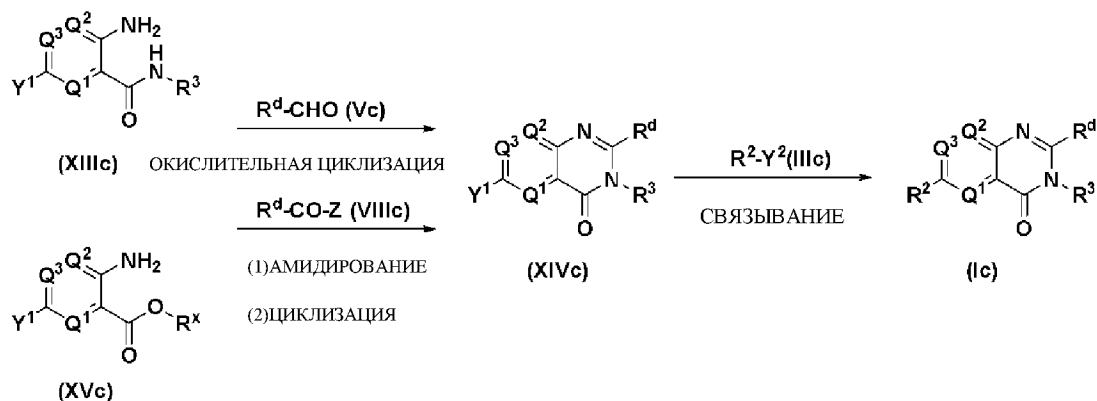
[Способ получения 6]

30 Соединения, представленные общей формулой (Ic), соответствующей общей формуле (I), в которой W^1 представляет собой $C-R^2$, W^2 и W^3 представляют

собой $C-R^c$, и R^1 представляет собой R^3 , могут быть также получены из соединения, представленного общей формулой (XIIIc), или соединения, представленного общей формулой (XV), согласно следующей схеме получения или с использованием ее модификации.

5 [0152]

[Химическая формула 9]



(Условные обозначения в формулах представляют те же группы, что упомянуты выше.)

10 Соединения, представленные общей формулой (Ic), могут быть получены с использованием сочетания соединения, представленного общей формулой (XIVc), и соединения, представленного общей формулой (IIIC).

[0153]

15 Соединения, представленные общей формулой (IIIC), могут быть получены с использованием известного способа.

[0154]

20 Соединения, представленные общей формулой (XIVc), могут быть получены посредством окислительной циклизации с использованием соединения, представленного общей формулой (XIIIc), и соединения, представленного общей формулой (Vc), или другого соединения, представленного общей формулой (Vc), содержащего вместо альдегида в качестве функциональной группы эквивалент альдегида (например, диметоксиацеталь или диэтоксиацеталь) в присутствии окислителя. Окислительную циклизацию можно проводить в присутствии кислоты (например, *p*-толуолсульфоновой кислоты).

25 [0155]

Соединения, представленные общей формулой (XIIIc), и соединения, представленные общей формулой (Vc), могут быть получены с использованием известного способа.

[0156]

Соединения, представленные общей формулой (XIVc), также могут быть получены амидированием соединения, представленного общей формулой (XIIIc), соединением, представленным общей формулой (VIIIc), с последующей циклизацией с использованием основания.

5 [0157]

Соединения, представленные общей формулой (VIIIc), могут быть получены с использованием известного способа.

[0158]

10 Соединения, представленные общей формулой (XIVc), могут быть получены посредством окислительной циклизации с использованием соединения, представленного общей формулой (XVc), и соединения, представленного общей формулой (Vc), или другого соединения, представленного общей формулой (Vc), содержащего вместо альдегида в качестве функциональной группы эквивалент альдегида (например, диметоксиацеталь или диэтоксиацеталь) в присутствии
15 окислителя и R^3-NH_2 .

[0159]

Соединения, представленные общей формулой (XIVc), также могут быть получены амидированием соединения, представленного общей формулой (XVc), соединением, представленным общей формулой (VIIIc), с последующей
20 циклизацией с использованием основания в присутствии R^3-NH_2 .

[0160]

Соединения, представленные общей формулой (XVc), могут быть получены с использованием известного способа.

[0161]

25 Соединение, представленное общей формулой (XIVc), также может быть получено из другого соединения, представленного общей формулой (XIVc), с помощью известной реакции превращения.

[0162]

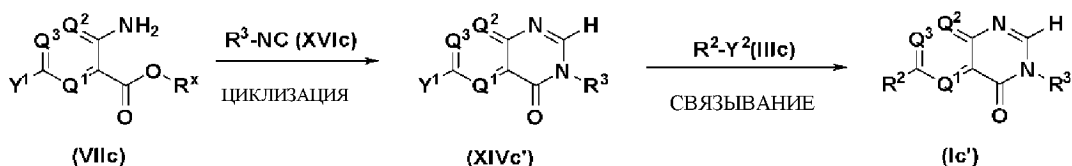
Соединение, представленное общей формулой (Ic), также может быть получено из другого соединения, представленного общей формулой (Ic), с
30 помощью известной реакции превращения.

[0163]

Соединения, представленные общей формулой (Ic'), в которой W^1 представляет собой $C-R^2$, W^2 представляет собой $C-R^c$, W^3 представляет собой
35 атом водорода и R^1 представляет собой R^3 , могут быть также получены из соединения, представленного общей формулой (VIIc), согласно следующей схеме получения или с использованием ее модификации.

[0164]

[Химическая формула 10]



(Условные обозначения в формулах представляют те же группы, что упомянуты выше.)

Соединения, представленные общей формулой (Ic'), могут быть получены с использованием сочетания соединения, представленного общей формулой (XIVc'), и соединения, представленного общей формулой (IIIc).

[0165]

Соединения, представленные общей формулой (XIVc'), могут быть получены посредством циклизации с использованием соединения, представленного общей формулой (VIIc), и соединения, представленного общей формулой (XVIc). Циклизацию можно проводить в присутствии кислоты или основания.

[0166]

Соединения, представленные общей формулой (XVIc), могут быть получены с использованием известного способа.

[0167]

Соединение, представленное общей формулой (Ic'), также может быть получено из другого соединения, представленного общей формулой (Ic'), с помощью известной реакции превращения.

[0168]

Соединение, представленное общей формулой (XIVc'), также может быть получено из другого соединения, представленного общей формулой (XIVc'), с помощью известной реакции превращения.

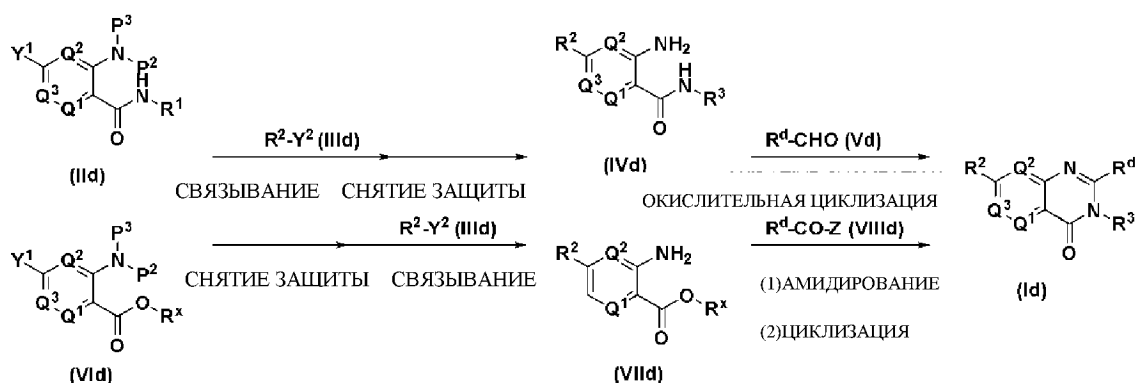
[0169]

[Способ получения 7]

Соединения, представленные общей формулой (Id), соответствующей общей формуле (I), в которой W^2 представляет собой $C-R^2$, W^1 и W^3 представляют собой $C-R^c$, и R^1 представляет собой R^3 , могут быть также получены из соединения, представленного общей формулой (IId), или соединения, представленного общей формулой (VIId), согласно следующей схеме получения или с использованием ее модификации.

[0170]

[Химическая формула 11]



(Условные обозначения в формулах представляют те же группы, что упомянуты выше.)

- 5 Соединения, представленные общей формулой (Id), могут быть получены посредством окислительной циклизации с использованием соединения, представленного общей формулой (IVd), и соединения, представленного общей формулой (Vd), или другого соединения, представленного общей формулой (Vd), содержащего вместо альдегида в качестве функциональной группы эквивалент альдегида (например, диметоксиацеталь или диэтоксиацеталь) в присутствии окислителя. Окислительную циклизацию можно проводить в присутствии кислоты (например, *p*-толуолсульфоновой кислоты).

[0171]

- 15 Соединения, представленные общей формулой (Vd), могут быть получены с использованием известного способа.

[0172]

- 20 Соединения, представленные общей формулой (Id), также могут быть получены амидированием соединения, представленного общей формулой (IVd), соединением, представленным общей формулой (VIIId), с последующей циклизацией с использованием основания.

[0173]

Соединения, представленные общей формулой (VIIId), могут быть получены с использованием известного способа.

[0174]

- 25 Соединения, представленные общей формулой (IVd), могут быть синтезированы с использованием сочетания соединения, представленного общей формулой (IIId), и соединения, представленного общей формулой (IIIId), и последующего снятия защиты.

[0175]

- 30 Соединения, представленные общей формулой (IVd), также могут быть

синтезированы удалением защитной группы из соединения, представленного общей формулой (IId), с последующим сочетанием с соединением, представленным общей формулой (IIId).

[0176]

5 Соединения, представленные общей формулой (IId), и соединения, представленные общей формулой (IIId), могут быть получены с использованием известного способа.

[0177]

10 Соединения, представленные общей формулой (Id), могут быть также получены посредством окислительной циклизации с использованием соединения, представленного общей формулой (VIIId), и соединения, представленного общей формулой (Vd), или другого соединения, представленного общей формулой (Vd), содержащего вместо альдегида в качестве функциональной группы эквивалент альдегида (например, диметоксиацеталь или диэтоксиацеталь) в присутствии

15 окислителя и R^3-NH_2 .

[0178]

Соединения, представленные общей формулой (Id), также могут быть получены амидированием соединения, представленного общей формулой (VIIId), соединением, представленным общей формулой (VIIIId), с последующей

20 циклизацией с использованием одного из упомянутых выше оснований в присутствии R^3-NH_2 .

[0179]

Соединения, представленные общей формулой (VIIId), могут быть синтезированы с использованием сочетания соединения, представленного общей

25 формулой (VId), и соединения, представленного общей формулой (IIId), и последующего снятия защиты.

[0180]

Соединения, представленные общей формулой (VIIId), также могут быть синтезированы удалением защитной группы из соединения, представленного

30 общей формулой (VId), с последующим сочетанием с соединением, представленным общей формулой (IIId).

[0181]

Соединения, представленные общей формулой (VId), могут быть получены с использованием известного способа.

35 [0182]

Соединение, представленное общей формулой (Id), также может быть получено из другого соединения, представленного общей формулой (Id), с

помощью известной реакции превращения.

[0183]

Соединение, представленное общей формулой (IVd), также может быть получено из другого соединения, представленного общей формулой (IVd), с помощью известной реакции превращения.

[0184]

Соединение, представленное общей формулой (VIId), также может быть получено из другого соединения, представленного общей формулой (VIId), с помощью известной реакции превращения.

[0185]

Соединения, представленные общей формулой (Id'), в которой W^2 представляет собой $C-R^2$, W^1 представляет собой $C-R^c$, W^3 представляет собой атом водорода и R^1 представляет собой R^3 , могут быть также получены из соединения, представленного общей формулой (VIId), согласно следующей схеме получения или с использованием ее модификации.

[0186]

[Химическая формула 12]



(Условные обозначения в формулах представляют те же группы, что упомянуты выше.)

Соединения, представленные общей формулой (Id'), могут быть также получены посредством циклизации с использованием соединения, представленного общей формулой (VIId), и соединения, представленного общей формулой (XVIId). Циклизацию можно проводить в присутствии кислоты или основания.

[0187]

Соединения, представленные общей формулой (XVIId), могут быть получены с использованием известного способа.

[0188]

Соединение, представленное общей формулой (Id'), также может быть получено из другого соединения, представленного общей формулой (Id'), с помощью известной реакции превращения.

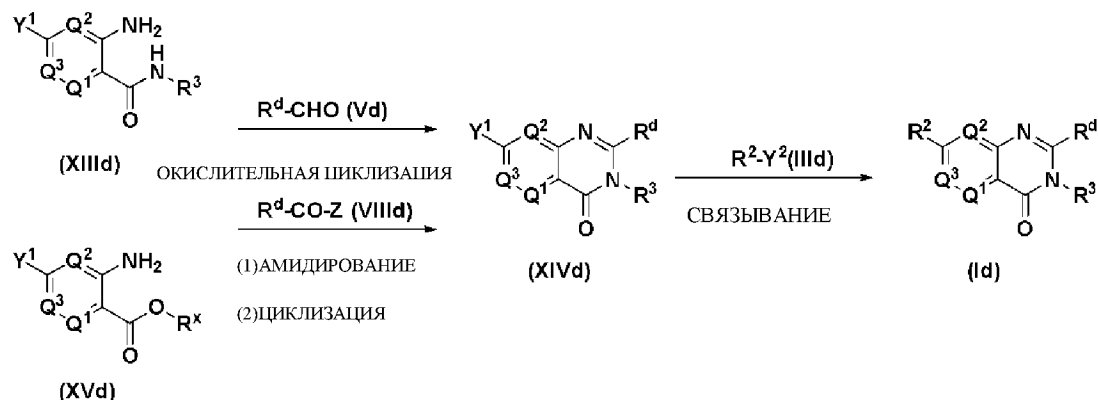
[0189]

[Способ получения 8]

Соединения, представленные общей формулой (Id), соответствующей общей формуле (I), в которой W^2 представляет собой $C-R^2$, W^1 и W^3 представляют собой $C-R^c$, и R^1 представляет собой R^3 , могут быть получены из соединения, представленного общей формулой (XIIId), или соединения, представленного общей формулой (XVd), согласно следующей схеме получения или с использованием ее модификации.

[0190]

[Химическая формула 13]



(Условные обозначения в формулах представляют те же группы, что упомянуты выше.)

Соединения, представленные общей формулой (Id), могут быть получены с использованием сочетания соединения, представленного общей формулой (XIVd), и соединения, представленного общей формулой (IIId).

[0191]

Соединения, представленные общей формулой (IIId), могут быть получены с использованием известного способа.

[0192]

Соединения, представленные общей формулой (XIVd), могут быть получены посредством окислительной циклизации с использованием соединения, представленного общей формулой (XIIId), и соединения, представленного общей формулой (Vd), в присутствии окислителя. Окислительную циклизацию можно проводить в присутствии кислоты (например, *p*-толуолсульфоновой кислоты).

[0193]

Соединения, представленные общей формулой (XIIId), соединения, представленные общей формулой (Vd), могут быть получены с использованием известного способа.

[0194]

Соединения, представленные общей формулой (XIVd), также могут быть

получены амидированием соединения, представленного общей формулой (XIIId), соединением, представленным общей формулой (VIIIId), с последующей циклизацией с использованием основания.

[0195]

- 5 Соединения, представленные общей формулой (VIIIId), могут быть получены с использованием известного способа.

[0196]

- Соединения, представленные общей формулой (XIVd), могут быть получены посредством окислительной циклизации с использованием соединения, представленного общей формулой (XVd), и соединения, представленного общей формулой (Vd), или другого соединения, представленного общей формулой (Vd), содержащего вместо альдегида в качестве функциональной группы эквивалент альдегида (например, диметоксиацеталь или диэтоксиацеталь) в присутствии окислителя и R^3-NH_2 .

- 15 [0197]

Соединения, представленные общей формулой (XIVd), также могут быть получены амидированием соединения, представленного общей формулой (XVd), соединением, представленным общей формулой (VIIIId), с последующей циклизацией с использованием основания в присутствии R^3-NH_2 .

- 20 [0198]

Соединения, представленные общей формулой (XVd), могут быть получены с использованием известного способа.

[0199]

- Соединение, представленное общей формулой (XIVd), также может быть получено из другого соединения, представленного общей формулой (XIVd), с помощью известной реакции превращения.

[0200]

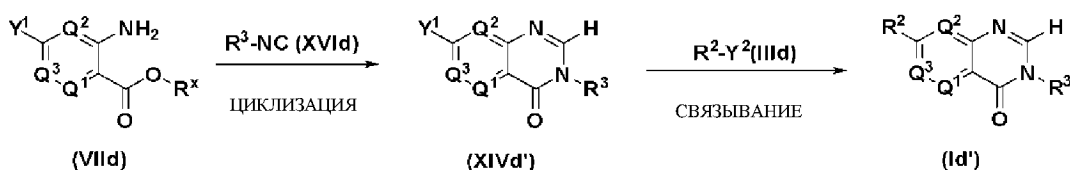
- Соединение, представленное общей формулой (Id), также может быть получено из другого соединения, представленного общей формулой (Id), с помощью известной реакции превращения.

[0201]

- Соединения, представленные общей формулой (Id'), в которой W^2 представляет собой $C-R^2$, W^1 представляет собой $C-R^c$, W^3 представляет собой атом водорода и R^1 представляет собой R^3 , могут быть также получены из соединения, представленного общей формулой (VIIId), согласно следующей схеме получения или с использованием ее модификации.

[0202]

[Химическая формула 14]



(Условные обозначения в формулах представляют те же группы, что упомянуты выше.)

- 5 Соединения, представленные общей формулой (Id'), могут быть получены с использованием сочетания соединения, представленного общей формулой (XIVd'), и соединения, представленного общей формулой (IIId).

[0203]

- 10 Соединения, представленные общей формулой (XIVd'), могут быть получены посредством циклизации с использованием соединения, представленного общей формулой (VIIId), и соединения, представленного общей формулой (XVIId). Циклизацию можно проводить в присутствии кислоты или основания.

[0204]

- 15 Соединения, представленные общей формулой (XVIId), могут быть получены с использованием известного способа.

[0205]

- 20 Соединение, представленное общей формулой (Id'), также может быть получено из другого соединения, представленного общей формулой (Id'), с помощью известной реакции превращения.

[0206]

- Соединение, представленное общей формулой (XIVd'), также может быть получено из другого соединения, представленного общей формулой (XIVd'), с помощью известной реакции превращения.

- 25 [0207]

[Применение лекарственных средств]

- 30 Вышеупомянутые соединения или их соли могут усиливать экспрессию нормальной мРНК SMN, содержащей нуклеотидную последовательность, соответствующую экзону 7, или нормального белка SMN, содержащего аминокислотную последовательность, соответствующую экзону 7, из мутантного гена SMN с тимином в положении нуклеотида 6 в экзоне 7. Следовательно, соединения или их соли применимы в качестве усилителей экспрессии, которые усиливают экспрессию мРНК SMN, содержащей нуклеотидную последовательность, соответствующую экзону 7, или белка SMN, содержащего

аминокислотную последовательность, соответствующую экзону 7.

[0208]

Повышая экспрессию мРНК SMN, содержащей нуклеотидную последовательность, соответствующую экзону 7, или белка SMN, содержащего аминокислотную последовательность, соответствующую экзону 7, можно обеспечить профилактическое или терапевтическое лечение СМА у пациентов со СМА, у которых имеется мутантный ген *SMN* с тиминотимидином в положении нуклеотида 6 в экзоне 7 и таким образом имеющих сниженную функцию или отсутствие функционирования нормального белка SMN. Следовательно, соединения или их соли можно использовать в качестве лекарственных средств, в частности, агентов для профилактики или терапии СМА.

[0209]

В контексте настоящего документа термин «нормальная мРНК SMN» относится к транскрипту нормального гена *SMN*, который содержит нуклеотидную последовательность, соответствующую экзону 7, и имеет функцию подавления симптомов СМА за счет увеличения количества продукта его трансляции. В контексте настоящего документа термин «нормальный белок SMN» относится к продукту экспрессии нормального гена *SMN*, который содержит аминокислотную последовательность, соответствующую экзону 7, и имеет функцию подавления симптомов СМА за счет увеличения его количества.

[0210]

«Профилактика СМА» относится к подавлению развития СМА, ослаблению симптомов СМА или отсрочке развития СМА путем введения агента индивидууму, который имеет мутантный ген *SMN* с тиминотимидином в положении нуклеотида 6 в экзоне 7 и имеет вероятность развития СМА в результате снижения или потери функции нормального белка SMN.

[0211]

В контексте настоящего документа термин «нормальный ген *SMN*» относится к гену с цитозином в положении нуклеотида 6 в экзоне 7, который в основном (например, 80% или более, предпочтительно 95% или более) экспрессирует мРНК SMN, содержащую нуклеотидную последовательность, соответствующую экзону 7. Термин «мутантный ген *SMN*» относится к гену с тиминотимидином в положении нуклеотида 6 в экзоне 7, который в основном экспрессирует (например, 80% или более, предпочтительно 95% или более) мРНК SMN, не содержащую нуклеотидную последовательность, соответствующую экзону 7. Обычно, нормальный ген *SMN* представляет собой ген *SMN1* (ID гена: 6606) с цитозином в положении нуклеотида 6 в экзоне 7, тогда как мутантный ген *SMN*

представляет собой ген *SMN2* (ID гена: 6607) с тиминном в положении нуклеотида 6 в экзоне 7. Соответственно, в настоящей спецификации ген *SMN* может быть либо геном *SMN1*, либо геном *SMN2*. Однако в природе у большинства людей нуклеотиды в положении 6 экзона 7 в генах *SMN1* и *SMN2* представляют собой цитозин и тимин, соответственно, и, таким образом, гены *SMN1*, встречающиеся в природе во многих случаях, являются нормальными генами *SMN*, тогда как гены *SMN2* которые встречаются в природе, во многих случаях являются мутантными генами *SMN*; тем не менее ген *SMN1*, имеющий мутацию с изменением нуклеотида в положении 6 в экзоне 7 на тимин, является мутантным геном *SMN*, тогда как ген *SMN2* с мутацией конверсии нуклеотида в положении 6 в экзоне 7 на цитозин является нормальным геном *SMN*. Следует отметить, что нормальный ген *SMN* может быть любым геном, который может экспрессировать мРНК *SMN*, содержащую нуклеотидную последовательность, соответствующую экзону 7, и может иметь мутацию, отличную от мутации, обнаруженной в гене *SMN1* дикого типа, при условии, что он обладает функцией гена дикого типа. Кроме того, нормальный ген *SMN* и мутантный ген *SMN* могут иметь любые однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), удовлетворяющие упомянутым выше определениям.

[0212]

[Составление и введение лекарственных средств]

Лекарственные средства в варианте осуществления настоящего изобретения содержат одно из вышеупомянутых соединений или его соль в качестве активного ингредиента; тем не менее, для различных целей они могут содержать вещества, отличные от активного ингредиента, такие как один или более фармацевтически приемлемых носителей, дезинтегрирующих агентов, разбавителей, смазывающих агентов, ароматизаторов, красителей, подсластителей, подкислителей, агентов для исправления вкуса, суспендирующих агентов, увлажнителей, эмульгаторов, диспергирующих агентов, вспомогательных агентов, консервантов, буферов, связующих агентов, стабилизаторов, агентов для покрытия, местных анестетиков и агентов, обеспечивающих изотоничность. В частности, примеры носителя включают лактозу, рафинированный сахар, хлорид натрия, глюкозу, крахмал, карбонат кальция, каолин, микрокристаллическую целлюлозу и кремниевую кислоту; примеры связующего агента включают воду, этанол, пропанол, простой сироп, растворы глюкозы, растворы крахмала, растворы желатина, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилкрахмал, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, шеллак, фосфат кальция и

поливинилпирролидон; примеры дезинтегрирующего агента включают сухой крахмал, альгинат натрия, порошок агара, гидрокарбонат натрия, карбонат кальция, лаурилсульфат натрия, стеарат моноглицерида и лактозу; примеры смазывающего агента включают очищенный тальк, стеарат, буру и
 5 полиэтиленгликоль; примеры подсластителя, подкислителя и агента для исправления вкуса включают рафинированный сахар, кожуру *Citrus aurantium* Linne, лимонную кислоту и винную кислоту; примеры буфера включают цитрат натрия, ацетат натрия и фосфат натрия; примеры стабилизатора включают трагакант, гуммиарабик, желатин, пиросульфит натрия,
 10 этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА), тиогликолевую кислоту и тиомолочную кислоту; примеры местных анестетиков включают гидрохлорид прокаина и гидрохлорид лидокаина; и примеры агента, обеспечивающего изотоничность, включают хлорид натрия и глюкозу.

[0213]

15 Для каждого из вышеупомянутых лекарственных средств может быть выбран системный или местный путь введения. В любом случае каждое лекарственное средство можно вводить перорально или парентерально. Парентеральное введение может представлять собой, например, внутривенное введение, внутриартериальное введение, введение через кожу, подкожное
 20 введение, внутрикожное введение, внутримышечное введение, внутрибрюшинное введение и введение через слизистые оболочки. Местные пути введения предпочтительно относятся к центральной нервной системе, и примеры включают инъекции в субарахноидальное пространство, инъекции в желудочек и инъекции в спинномозговую жидкость.

25 [0214]

Можно использовать любую лекарственную форму, если используемая лекарственная форма подходит для выбранного пути введения. Например, для перорального введения можно использовать таблетки, капсулы, порошки, гранулы, пилюли, жидкости, эмульсии, суспензии, растворы, спиртовые
 30 препараты, сиропы, экстракты и эликсиры. Примеры лекарственных средств для парентерального введения включают средства для инъекций, таких как подкожные инъекции, внутривенные инъекции, внутримышечные инъекции и внутрибрюшинные инъекции; трансдермальные терапевтические системы или пластыри, мази или лосьоны; сублингвальные препараты и оральные пластыри
 35 для буккального введения; аэрозоли для введения через нос; и суппозитории. Эти фармацевтические составы могут быть изготовлены с использованием известного способа, который обычно используется в процессах составления лекарственных

препаратов. Кроме того, лекарственные средства по настоящему изобретению могут выпускаться в лекарственной форме с пролонгированным или замедленным высвобождением.

[0215]

- 5 Для приготовления жидкого состава для перорального введения жидкости для перорального приема, сиропы и эликсиры могут быть изготовлены с использованием обычного процесса путем добавления к активному ингредиенту, например, агента для исправления вкуса, буфера, стабилизатора и/или агента, маскирующего запах. Подходящие примеры агента для исправления вкуса
- 10 включают упомянутые выше. Примером буфера является цитрат натрия, а примерами стабилизаторов — трагакант, гуммиарабик и желатин.

[0216]

- Количество активного ингредиента, содержащегося в каждом из вышеупомянутых лекарственных средств, может быть соответствующим образом
- 15 определено в зависимости, например, от диапазона доз и частоты введения активного ингредиента. Диапазон доз не ограничен и может быть соответствующим образом выбран в зависимости, например, от эффективности содержащегося (содержащихся) ингредиента (-ов), способа введения, пути введения, типа заболевания, информации, связанной с субъектом (например,
- 20 масса тела, возраст, состояние здоровья и использование других лекарственных средств), а также в соответствии с решением лечащего врача. Обычно подходящая доза составляет, например, от около 0,01 мкг до около 100 мг, предпочтительно от около 0,1 мкг до около 1 мг на 1 кг массы тела субъекта. Вышеуказанную дозу можно вводить один или несколько раз в день.

25 [0217]

[Примеры составов]

Лекарственное средство, содержащее одно из вышеупомянутых соединений или его соль в качестве активного ингредиента, может быть изготовлено с использованием, например, следующего состава.

30 [0218]

1. Капсулы

- | | |
|---|-------|
| (1) Соединение или его соль | 40 мг |
| (2) Лактоза | 70 мг |
| (3) Микрористаллическая целлюлоза | 9 мг |
| (4) Стеариновая кислота, магниевая соль | 1 мг |

на капсулу 120 мг

Смешивают ингредиенты (1), (2) и (3) и половину ингредиента (4), а затем гранулируют. Добавляют к гранулам остаток (4), и всю смесь помещают в желатиновые капсулы.

5 [0219]

2. Таблетки

(1) Соединение или его соль	40 мг
(2) Лактоза	58 мг
(3) Кукурузный крахмал	18 мг
(4) Микрокристаллическая целлюлоза	3,5 мг
(5) Стеариновая кислота, магниевая соль	0,5 мг
на таблетку	120 мг

Смешивают ингредиенты (1), (2), (3), две трети ингредиента (4) и половину ингредиента (5), а затем гранулируют. Добавляют к гранулам остаток (4) и (5), и прессуют гранулы в таблетки.

10

[0220]

3. Инъекции

Одно из вышеупомянутых соединений или его соль растворяют в 50 мл дистиллированной воды для инъекций, описанной в Фармакопее Японии, и добавляют еще дистиллированную воду для инъекций, описанную в Фармакопее Японии, до конечного объема 100 мл. Этот раствор фильтруют в стерильных условиях. Затем этот раствор делят на аликвоты объемом по 1 мл, заполняют флаконы для инъекций в стерильных условиях, лиофилизируют и запечатывают.

15

[0221]

20

[Способ, используемый для проверки усиления экспрессии]

Для проверки того, может ли каждое из вышеупомянутых соединений или его соль усиливать экспрессию нормальной мРНК SMN и/или нормального белка SMN, можно использовать любой способ.

[0222]

25

В частности, можно привести только что упомянутое выше одно из соединений или его соль в контакт с клетками с мутантным геном *SMN*, имеющим тимин в положении нуклеотида 6 в экзоне 7, чтобы проверить, увеличилось ли количество нормальной мРНК SMN и/или нормального белка SMN в клетках под действием соединения или его соли. Например, культивируют клетки (такие как

фибробласты), полученные от пациента с СМА, и в культуральную среду добавляют соединение или его соль. Впоследствии выделяют из клеток мРНК или белок и проверяют, увеличилось ли количество мРНК или белка по сравнению с контролем, в качестве которого используют количество в клетках, культивируемых в среде без соединения или его соли, или в клетках до культивирования в среде, содержащей соединение или его соль. Для этого вида проверки можно использовать любой способ. Для мРНК можно использовать нозерн-блоттинг и дот-блоттинг, но предпочтительным благодаря удобству использования является метод, включающий получение кДНК путем обратной транскрипции и измерение количества нормальной кДНК SMN с помощью ПЦР. Для белка можно использовать вестерн-блоттинг и дот-блоттинг, но предпочтительным благодаря удобству использования является измерение количества нормального белка с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

Рабочие примеры

[0223]

[Экспериментальный пример 1] Способ, используемый для получения соединений

Термин «комнатная температура» в следующих примерах обычно относится к температуре от около 10°C до около 35°C. Если не указано иное, соотношение, используемое для смешанного растворителя, выражается как соотношение объемов. Если не указано иное, процентное содержание выражается в массовых процентах.

[0224]

Если не указано иное, колоночную хроматографию в примерах проводили с анализом фракций элюата посредством тонкослойной хроматографии (ТСХ). В частности, в качестве планшета для ТСХ использовали планшет 60F₂₅₄ (Merck), а в качестве элюента для ТСХ использовали растворитель, используемый в качестве элюента для колоночной хроматографии. Для обнаружения использовали ультрафиолетовый детектор. Для колоночной хроматографии на силикагеле обозначение «NH» указывает на использование аминопилсилана, связанного с силикагелем, а обозначение «диол» указывает на использование 3-(2,3-дигидроксипропокси)пропилсилана, связанного с силикагелем. Для препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) обозначение «C18» указывает на использование октадецила, связанного с силикагелем. Если не указано иное, соотношение, для элюента выражается как соотношение объемов.

[0225]

Для анализа ^1H -ЯМР использовали программное обеспечение, такое как ACD/SpecManager (торговое название). Иногда опускаются довольно широкие пики, такие как пик гидроксильных протонов или аминопотонов.

[0226]

5 Масс-спектры измеряли методом ЖХ/МС. Для ионизации использовался метод ИЭР или ХИАД. Данные указаны как измеренные значения (обнаружено). Обычно наблюдаются пики молекулярных ионов; однако в некоторых случаях могут наблюдаться пики ионных фрагментов. Для солей пики свободных ионов обычно наблюдаются как пики молекулярных или фрагментарных ионов.

10 [0227]

Концентрация образца (с) с удельным вращением ($[\alpha]_D$) выражается в г/100 мл.

[0228]

15 Результаты элементного анализа (анал.) указаны как рассчитанные (рассчит.) и измеренные (обнаруж.) значения.

[0229]

20 Пики на порошковой рентгеновской дифрактограмме в примерах — это пики, зарегистрированные при комнатной температуре прибором Ultima IV (Rigaku Corporation, Япония) с использованием излучения $\text{Cu K}\alpha$ в качестве источника излучения. Использовали следующие условия измерения.

[0230]

Электрическое напряжение/Сила тока: 40 кВ/50 мА

Скорость сканирования: 6 градусов/мин

Диапазон сканирования 2-тета: 2–35 градусов

25 Степень кристалличности по картинам порошковой рентгеновской дифрактограммы в примерах рассчитывали в соответствии с методом Германса.

[0231]

В примерах, приведенных ниже, используются следующие условные сокращения.

30 [0232]

т.пл.: точка плавления

МС: масс-спектр

М: молярность

CDCl_3 : дейтерированный хлороформ

35 CD_3OD : дейтерированный метанол

DMCO-d_6 : дейтерированный диметилсульфоксид

^1H ЯМР: протонный ядерный магнитный резонанс

J: J-связывание

с: синглет

д: дублет

т: триплет

5 кв: квартет

квин: квинтет

шир. с.: широкий синглет

ЖХ/МС: жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография

10 ИЭР: ионизация электрораспылением

ХИАД: химическая ионизация при атмосферном давлении

ДМА: *N,N*-диметилацетамид

ДМФА: *N,N*-диметилформамид

ТГФ: тетрагидрофуран

15 Ас: ацетил

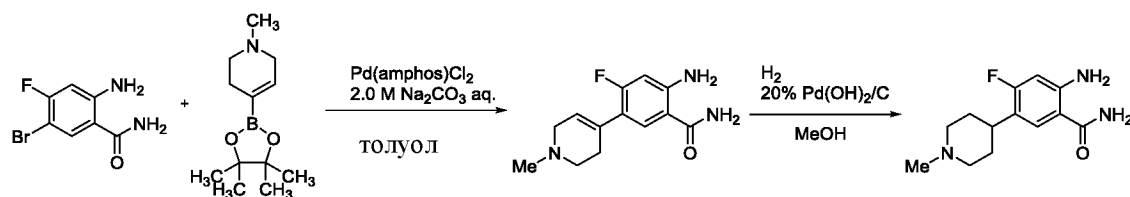
трет: третичный

Рабочий пример 1

2-(4,6-Диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-7-фтор-6-(1-метилпиперидин-4-ил)хи

20 назолин-4(3*H*)-он

(A) 2-Амино-4-фтор-5-(1-метилпиперидин-4-ил)бензамид



Смесь 2-амино-5-бром-4-фторбензамида (820 мг),

1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропирид

25 ина (942 мг),

бис[ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин]дихлорпалладия (II) (237 мг),

2,0 М водного раствора карбоната натрия (5,28 мл) и толуола (15 мл)

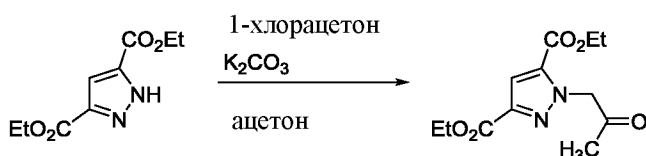
перемешивали при температуре 100 °С в течение ночи. К полученной смеси при

комнатной температуре добавляли воду и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, а затем отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество очищали с помощью
 5 колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат). К полученному твердому веществу добавляли гидроксид палладия на активированном угле (20% палладий) (100 мг) и метанол, после чего полученную смесь перемешивали при нормальном давлении атмосферы водорода при комнатной температуре в течение ночи. Затем удаляли катализатор путем
 10 фильтрации и отгоняли из фильтрата летучие компоненты при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (716 мг).

[0233]

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,84–1,98 (2H, м), 2,18 (3H, с), 2,29 (1H, дд, $J = 10,6$, 4,9 Гц), 2,84 (2H, д, $J = 11,2$ Гц), 3,17 (3H, д, $J = 5,2$ Гц), 4,10 (1H, к, $J = 5,2$ Гц), 6,27
 15 (2H, с), 7,04 (1H, д, $J = 12,6$ Гц), 7,20 (1H, шир. с), 7,29 (1H, с), 7,86 (1H, шир. с). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252,2.

(В) Диэтил 1-(2-оксопропил)-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксилат



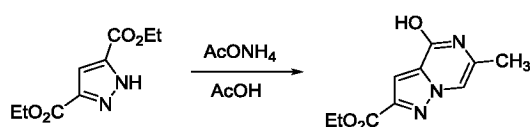
К смеси диэтил 1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксилата (300 г) и ацетона (1,5 л) при
 20 охлаждении на льду добавляли карбонат калия (216 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и добавляли в нее по каплям 1-хлорацетон (140 г) при комнатной температуре в течение 10 минут. После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 13 часов, к смеси при комнатной температуре добавляли воду и экстрагировали этилацетатом.

Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (367 г).

5 [0234]

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,24–1,33 (6H, м), 2,22 (3H, м), 4,21–4,36 (4H, м), 5,55 (2H, с), 7,29 (1H, с). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 269,2.

(С) Этил 4-гидрокси-6-метилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксилат



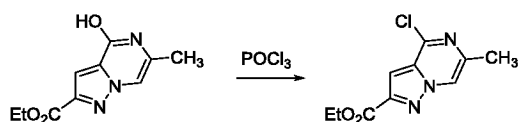
10 К смеси диэтил 1-(2-оксопропил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилата (367 г) и уксусной кислоты (2,0 л) при комнатной температуре добавляли ацетат аммония (1,09 кг). Нагревали смесь до кипения с обратным холодильником в течение 24 часов, охлаждали на льду, после чего к ней по каплям добавляли воду (1,0 л). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение ночи, осадок

15 выделяли путем фильтрации и промывали водой. После перемешивания смеси раствора полученного твердого вещества и 5% водного раствора гидрокарбоната натрия (1,0 л) при комнатной температуре в течение 1 часа, осадок выделяли путем фильтрации и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (200 г).

20 [0235]

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,32 (3H, т, $J = 7,2$ Гц), 2,14 (3H, д, $J = 1,1$ Гц), 4,33 (2H, к, $J = 7,2$ Гц), 7,32 (1H, д, $J = 0,8$ Гц), 7,62 (1H, с), 11,51 (1H, шир. с). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 222,2.

(D) Этил 4-хлор-6-метилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксилат



Смесь этил 4-гидрокси-6-метилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксилата (200 г) и фосфорилхлорида (1,0 л) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 часа. Смесь охлаждали на льду, после чего к ней добавляли

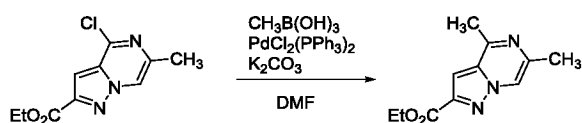
5 диизопропиловый простой эфир (2,5 л) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осадок выделяли путем фильтрации смеси, промывали диизопропиловым простым эфиром с получением указанного в

заголовке соединения (202 г).

[0236]

- 10 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,35 (3H, т, *J* = 6,9 Гц), 2,46 (3H, д, *J* = 1,1 Гц), 4,38 (2H, к, *J* = 6,9 Гц), 7,41 (1H, д, *J* = 1,1 Гц), 8,75–8,83 (1H, м). МС: [M+H]⁺ 240,2.

(Е) Этил 4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксилат



- Смесь этил 4-хлор-6-метилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксилата (202 г),
- 15 карбоната калия (350 г) и ДМФА (2,0 л) нагревали до 60 °С, затем в нее добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (18,4 г) и метилбороновую кислоту (104 г), после чего смесь перемешивали в атмосфере азота при 105–123 °С в течение 7 часов. Смесь охлаждали на льду и добавляли в нее 5% солевой
- раствор (1,5 л) и этилацетат (1,0 л). Смесь фильтровали, и остаток промывали с
- 20 ТГФ. Затем добавляли к фильтрату полученную жидкость. После экстрагирования полученного фильтрата этилацетатом, отделяли органический слой, а затем промывали 5% раствором гидроксида аммония и 5% солевым раствором. К полученному органическому слою добавляли активированный уголь (20 г) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь

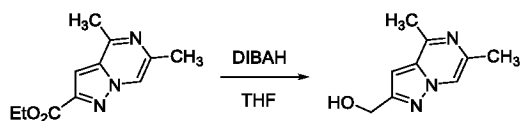
фильтровали, и промывали активированный уголь этилацетатом. Затем добавляли к фильтрату полученную жидкость. Из полученного фильтрата отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли диэтиловый простой эфир (800 мл),

5 перемешивали смесь при 60 °С в течение 1 часа, охлаждали на льду, а затем снова перемешивали при той же температуре в течение 30 минут. После этого выделяли осадок путем фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (130 г).

[0237]

- 10 ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,34 (3H, т, $J = 7,1$ Гц), 2,43 (3H, д, $J = 1,1$ Гц), 2,70 (3H, с), 4,36 (2H, к, $J = 7,1$ Гц), 7,48 (1H, д, $J = 0,8$ Гц), 8,54 (1H, д, $J = 0,8$ Гц). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ 220,2$.

(F) (4,6-Диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)метанол



- 15 Смесь этил 4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксилата (101 г) и ТГФ (1,7 л) охлаждали на льду, после чего к ней в течение 30 минут добавляли по каплям 1,5 М раствор диизобутилалюминия гидроксида/толуола (820 мл). Смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 минут. При охлаждении на льду к смеси в течение 30 минут добавляли по каплям 2,0 М водный раствор
- 20 тартрата калия-натрия (1,38 л) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь фильтровали через целит и экстрагировали фильтрат этилацетатом. Органический слой, содержащий этилацетат, промывали 5% соевым раствором и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении с получением твердого вещества А (57 г). К водному
- 25 слою, содержащему фильтрат, снова добавляли этилацетат (1,0 л), после чего их

смешивали, и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 12 часов. Органический слой отделяли и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении с получением твердого вещества В (8,0 г). К твердому веществу А (57 г) и твердому веществу В (8,0 г) добавляли диизопропиловый

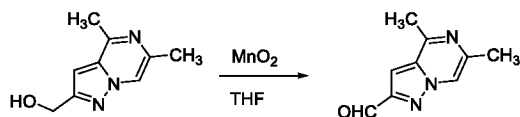
5 простой эфир (500 мл) и перемешивали полученную смесь в течение 1 при 70 °С часа и в течение 30 минут при охлаждении на льду. После этого выделяли осадок путем фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (54,4 г).

[0238]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 2,38 (3H, д, *J* = 0,8 Гц), 2,64 (3H, с), 4,64 (2H, д, *J* = 6,0 Гц), 5,27–5,38 (1H, м), 6,81 (1H, с), 8,35 (1H, д, *J* = 0,8 Гц). МС: [M+H]⁺ 178,3.

10

(G) 4,6-Диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбальдегид



К смеси (4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)метанола (54,5 г) и ТГФ (800 мл) при комнатной температуре добавляли диоксид марганца (269 г) и

15 перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 дней. Смесь фильтровали через целит, и остаток промывали ТГФ. Затем добавляли к фильтрату полученную жидкость и отгоняли из полученного фильтрата летучие компоненты при пониженном давлении. К полученному твердому веществу добавляли диизопропиловый простой эфир (500 мл) и инкубировали смесь при

20 70 °С в течение 1 часа, а затем перемешивали в течение 1 часа при охлаждении на льду. После этого фильтровали смесь с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (44,3 г).

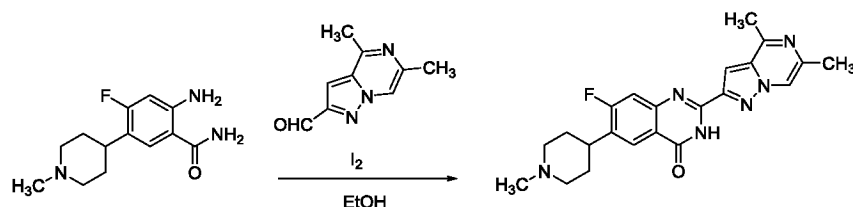
[0239]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 2,44 (3H, д, *J* = 1,1 Гц), 2,72 (3H, с), 7,53 (1H, д, *J* = 0,8 Гц), 8,59 (1H, д, *J* = 0,8 Гц), 10,15 (1H, с). МС: [M+H]⁺ 176,1.

25

(H)

2-(4,6-Диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-7-фтор-6-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он



- 5 Смесь 2-амино-4-фтор-5-(1-метилпиперидин-4-ил)бензамида (110 мг), 4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбальдегида (77,0 мг), йода (222 мг) и этанола (10 мл) перемешивали при 80 °С в течение ночи. При пониженном давлении отгоняли летучие компоненты и очищали полученное твердое вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат).
- 10 Полученное твердое вещество промывали диэтиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (56 мг).

[0240]

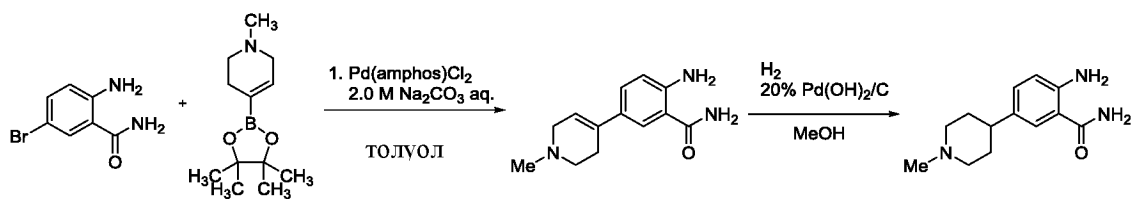
- ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,78–1,98 (4H, м), 2,03–2,15 (2H, м), 2,34 (3H, с), 2,55 (3H, с), 2,58–2,72 (1H, м), 2,80 (3H, с), 3,01 (2H, д, *J* = 11,4 Гц), 7,43 (1H, д, *J* = 11,3 Гц), 7,59 (1H, с), 7,98 (1H, с), 8,06 (1H, с), 9,59–10,62 (1H, м). МС: [M+H]⁺ 407,2.
- 15

Рабочий пример 2

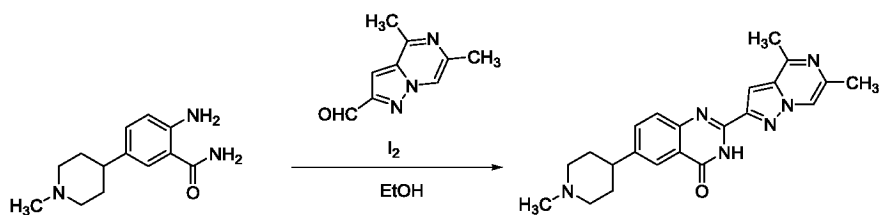
2-(4,6-Диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

(A) 2-Амино-5-(1-метилпиперидин-4-ил)бензамид

20



- Смесь 2-амино-5-бромбензамида (2,7 г),
 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин (3.36 г),
 бис[ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин]дихлорпалладия (II) (845 мг),
 5 2,0 М водного раствора карбоната натрия (18,8 мл) и толуола (50 мл) перемешивали при 100 °С в течение ночи. К смеси при комнатной температуре добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, а затем отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении.
 10 Оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан и NH, метанол/этилацетат), после чего к полученному твердому веществу добавляли гидроксид палладия на активированном угле (20% палладия) (160 мг) и метанол. После этого смесь перемешивали при нормальном давлении атмосферы водорода при комнатной
 15 температуре в течение ночи. Полученную смесь фильтровали для удаления катализатора и отгоняли из фильтрата летучие компоненты при пониженном давлении, после чего полученное твердое вещество промывали диэтиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (1,40 г).
 [0241]
 20 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,55–1,71 (4H, м), 1,84–1,98 (2H, м), 2,17 (3H, с), 2,21–2,32 (1H, м), 2,84 (2H, д, *J* = 10,9 Гц), 6,36 (2H, с), 6,60 (1H, д, *J* = 8,3 Гц), 7,01 (2H, д, *J* = 8,6 Гц), 7,38 (1H, с), 7,71 (шир. с, 1H). МС: [M+H]⁺ 234,2.
 (B)
 2-(4,6-Диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин
 25 -4(3*H*)-он



Смесь 2-амино-5-(1-метилпиперидин-4-ил)бензамида (110 мг), 4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбальдегида (83 мг), йода (144 мг) и этанола (10 мл) перемешивали при 80 °С в течение ночи. Из смеси при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, после чего очищали оставшееся твердое вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат). Полученное твердое вещество промывали диэтиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (32,0 мг).

10 [0242]

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,91 (4H, д, *J* = 5,8 Гц), 2,03–2,17 (2H, м), 2,34 (3H, с), 2,55 (3H, с), 2,66 (1H, шир. с), 2,80 (3H, с), 3,02 (2H, д, *J* = 10,6 Гц), 7,51 (1H, с), 7,65–7,81 (2H, м), 8,07 (1H, с), 8,19 (1H, с), 10,07 (1H, шир. с). МС: [M+H]⁺ 389,2.

Рабочий пример 3

15 2-(4,6-Диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-8-фтор-6-(1-метилпиперидин-4-ил)хи назолин-4(3*H*)-он

(А) 2-Амино-5-хлор-3-фторбензамид



Смесь 2-амино-5-хлор-3-фторбензойной кислоты (2,00 г),

20 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорида (3.03 г), аммония 1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-олата (1/ 1) (2,09 г), триэтиламина (4,41 мл) и ДМФА (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего к

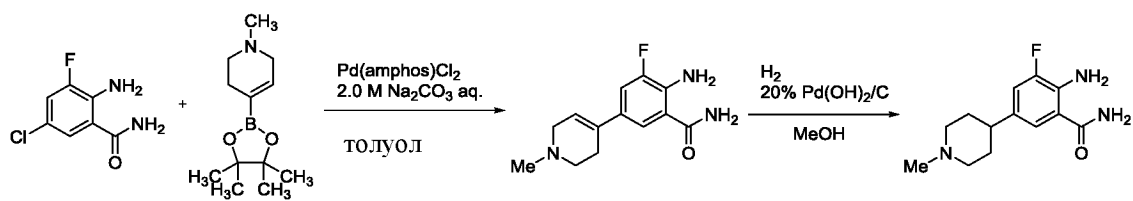
ней при комнатной температуре добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором, после чего сушили над безводным сульфатом магния и отгоняли летучие компоненты при

5 пониженном давлении. Полученное твердое вещество промывали диэтиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (699 мг).

[0243]

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 6,62 (2H, шир. с), 7,29–7,46 (2H, м), 7,52 (1H, с), 7,97 (1H, шир. с). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 190,1.

10 (В) 2-Амино-3-фтор-5-(1-метилпиперидин-4-ил)бензамид



Смесь 2-амино-5-хлор-3-фторбензамида (660 мг),

1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (1,02 г),

- 15 бис[ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин]дихлорпалладия (II) (235 мг), 2,0 М водного раствора карбоната натрия (5,25 мл) и толуола (15 мл) перемешивали при 100 °С в течение ночи, после чего к ней при комнатной температуре добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным
- 20 сульфатом магния, а затем отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) и перемешивали смесь полученного твердого вещества (800 мг), гидроксида палладия на

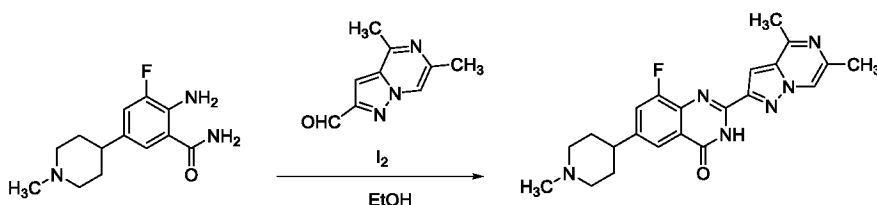
активированном угле (20% палладия) (70 мг) и метанола (20 мл) при нормальном давлении атмосферы водорода при комнатной температуре в течение ночи. Затем удаляли катализатор путем фильтрации и отгоняли из фильтрата летучие компоненты при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (580 мг).

[0244]

МС: $[M+H]^+$ 252,2.

(С)

2-(4,6-Диметилпиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил)-8-фтор-6-(1-метилпиперидин-4-ил)хи
назолин-4(3H)-он



Смесь 2-амино-3-фтор-5-(1-метилпиперидин-4-ил)бензамида (120 мг), 4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пирозин-2-карбальдегида (92,0 мг), йода (242 мг) и этанола (10 мл) перемешивали при 80 °С в течение ночи, после чего при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты и очищали оставшееся твердое вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат). Полученное твердое вещество промывали диэтиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (50,0 мг).

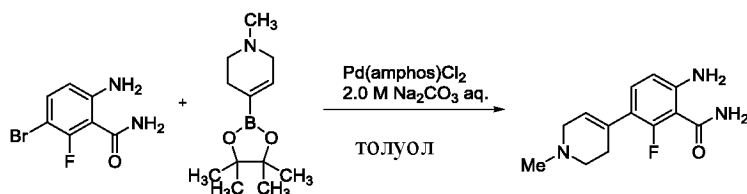
[0245]

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 1,80–1,99 (4H, м), 2,03–2,15 (2H, м), 2,34 (3H, с), 2,55 (3H, с), 2,58–2,72 (1H, м), 2,80 (3H, с), 3,01 (2H, д, $J = 11,1$ Гц), 7,43 (1H, д, $J = 11,5$ Гц), 7,59 (1H, с), 7,99 (1H, с), 8,07 (1H, с), 9,94–10,33 (1H, м). МС: $[M+H]^+$ 407,2.

Рабочий пример 4

2-(4,6-Диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-5-фтор-6-(1-метилпиперидин-4-ил)хи
назолин-4(3*H*)-он

(A) 6-Амино-2-фтор-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензамид

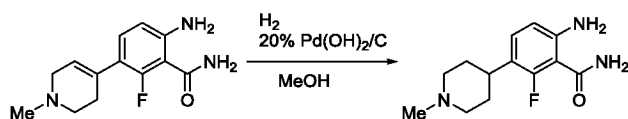


- 5 Смесь 6-амино-3-бром-2-фторбензамида (640 мг),
1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (758 мг), 4-[ди-*трет*-бутилфосфино)-N,N-диметиланилин дихлорпалладия (2:1) (II) (188 мг), 2,0 М водного раствора карбоната натрия (4,12 мл) и толуола (20 мл) перемешивали в атмосфере азота при 100 °С в течение ночи. К смеси при
10 комнатной температуре добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли и сушили над безводным сульфатом магния, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Полученное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (184
15 мг).

[0246]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 2,25 (3H, с), 2,37 (2H, шир. с), 2,46–2,50 (2H, м), 2,93–2,96 (2H, м), 5,77 (1H, шир. с), 5,93 (2H, с), 6,47 (1H, д, *J* = 8,5 Гц), 6,97–7,09 (1H, м), 7,41–7,71 (2H, м). МС: [M+H]⁺ 250,1.

20 (B) 6-Амино-2-фтор-3-(1-метилпиперидин-4-ил)бензамид



Смесь 6-амино-2-фтор-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензамида

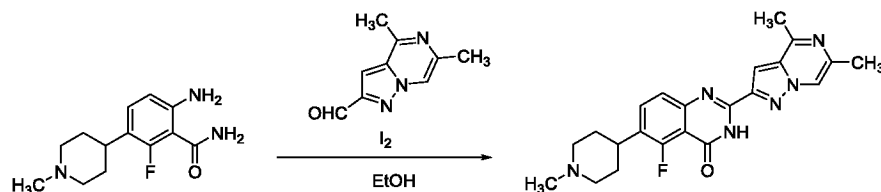
(180 мг), гидроксида палладия на активированном угле (20% палладия) (101 мг) и метанола (20 мл) перемешивали при нормальном давлении атмосферы водорода при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь фильтровали для удаления катализатора и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (63,1 мг).

[0247]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,53–1,72 (4H, м), 1,86–2,03 (2H, м), 2,18 (3H, с), 2,52–2,65 (1H, м), 2,78–2,92 (2H, м), 5,82 (2H, с), 6,47 (1H, д, *J* = 8,5 Гц), 7,00 (1H, т, *J* = 8,5 Гц), 7,51 (2H, шир. с). МС: [M+H]⁺ 252,2.

(C)

2-(4,6-Диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-5-фтор-6-(1-метилпиперидин-4-ил)хи-назолин-4(3H)-он



К смеси 6-амино-2-фтор-3-(1-метилпиперидин-4-ил)бензамида (60,0 мг) и этанола (10 мл) при комнатной температуре добавляли 4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбальдегид (46 мг) и йод (121 мг). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 80 °С в течение ночи, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) и промывали полученное твердое вещество этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (56,3 мг).

[0248]

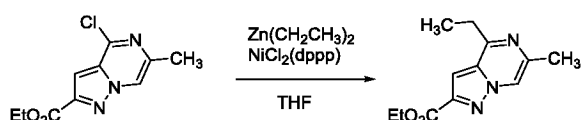
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,63–1,87 (4H, м), 1,93–2,09 (2H, м), 2,21 (3H, с),

2,46 (3H, c), 2,74 (3H, c), 2,84–3,00 (3H, м), 7,53 (1H, д, $J = 8,9$ Гц), 7,70 (1H, c), 7,73–7,84 (1H, м), 8,52 (1H, c), 12,21 (1H, шир. c). МС: $[M+H]^+$ 407,2.

Рабочий пример 5

2-(4-Этил-6-метилпиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназо
лин-4(3H)-он

(А) Этил 4-этил-6-метилпиразоло[1,5-а]пирозин-2-карбоксилат



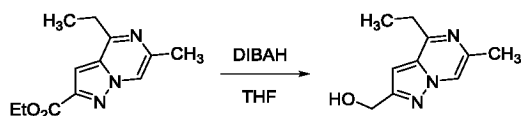
К смеси этил 4-хлор-6-метилпиразоло[1,5-а]пирозин-2-карбоксилата (500 мг) и ТГФ (10 мл) при комнатной температуре добавляли дихлор[1,3-бис(дифенилфосфино)пропан]никель (II) (56,5 мг). Смесь охлаждали на льду, после чего к ней добавляли по каплям 1,0 М раствор диэтилцинка/толуола (4,17 мл) и перемешивали в течение 1 часа при охлаждении на льду и в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем смесь снова охлаждали на льду, добавляли по каплям 1,0 М раствор диэтилцинка/толуола (4,17 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. После этого к ней при комнатной температуре добавляли воду. Смесь экстрагировали этилацетатом, после чего органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния, а затем отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Полученное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (335 мг).

[0249]

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,27–1,39 (6H, м), 2,44 (3H, д, $J = 0,8$ Гц), 3,06 (2H, к, $J = 7,3$ Гц), 4,36 (2H, к, $J = 7,1$ Гц), 7,50 (1H, д, $J = 1,1$ Гц), 8,54 (1H, c). МС: $[M+H]^+$

234,2.

(В) (4-Этил-6-метилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)метанол

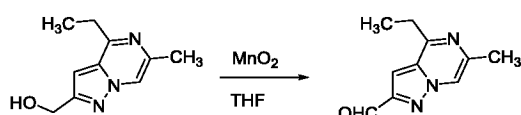


К смеси этил 4-этил-6-метилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксилата (330 мг) и
 5 ТГФ (10 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям 1,0 М раствор
 гидрида диизобутилалюминия/толуола (4,24 мл) и перемешивали смесь в
 атмосфере азота при комнатной температуре в течение 4 часов. К полученной
 смеси при комнатной температуре добавляли по каплям 1,0 М раствор гидрида
 диизобутилалюминия/толуола (4,24 мл) и перемешивали смесь в атмосфере
 10 азота при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем к ней при комнатной
 температуре добавляли насыщенный водный раствор соли Рошеля (10 мл) и
 этилацетат (20 мл) и перемешивали смесь при той же температуре в течение ночи.
 Полученную смесь экстрагировали этилацетатом, после чего органический слой
 промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным
 15 сульфатом магния, а затем отгоняли летучие компоненты при пониженном
 давлении. Оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной
 хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в
 заголовке соединения (219 мг).

[0250]

20 ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,30 (3H, т, $J = 7,6$ Гц), 2,40 (3H, д, $J = 0,8$ Гц), 2,98
 (2H, к, $J = 7,6$ Гц), 4,65 (2H, д, $J = 5,7$ Гц), 5,33 (1H, т, $J = 5,7$ Гц), 6,83 (1H, с), 8,36
 (1H, с). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 192,2.

(С) 4-Этил-6-метилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбальдегид



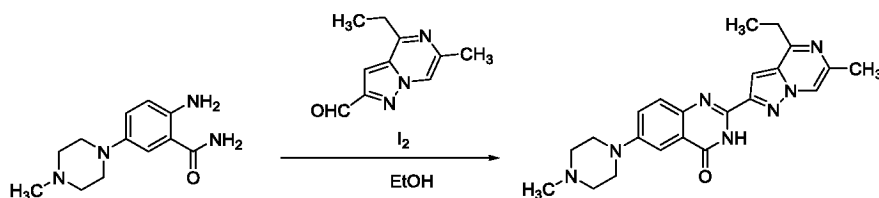
К смеси (4-этил-6-метилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)метанола (210 мг) и ТГФ (5 мл) при комнатной температуре добавляли диоксид марганца (955 мг) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Затем полученную смесь фильтровали через целит и отгоняли из фильтрата летучие компоненты при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (199 мг).

[0251]

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,31 (3H, т, $J = 7,6$ Гц), 2,46 (3H, д, $J = 1,1$ Гц), 3,08 (2H, к, $J = 7,6$ Гц), 7,55 (1H, д, $J = 1,1$ Гц), 8,59 (1H, с), 10,15 (1H, с). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 190,2.

(D)

2-(4-Этил-6-метилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он



К смеси 2-амино-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида (150 мг) и этанола (5 мл) при комнатной температуре добавляли 4-этил-6-метилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбальдегид (133 мг) и йод (325 мг) и перемешивали смесь в атмосфере азота при 80 °С в течение 1 часа. После этого отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Полученное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (16,5 мг).

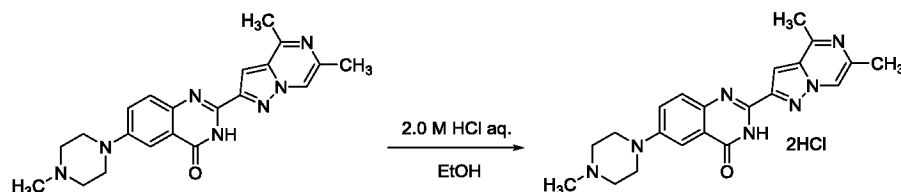
[0252]

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,34 (3H, т, $J = 7,6$ Гц), 2,24 (3H, с), 2,45–2,49 (7H, м),

3,08 (2H, к, $J = 7,6$ Гц), 3,25–3,30 (4H, м), 7,46 (1H, д, $J = 2,6$ Гц), 7,55–7,61 (1H, м), 7,61–7,68 (2H, м), 8,50 (1H, с), 12,09 (1H, шир. с). МС: $[M+H]^+$ 404,3.

Пример 6

2-(4,6-Диметилпиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он дигидрохлорид



2-(4,6-Диметилпиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он (500 мг) растворяли в 2,0 М хлористоводородной кислоте (4 мл) при 70 °С, после чего к нему добавляли по каплям этанол (4 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут при 60–70 °С и в течение ночи при комнатной температуре, после чего твердое вещество, полученное путем фильтрации, промывали этанолом/водой (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (440 мг).

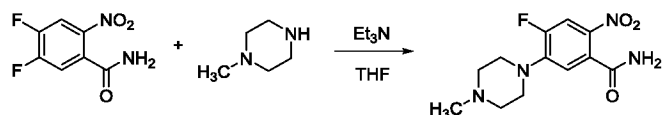
[0253]

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,46 (3H, с), 2,74 (3H, с), 2,84 (3H, д, $J = 4,2$ Гц), 3,16–3,28 (4H, м), 3,52–3,57 (2H, м), 4,03 (2H, д, $J = 10,8$ Гц), 7,55 (1H, д, $J = 2,3$ Гц), 7,61–7,72 (3H, м), 8,52 (1H, с), 10,82 (1H, шир. с). МС: $[M-2\text{HCl}+H]^+$ 390,3.

Пример 7

2-(4,6-Диметилпиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил)-7-фтор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он

(А) 4-Фтор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-нитробензамид

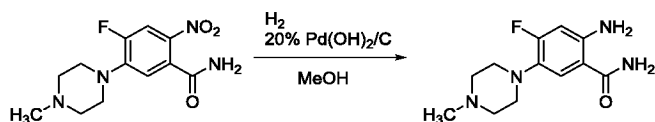


Смесь 4,5-дифтор-2-нитробензамида (2,0 г), 1-метилпиперазина (1,49 г), триэтиламина (2,77 мл) и ТГФ (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и добавляли к ней при комнатной температуре диизопропиловый простой эфир (10 мл). После этого выделяли осадок путем фильтрации с
5 получением указанного в заголовке соединения (3,5 г).

[0254]

МС: $[M+H]^+$ 283,2.

(В) 2-Амино-4-фтор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид



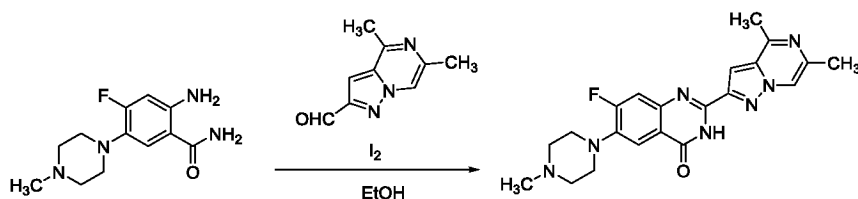
Смесь 4-фтор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-нитробензамида (3,50 г), гидроксида палладия на активированном угле (20% палладия) (348 мг) и метанола (70 мл) перемешивали при нормальном давлении атмосферы водорода при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь фильтровали для удаления катализатора и отгоняли летучие компоненты из фильтрата при пониженном
15 давлении. После этого очищали оставшееся твердое вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат). Полученное твердое вещество промывали диизопропиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (2,50 г).

[0255]

МС: $[M+H]^+$ 253,2.

(С)

2-(4,6-Диметилпиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил)-7-фтор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)хи
назолин-4(3*H*)-он



Смесь 2-амино-4-фтор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида (165 мг), 4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбальдегида (126 мг), йода (183 мг) и этанола (5 мл) перемешивали при 70 °С в течение 3 часов, а затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (38,0 мг).

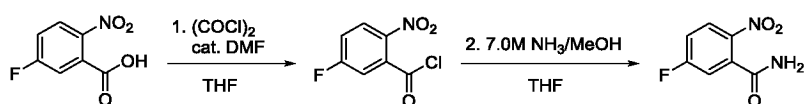
[0256]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 2,38 (3H, с), 2,48 (3H, с), 2,64–2,71 (4H, м), 2,75 (3H, с), 3,19–3,27 (4H, м), 7,37 (1H, д, *J* = 13,2 Гц), 7,50 (1H, с), 7,69 (1H, д, *J* = 9,4 Гц), 8,33 (1H, с). МС: [M+H]⁺ 408,1.

Пример 8

2-(4,6-Диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он

(А) 5-Фтор-2-нитробензамид



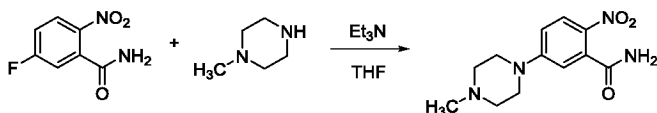
К смеси 5-фтор-2-нитробензойной кислоты (25,0 г), ДМФА (0,105 мл) и ТГФ (125 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям оксалилхлорид (17,7 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. После того как из полученной смеси при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, остаток подвергали азеотропной перегонке с ТГФ для удаления летучих компонентов. К полученному твердому веществу добавляли ТГФ (225 мл), после чего их смешивали, и при охлаждении на льду добавляли по каплям 7,0 М раствор

аммиака/метанола (38,6 мл). После этого смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. При той же температуре к ней дополнительно добавляли воду, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали 1,0 М хлористоводородной кислотой и водой, после чего
 5 отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли диизопропиловый простой эфир (150 мл) и перемешивали смесь при 60 °С в течение 30 минут. Смесь охлаждали до комнатной температуры, после этого выделяли осадок путем фильтрации и промывали диизопропиловым простым эфиром с получением указанного в
 10 заголовке соединения (20,0 г).

[0257]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 7,38–7,61 (2H, м), 7,79 (1H, шир. с), 8,13 (2H, дд, *J* = 9,8, 4,9 Гц).

(В) 5-(4-Метилпиперазин-1-ил)-2-нитробензамид



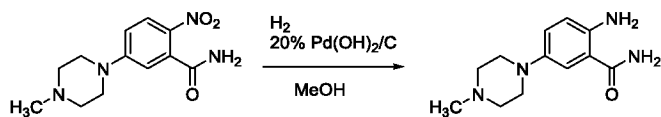
К смеси 5-фтор-2-нитробензамида (20,0 г), 1-метилпиперазина (11,4 г) и ТГФ (100 мл) при комнатной температуре добавляли триэтиламин (18,2 мл) и перемешивали смесь при 60 °С в течение ночи. Отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении и промывали оставшееся твердое вещество
 20 диизопропиловым простым эфиром/этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (30,5 г).

[0258]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 2,21–2,24 (3H, м), 2,38–2,46 (4H, м), 3,40–3,48 (4H, м), 6,86 (1H, д, *J* = 2,6 Гц), 7,01 (1H, дд, *J* = 9,4, 2,6 Гц), 7,50 (1H, шир. с), 7,85 (1H, шир. с), 7,94 (1H, д, *J* = 9,1 Гц). МС: [M+H]⁺ 265,3.

25

(C) 2-Амино-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид



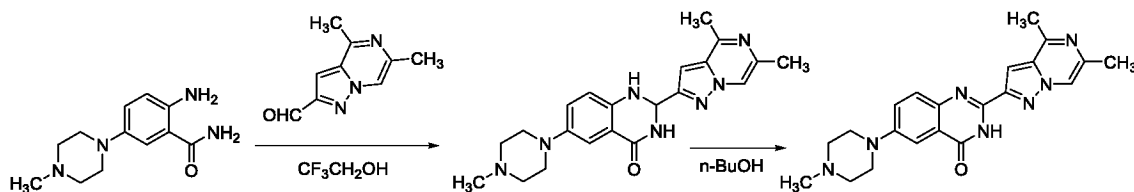
Смесь 5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-нитробензамида (30,0 г), гидроксида палладия на активированном угле (20% палладия) (3,0 г) и метанола (600 мл) перемешивали при нормальном давлении атмосферы водорода при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь фильтровали для удаления катализатора и отгоняли из фильтрата летучие компоненты при пониженном давлении, после чего оставшееся твердое вещество промывали этилацетатом/диизопропиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (18,0 г).

[0259]

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ : 2,20 (3H, с), 2,44 (4H, д, $J = 4,9$ Гц), 2,90–3,01 (4H, м), 6,04 (2H, с), 6,60 (1H, д, $J = 8,7$ Гц), 6,89 (1H, дд, $J = 8,7, 2,6$ Гц), 6,94–7,11 (2H, м), 7,72 (1H, шир. с). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 235,3.

(D)

2-(4,6-Диметилпиразоло[1,5-а]пиперазин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он



К смеси 2-амино-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида (3,00 г) и 2,2,2-трифторэтанола (30 мл) при комнатной температуре добавляли 4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиперазин-2-карбальдегид (2,24 г) и перемешивали смесь при 80 °С в течение 16 часов. Отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении и добавляли к оставшемуся твердому веществу 1-бутанол

(30 мл). После этого смесь перемешивали при 130 °С в течение 59 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, после чего к ней добавляли этанол (30 мл) и выделяли осадок путем фильтрации с получением твердого вещества (2,91 г). К полученному твердому веществу добавляли 1-бутанол (60 мл) и смесь перемешивали при 130 °С. После этого к ней при той же температуре добавляли по каплям этилацетат (60 мл). Смесь охлаждали до комнатной температуры и выделяли осадок путем фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (2,05 г).

[0260]

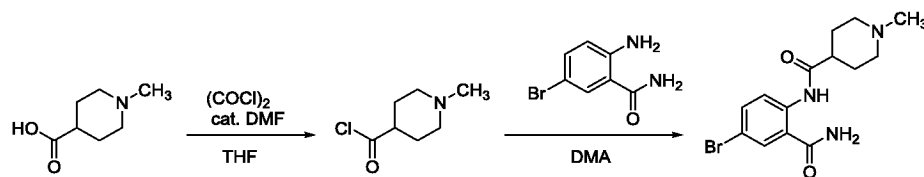
- 10 ^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ : 2,24 (3H, с), 2,45 (3H, с), 2,47–2,50 (4H, м), 3,24–3,31 (4H, м), 3,32 (3H, с), 7,44 (1H, д, $J = 2,3$ Гц), 7,54–7,66 (3H, м), 8,48 (1H, с), 12,04 (1H, шир. с). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390,3.

Пример 9

6-(2-Метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3

- 15 H)-он

(A) N-(4-Бром-2-карбамоилфенил)-1-метилпиперидин-4-карбоксаимид



К смеси 1-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (519 мг), оксалилхлорида (0,977 мл) и ТГФ (10 мл) при комнатной температуре добавляли ДМФА (0,216 мл).

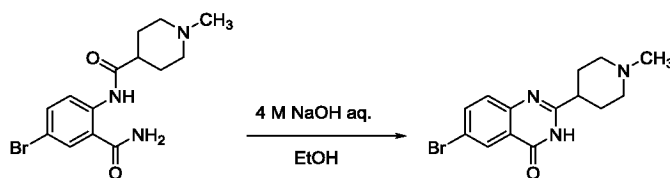
- 20 Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли ДМА (5 мл), после чего при комнатной температуре дополнительно добавляли 2-амино-5-бромбензамид (600 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего к ней

добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество промывали диэтиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (430 мг).

[0261]

МС: $[M+H]^+$ 340,1.

(В) 6-Бром-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3*H*)-он



К смеси *N*-(4-бром-2-карбамоилфенил)-1-метилпиперидин-4-карбоксиамида (430 мг) и этанола (2 мл) при комнатной температуре добавляли 4,0 М водный раствор гидроксида натрия (0,632 мл), перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем нейтрализовали с использованием 2,0 М хлористоводородной кислоты. После этого выделяли осадок путем фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (270 мг).

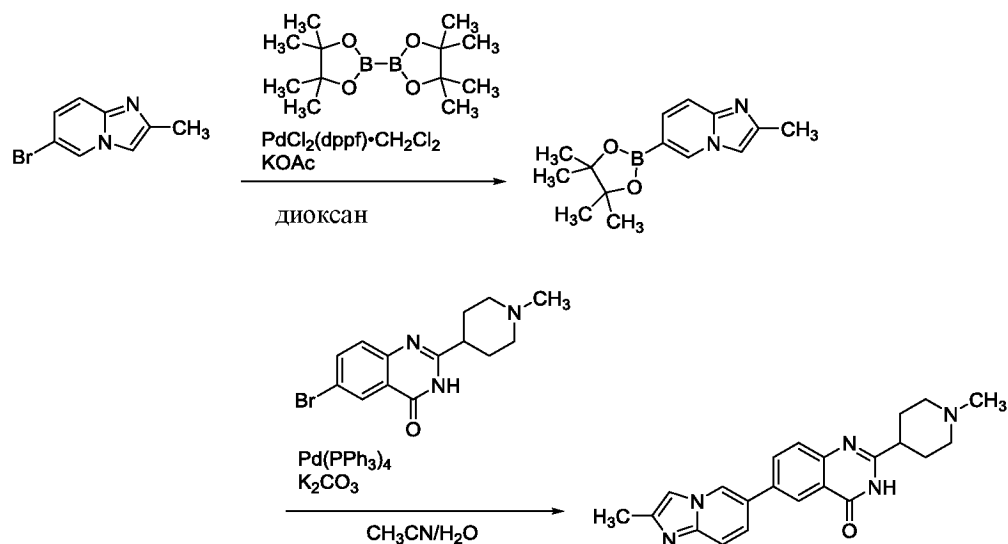
[0262]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,60–2,00 (7H, м), 2,18 (3H, с), 2,85 (2H, д, *J* = 10,6 Гц), 7,56 (1H, д, *J* = 8,7 Гц), 7,91 (1H, д, *J* = 8,7 Гц), 8,15 (1H, с), 12,32 (1H, шир. с).

МС: $[M+H]^+$ 322,1.

(С)

6-(2-Метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3*H*)-он



К смеси 6-бром-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (100 мг) и диоксана (10 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (144 мг), после чего их смешивали, и дегазировали смесь азотом в течение 10 минут. К смеси дополнительно добавляли комплекс дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) с дихлорметаном (19,4 мг) и ацетат калия (140 мг), после чего смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли в нее ТГФ (15 мл). Затем смесь фильтровали и отгоняли из полученного фильтрата летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли 6-бром-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он (150 мг), ацетонитрил (12 мл) и воду (0,5 мл), после чего их смешивали, и дополнительно добавляли к смеси карбонат калия (130 мг). Смесь дегазировали аргонem в течение 20 минут и дополнительно добавляли в нее тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (53,8 мг). После этого смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Из полученного фильтрата отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении, и очищали оставшееся твердое вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения (50,0

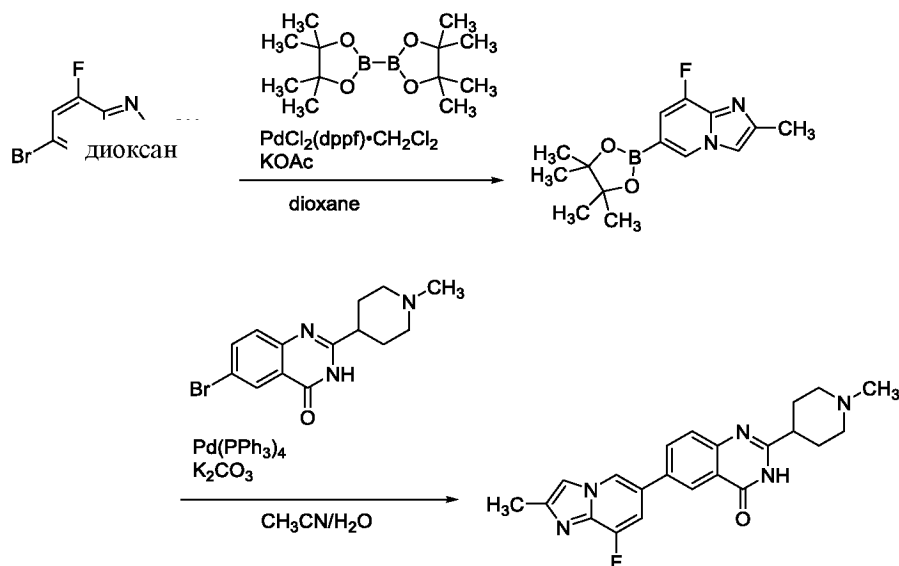
мг).

[0263]

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ : 1,78–1,95 (7H, м), 2,19 (3H, с), 2,36 (3H, с), 2,83–2,91 (2H, м), 7,53 (1H, д, $J = 8,8$ Гц), 7,61 (1H, д, $J = 9,5$ Гц), 7,71 (2H, д, $J = 8,0$ Гц), 8,12 (1H, д, $J = 10,6$ Гц), 8,35 (1H, с), 9,00 (1H, с), 12,25 (1H, шир. с). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 374,2.

Пример 10

6-(8-Фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназо



лин-4(3H)-он

- 10 К смеси 6-бром-8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (300 мг) и диоксана (20 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (665 мг), после чего их смешивали, и дегазировали смесь аргоном в течение 10 минут. К смеси добавляли комплекс дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) с дихлорметаном (53,5 мг) и ацетат калия (386 мг), после чего их смешивали, и перемешивали смесь при
- 15 100 °С в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, после чего к ней добавляли ТГФ (15 мл) и фильтровали. Затем из полученного фильтрата отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К смеси оставшегося твердого вещества, 6-бром-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (100 мг), ацетонитрила (12 мл) и воды (0,5 мл) добавляли карбонат калия (86,3 мг) и

дегазировали смесь аргоном в течение 20 минут. После этого к ней добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (35,9 мг). Затем полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, из полученного фильтрата отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении, после чего очищали полученное твердое вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения (50,0 мг).

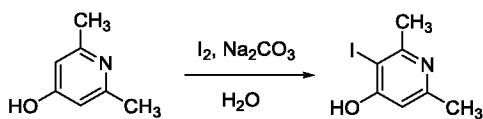
[0264]

- 10 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,85–2,06 (4H, м), 2,38 (3H, с), 2,45–2,60 (5H, м), 2,67–2,70 (1H, м), 3,15 (2H, д, *J* = 10,7 Гц), 7,61 (1H, д, *J* = 12,4 Гц), 7,72 (1H, д, *J* = 8,5 Гц), 7,84 (1H, д, *J* = 2,4 Гц), 8,14 (1H, дд, *J* = 8,5, 2,0 Гц), 8,38 (1H, д, *J* = 1,7 Гц), 8,93 (1H, с), 12,31 (1H, шир. с). МС: [M+H]⁺ 392,1.

Пример 11

- 15 2-(4,6-Диметилфуоро[3,2-с]пиридин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3*H*)-он

(А) 3-Йод-2,6-дигидрокси-4-метилпиридин



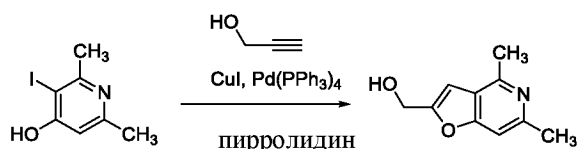
- К смеси 2,6-диметил-4-гидроксипиридина (6,5 г), карбоната натрия (11,2 г) и воды (100 мл) добавляли йод (13,4 г), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем к ней добавляли хлористоводородную кислоту для доведения уровня pH до 4–5. К твердому веществу, полученному путем фильтрации, добавляли метанол (60 мл), после чего их смешивали и нагревали смесь. Смесь фильтровали, и отгоняли летучие компоненты из полученного фильтрата при пониженном давлении с получением

указанного в заголовке соединения (4,5 г).

[0265]

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,17 (3H, c), 2,44 (3H, c), 5,85 (1H, c), 11,52 (1H, шир. c). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 249,9.

5 (В) (4,6-Диметилфуоро[3,2-с]пиридин-2-ил)метанол



Смесь 3-йод-2,6-4-гидроксипиридина (4,5 г) и пирролидина (50 мл) в течение 10 минут дегазировали аргоном, после чего к ней добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (1,05 г) и йодид меди (0,35 г) и

10 перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Затем к ней дополнительно добавляли пропаргиловый спирт (1,52 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 48 часов. После этого отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли ТГФ (100 мл), после чего их смешивали, и нагревали смесь до кипения

15 с обратным холодильником в течение 2 часов. После того как при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к оставшемуся твердому веществу добавляли этилацетат и насыщенный раствор гидрокарбоната калия. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия, после чего отгоняли летучие

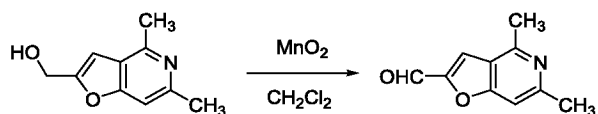
20 компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г).

[0266]

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,59 (3H, c), 4,55 (2H, д, $J = 5,5$ Гц), 5,51 (1H, т, $J =$

25 5,6 Гц), 6,84 (1H, c), 7,27 (1H, c). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 178,1.

(С) 4,6-Диметилфууро[3,2-с]пиридин-2-карбальдегид

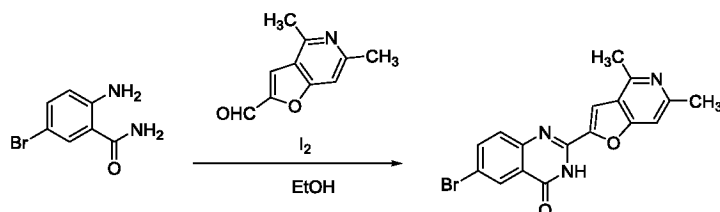


К (4,6-диметилфууро[3,2-с]пиридин-2-ил)метанолу (2,2 г) и дихлорметану (100 мл) при комнатной температуре добавляли диоксид марганца (16,2 г) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 32 часов. После этого полученную смесь фильтровали через целит и отгоняли летучие компоненты из фильтрата при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г).

10 [0267]

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 2,66 (3H, с), 2,76 (3H, с), 7,20 (1H, с), 7,56 (1H, с), 9,85 (1H, с). МС: [M+H]⁺ 175,8.

(D) 6-Бром-2-(4,6-диметилфууро[3,2-с]пиридин-2-ил)хиназолин-4(3H)-он



15 К 2-амино-5-бромбензамиду (1,5 г), 4,6-диметилфууро[3,2-с]пиридин-2-карбальдегиду (1,22 г) и этанолу (50 мл) при комнатной температуре добавляли йод (1,86 г) и нагревали смесь до кипения с обратным холодильником в течение 40 часов. Твердое вещество, полученное путем фильтрации после охлаждения полученной смеси до комнатной температуры, промывали этилацетатом, 10% водным раствором тиосульфата натрия, водой и метанолом с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г).

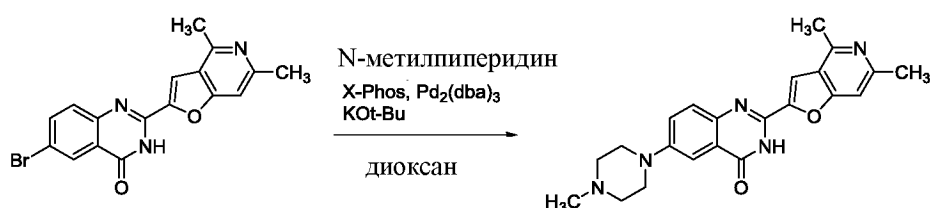
20

[0268]

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2,79 (3H, с), 2,95 (3H, с), 7,73 (1H, д, $J = 8,6$ Гц), 8,02 (1H, д, $J = 6,7$ Гц), 8,15 (1H, с), 8,23 (1H, д, $J = 1,6$ Гц), 8,44 (1H, с), 13,17 (1H, шир. с). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369,9.

5 (E)

2-(4,6-Диметилфуро[3,2-с]пиридин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он



В герметично закрытую пробирку добавляли

10 6-бром-2-(4,6-диметилфуро[3,2-с]пиридин-2-ил)хиназолин-4(3H)-он (150 мг),

1-метилпиперазин (81,9 мг) и диоксан (10 мл), после чего к смеси добавляли *трет*-бутоксид калия (136 мг). Затем смесь в течение 10 минут дегазировали аргоном.

К смеси дополнительно добавляли 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (23,4 мг) и

15 трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (18,5 мг), после чего смесь закрывали в герметично закрытой пробирке и перемешивали при 110 °С в течение 18 часов.

После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит и отгоняли из фильтрата летучие компоненты при пониженном давлении.

Оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии

20 на силикагеле (метанол/дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения (70,0 мг).

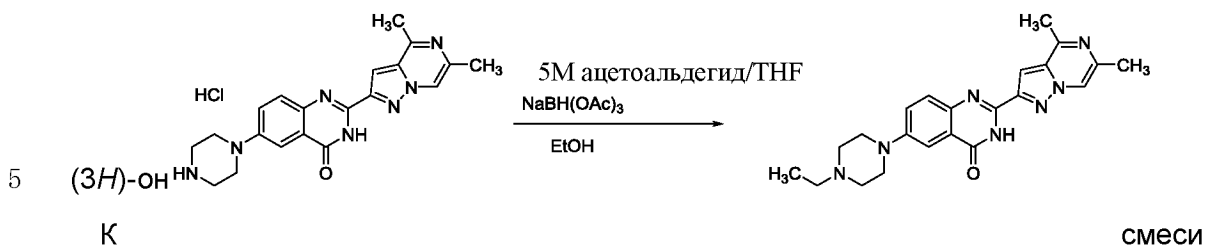
[0269]

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2,57 (3H, с), 2,67 (3H, с), 2,83–3,11 (4H, м),

3,36–3,72 (4H, м), 7,45 (1H, с), 7,51 (1H, с), 7,58–7,66 (1H, м), 7,69 (1H, д, $J = 8,8$ Гц), 8,10 (1H, с), 12,61 (1H, шир. с). МС: $[M+H]^+$ 390,0.

Пример 12

2-(4,6-Диметилпиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил)-6-(4-этилпиперазин-1-ил)хиназолин-4



2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил)-6-(пиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-о

на дигидрохлорида (100 мг) и этанола (5 мл) при комнатной температуре

добавляли 5,0 М раствор ацетальдегида/ТГФ (0,466 мл) и триацетоксиборгидрид

10 натрия (284 мг), после чего смесь перемешивали в атмосфере азота при

комнатной температуре в течение 2 часов. После того как при пониженном

давлении отгоняли летучие компоненты, оставшееся твердое вещество очищали

с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат).

Полученное твердое вещество промывали этанолом и перекристаллизовывали из

15 1-бутанола/этилацетата с получением указанного в заголовке соединения (18,1

мг).

[0270]

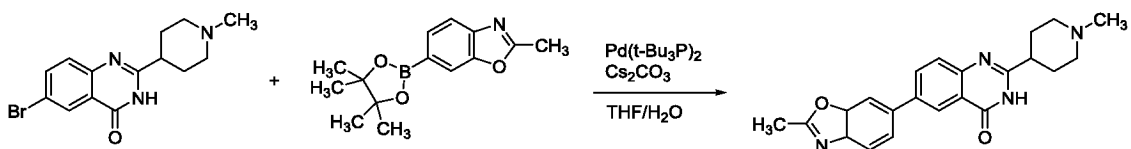
^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,05 (3H, т, $J = 7,0$ Гц), 2,39 (2H, к, $J = 7,0$ Гц), 2,45

(3H, с), 2,52–2,58 (4H, м), 2,73 (3H, с), 3,25–3,31 (4H, м), 7,45 (1H, д, $J = 2,6$ Гц),

20 7,53–7,70 (3H, м), 8,50 (1H, с), 12,09 (1H, шир. с). МС: $[M+H]^+$ 404,4.

Пример 13

6-(2-Метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он



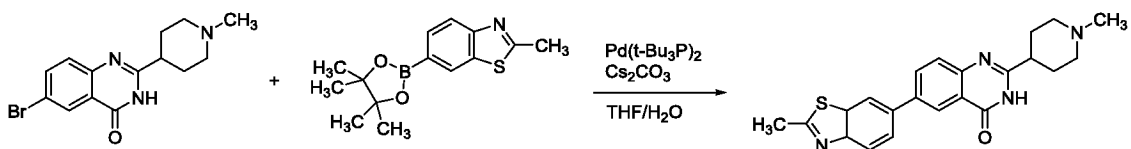
Смесь 6-бром-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-она (180 мг), 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]оксазола (184 мг), бис(три-*tert*-бутилфосфин)палладия (0) (14,3 мг), карбоната цезия (364 мг), ТГФ (2 мл) и воды (0,40 мл) перемешивали в атмосфере азота при 70 °С в течение 1 часа, после чего к ней при комнатной температуре добавляли воду и экстрагировали этилацетатом/ТГФ. Органический слой отделяли и сушили над безводным сульфатом магния, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Затем оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат), промывали полученное твердое вещество этилацетатом. Кроме того, к твердому веществу добавляли диметилсульфоксид (2,0 мл) и этанол (2,0 мл), смешивали их, и перемешивал смесь при 70 °С в течение 1 часа. Твердое вещество, полученное путем фильтрации после охлаждения смеси до комнатной температуры, промывали диметилсульфоксидом/этанолом (1/1) и этанолом с получением указанного в заголовке соединения (81 мг).

[0271]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,75–1,97 (6H, м), 2,19 (3H, с), 2,52–2,60 (1H, м), 2,65 (3H, с), 2,87 (2H, д, *J* = 10,2 Гц), 7,66–7,80 (3H, м), 8,07 (1H, с), 8,15 (1H, дд, *J* = 8,5, 2,5 Гц), 8,35 (1H, д, *J* = 2,3 Гц), 12,22 (1H, с). МС: [M+H]⁺ 375,3.

Пример 14

6-(2-Метил-1,3-бензотиазол-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он



Смесь 6-бром-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3*H*)-она (170 мг), 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[*d*]оксазола (182 мг), бис(три-*tert*-бутилфосфин)палладия (0) (13,5 мг), карбоната цезия (344 мг), ТГФ (10 мл) и воды (2,0 мл) перемешивали в атмосфере азота при 70 °С в течение 1 часа, после чего к ней при комнатной температуре добавляли воду и экстрагировали этилацетатом/ТГФ. Органический слой отделяли и сушили над безводным сульфатом магния, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Затем оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат), промывали полученное твердое вещество этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (11,8 мг).

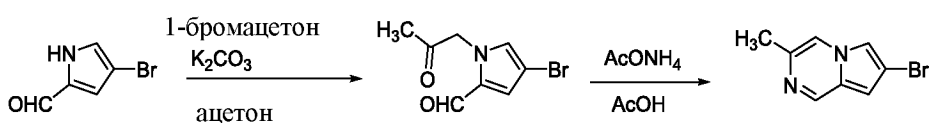
[0272]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,79–1,99 (7H, м), 2,19 (3H, с), 2,79–2,92 (5H, м), 7,71 (1H, д, *J* = 8,7 Гц), 7,86 (1H, дд, *J* = 8,7, 1,9 Гц), 8,00 (1H, д, *J* = 8,7 Гц), 8,18 (1H, дд, *J* = 8,7, 2,3 Гц), 8,39 (1H, д, *J* = 2,3 Гц), 8,49 (1H, д, *J* = 1,9 Гц), 12,21 (1H, шир. с).
МС: [M+H]⁺ 391,3.

Пример 15

2-(1-Метилпиперидин-4-ил)-6-(3-метилпирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ил)хиназолин-4(3*H*)-он

(А) 7-Бром-3-метилпирроло[1,2-*a*]пиазин



К смеси 6-бром-1*H*-пиррол-2-карбальдегида (810 мг), карбоната калия (965 мг) и

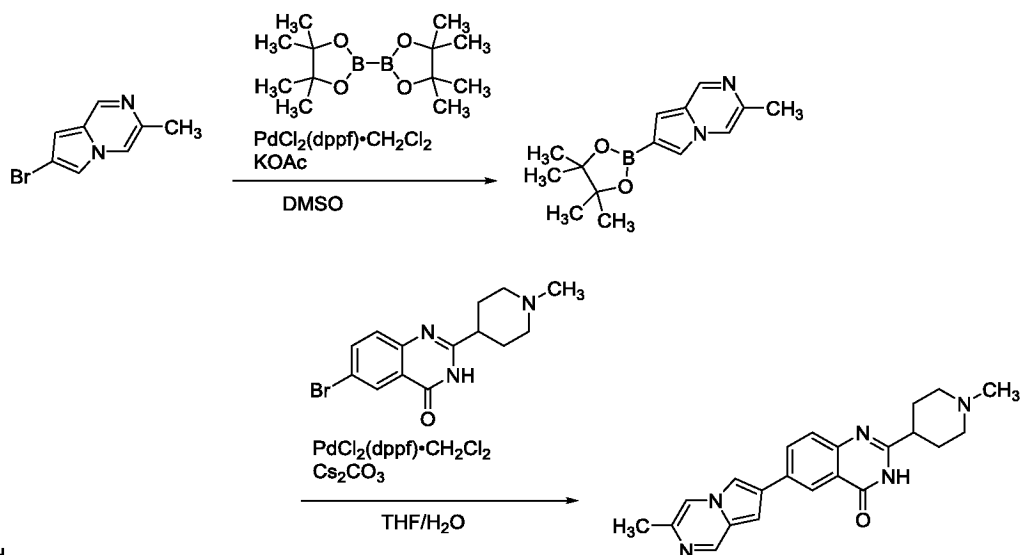
ацетонитрила (20 мл) при комнатной температуре добавляли 1-бромпропан-2-он (0,469 мл) и перемешивали смесь в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 6 часов в защищенном от света месте. Затем дополнительно добавляли воду и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния, а затем отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К смеси оставшегося твердого вещества и уксусной кислоты (20 мл) при комнатной температуре добавляли ацетат аммония (7,18 г) и перемешивали смесь при 120 °С в течение 3 часов. После того как при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к оставшемуся твердому веществу добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния, а затем отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (470 мг).

[0273]

МС: $[M+H]^+$ 211,1.

(В)

2-(1-Метилпиперидин-4-ил)-6-(3-метилпирроло[1,2-а]пирозин-7-ил)хиназолин-4(3



Н)-он

Смесь 7-бром-3-метилпирроло[1,2-а]пиразина (200 мг), бис(пинаколато)дибора (265 мг), комплекса дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (38,7 мг), ацетата калия (279 мг) и диметилсульфоксида (3,0 мл)

5 перемешивали в атмосфере азота при 90 °С в течение ночи. К полученной смеси при комнатной температуре добавляли воду и фильтровали смесь. После этого фильтрат экстрагировали этилацетатом, промывали органический слой водой и насыщенным соевым раствором, после чего сушили над безводным сульфатом магния. После этого отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К

10 оставшемуся твердому веществу добавляли

6-бром-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он (120 мг), комплекс дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) с дихлорметаном (15,2 мг), карбонат цезия (243 мг), 1,2-диметоксиэтан (1,5 мл) и воду (0,30 мл), после чего их смешивали, а затем перемешивали смесь в условиях микроволнового

15 излучения при 100 °С в течение 1 часа. В смесь при комнатной температуре добавляли воду и удаляли дебрис путем фильтрации. Затем фильтрат экстрагировали этилацетатом/ТГФ. Органический слой отделяли, промывали водой и сушили над безводным сульфатом магния, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Затем оставшееся твердое вещество

очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат), промывали полученное таким образом очищенное вещество этилацетатом. К полученному твердому веществу добавляли диметилсульфоксид (1,0 мл) и этанол (1,0 мл), после чего их смешивали, а затем
 5 перемешивали смесь при 70 °С в течение 1 часа и охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество, полученное путем фильтрации, промывали диметилсульфоксидом/этанолом (1/1) и этанолом с получением указанного в заголовке соединения (47,8 мг).

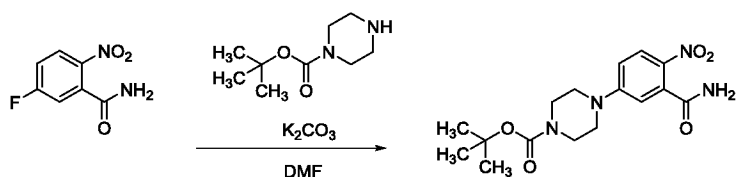
[0274]

- 10 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,78–1,96 (6H, м), 2,17–2,21 (3H, м), 2,32 (3H, с), 2,54 (1H, с), 2,82–2,92 (2H, м), 7,24 (1H, с), 7,65 (1H, д, *J* = 8,7 Гц), 8,05 (1H, с), 8,16 (1H, дд, *J* = 8,7, 2,3 Гц), 8,23 (1H, д, *J* = 0,8 Гц), 8,37 (1H, д, *J* = 2,3 Гц), 8,76 (1H, с), 12,16 (1H, шир. с). МС: [M+H]⁺ 374,3.

Пример 16

- 15 2-(4,6-Диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-(пиперазин-1-ил)хиназолин-4(3*H*)-о н дигидрохлорид

(А) *трет*-Бутил 4-(3-карбамоил-4-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат



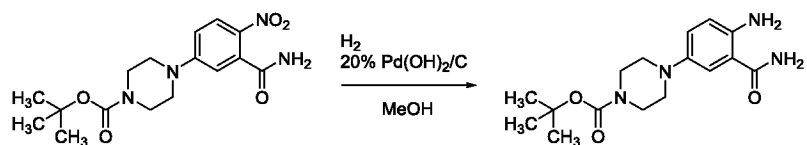
- Смесь 5-фтор-2-нитробензамида (3,00 г), карбоната калия (4,50 г),
 20 *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилата (3,34 г) и ДМФА (15 мл) перемешивали при 50 °С в течение ночи и при комнатной температуре добавляли к ней воду. Затем смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, а затем отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся

твердое вещество промывали диизопропиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (4,55 г).

[0275]

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,49 (9H, с), 3,44 (4H, дд, *J* = 6,2, 4,0 Гц), 3,60 (4H, дд, *J* = 6,4, 4,2 Гц), 5,76 (2H, шир. с), 6,78–6,86 (2H, м), 8,07–8,14 (1H, м).

(В) *трет*-Бутил 4-(4-амино-3-карбамоилфенил)пиперазин-1-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил 4-(3-карбамоил-4-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилата (4,5 г), гидроксида палладия на активированном угле (20% палладия) (450 мг) и метанола (90 мл) перемешивали при нормальном давлении атмосферы водорода при комнатной температуре в течение ночи, после чего удаляли катализатор путем фильтрации и отгоняли из фильтрата летучие компоненты при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,27 г).

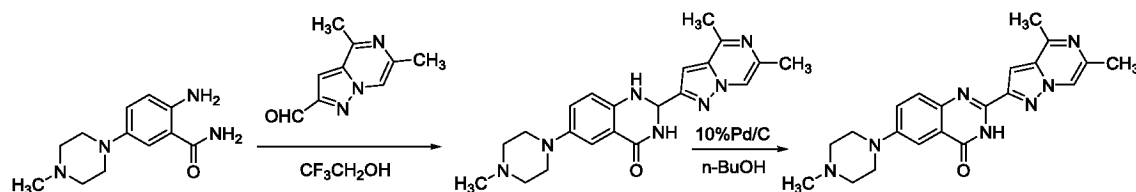
[0276]

МС: [M+H]⁺ 321,2.

(С)

трет-Бутил

4-[2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиазин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил]пиперазин-1-карбоксилат



К смеси *трет*-бутил 4-(4-амино-3-карбамоилфенил)пиперазин-1-карбоксилата (1,00 г) и 2,2,2-трифторэтанола (20 мл) при комнатной температуре добавляли 4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиазин-2-карбальдегид (547 мг) и перемешивали

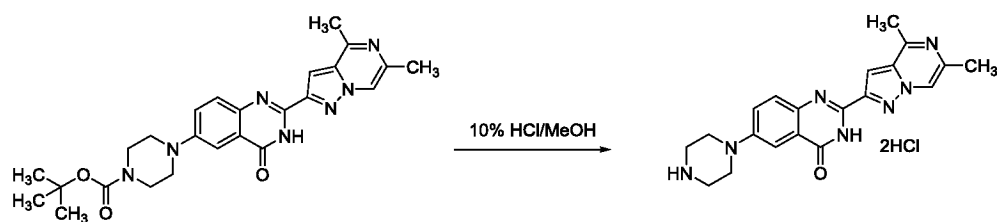
смесь при 80 °С в течение ночи. После этого отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Затем к оставшемуся твердому веществу добавляли 1-бутанол (20 мл), смешивали и добавляли к смеси палладий-активированный уголь (10% палладия) (100 мг). После этого смесь перемешивали при 130 °С в течение 4 часов. Полученную смесь фильтровали через целит для удаления катализатора, промывали с использованием ТГФ, после чего отгоняли из фильтрата летучие компоненты при пониженном давлении. Затем оставшееся твердое вещество промывали этанолом с получением указанного в заголовке соединения (839 мг).

10 [0277]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,44 (9H, с), 2,45 (3H, с), 2,73 (3H, с), 3,23–3,30 (4H, м), 3,47–3,55 (4H, м), 7,48 (1H, д, *J* = 2,6 Гц), 7,54–7,72 (3H, м), 8,50 (1H, с), 12,10 (1H, шир. с). МС: [M+H]⁺ 476,4.

(D)

15 2-(4,6-Диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-(пиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-о н дигидрохлорид



Затем

смесь

tert-бутил

4-[2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил]

20 пиперазин-1-карбоксилата (300 мг) и 10% хлороводорода/метанола (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов и при 60 °С в течение 3 часов. После этого отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении и промывали оставшееся твердое вещество этанолом с получением

указанного в заголовке соединения (175 мг).

[0278]

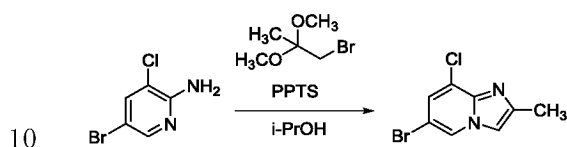
^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2,46 (3H, с), 2,75 (3H, с), 3,28 (4H, шир. с), 3,53–3,56 (4H, м), 7,55 (1H, д, $J = 3,0$ Гц), 7,60–7,76 (3H, м), 8,52 (1H, с), 9,00 (2H, шир. с). МС:

5 [M-2HCl+H] $^+$ 376,3.

Пример 17

6-(8-Хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3*H*)-он

(А) 6-Бром-8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин



Смесь 5-бром-3-хлорпиридин-2-амин (1,5 г), 1-бром-2,2-диметоксипропана (2,15 мл), пиридиния *p*-толуолсульфоната (363 мг) и 2-пропанола (20 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение ночи и добавляли к ней при комнатной температуре насыщенный водный раствор калий гидрокарбонат, после чего смесь экстрагировали этилацетатом. Органический
15 слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния, а затем отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Затем оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан), промывали полученное
20 твердое вещество диизопропиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (1,23 г).

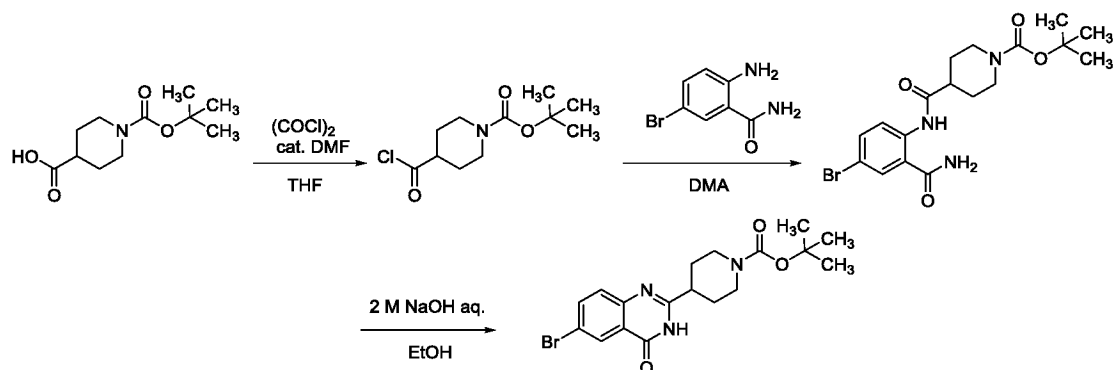
[0279]

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2,35 (3H, д, $J = 0,8$ Гц), 7,59 (1H, д, $J = 1,5$ Гц), 7,78 (1H, д, $J = 0,8$ Гц), 8,84 (1H, д, $J = 1,9$ Гц). МС: [M+H] $^+$ 247,1.

25 (В)

трет-Бутил

4-(6-бром-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К смеси 1-(*tert*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (25,6 г), оксалилхлорида (24,4 мл) и ТГФ (200 мл) при комнатной температуре добавляли

5 ДМФА (0,072 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. После этого отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли ДМА (60 мл), после чего в него добавляли смесь 2-амино-5-бромбензамида (20,0 г) и ДМА (60 мл). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К ней

10 дополнительно добавляли при комнатной температуре насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (200 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния, а затем отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли этанол (300

15 мл), после чего их смешивали и дополнительно добавляли при комнатной температуре 2,0 М водный раствор гидроксида натрия (93 мл). После этого смесь перемешивали в течение 1 часа и нейтрализовали с использованием 2,0 М хлористоводородной кислоты (90 мл). Осадок выделяли путем фильтрации и промывали этанолом/водой (1/1, 120 мл) с получением указанного в заголовке

20 соединения (32,9 г).

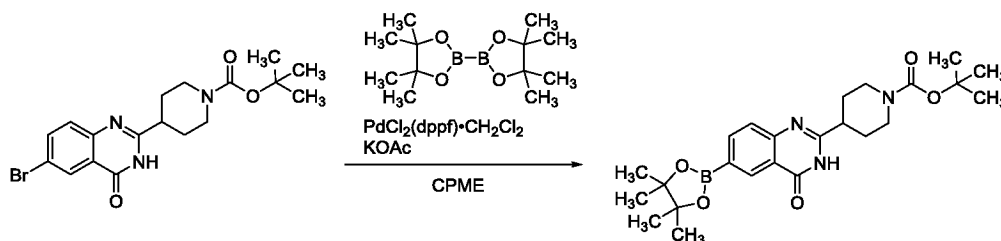
[0280]

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,41 (9H, с), 1,55–1,73 (2H, м), 1,89 (2H, д, $J = 9,8$ Гц), 2,70–2,90 (3H, м), 4,05 (2H, д, $J = 12,8$ Гц), 7,56 (1H, д, $J = 8,7$ Гц), 7,92 (1H, дд, $J = 8,7, 2,6$ Гц), 8,15 (1H, д, $J = 2,3$ Гц), 12,37 (1H, шир. с).

(C)

трет-Бутил

5 4-[4-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Смесь

трет-бутил

4-(6-бром-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (10,0 г),
 10 бис(пинаколато)дибора (6,84 г), комплекса
 дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (1,00
 г), ацетата калия (4,81 г) и цикlopentилметилового простого эфира (200 мл)
 перемешивали в атмосфере азота при 120 °С в течение ночи и охлаждали до
 комнатной температуры, после чего смесь очищали с помощью колоночной
 15 хроматографии на силикагеле (этилацетат). Полученное твердое вещество
 промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (5,4 г).

[0281]

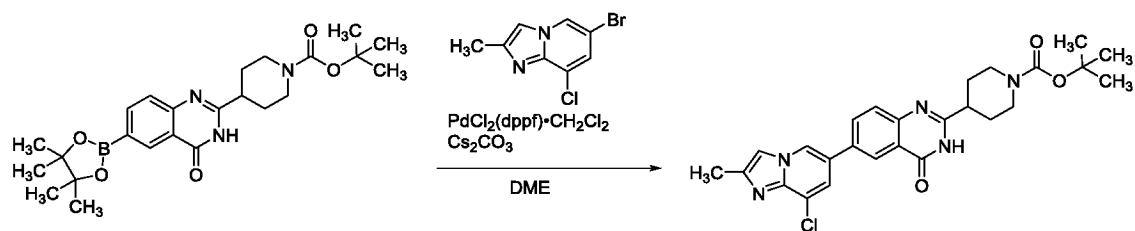
^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,32 (12H, с), 1,42 (9H, с), 1,57–1,73 (2H, м), 1,89
 (2H, д, $J = 11,0$ Гц), 2,77 (3H, ддд, $J = 11,4, 7,8, 3,8$ Гц), 4,05 (2H, д, $J = 12,8$ Гц), 7,55
 20 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 7,95 (1H, дд, $J = 7,9, 1,5$ Гц), 8,41 (1H, д, $J = 1,1$ Гц). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$
 456,4.

(D)

трет-Бутил

4-[6-(8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-

ил]пиперидин-1-карбоксилат



Смесь

трет-бутил

4-[4-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-

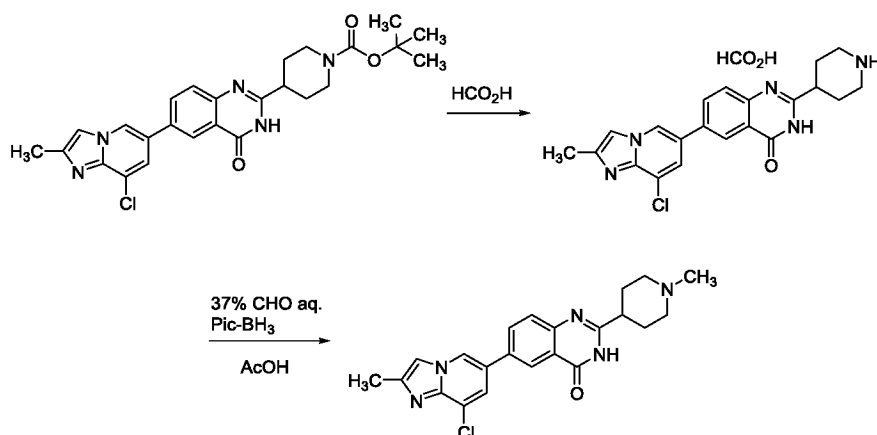
- 5 2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (400 мг),
 6-бром-8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (216 мг), комплекса
 дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (35,9
 мг), карбоната цезия (572 мг) и 1,2-диметоксиэтана (4 мл) перемешивали в
 условиях микроволнового излучения при 130 °С в течение 30 минут и очищали с
 10 помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат).
 Полученное твердое вещество промывали этилацетатом с получением
 указанного в заголовке соединения (152 мг).

[0282]

- ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,42 (9H, с), 1,59–1,77 (2H, м), 1,92 (2H, д, *J* = 11,7
 15 Гц), 2,39 (3H, с), 2,69–2,91 (3H, м), 4,00–4,13 (2H, м), 7,71 (1H, д, *J* = 8,7 Гц),
 7,82–7,88 (2H, м), 8,15 (1H, дд, *J* = 8,7, 2,3 Гц), 8,37 (1H, д, *J* = 2,3 Гц), 9,04 (1H, д, *J*
 = 1,9 Гц), 12,29 (1H, с). МС: [M+H]⁺ 494,3.

(Е)

- 6-(8-Хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназо
 20 лин-4(3*H*)-он



Смесь

трет-бутил

4-[6-(8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (150 мг) и муравьиной кислоты (2 мл) перемешивали при 60 °С в течение 10 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К смеси оставшегося твердого вещества, метанола (1 мл) и уксусной кислоты (0,5 мл) добавляли 37% водный раствор формальдегида (0,099 мл) и комплекс боран-2-метилпиридина (81 мг) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. После этого отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Затем оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат), промывали полученное твердое вещество диизопропиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (94 мг).

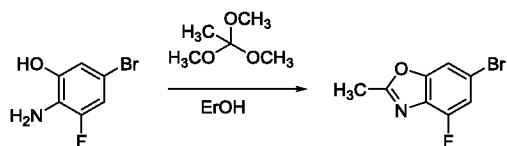
[0283]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,78–1,97 (6H, м), 2,19 (3H, с), 2,39 (3H, с), 2,53–2,60 (1H, м), 2,87 (2H, д, *J* = 10,6 Гц), 7,71 (1H, д, *J* = 8,3 Гц), 7,84 (2H, с), 8,14 (1H, дд, *J* = 8,5, 2,5 Гц), 8,36 (1H, д, *J* = 2,3 Гц), 9,03 (1H, д, *J* = 1,5 Гц), 12,23 (1H, шир. с). МС: [M+H]⁺ 408,3.

Пример 18

6-(4-Фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

(А) 6-Бром-4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол



- 5 Смесь 2-амино-5-бром-3-фторфенола (6,8 г), 1,1,1-триметоксиэтана (13,9 г) и этанола (60 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение ночи. После этого из смеси при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, а оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (5,9 г).

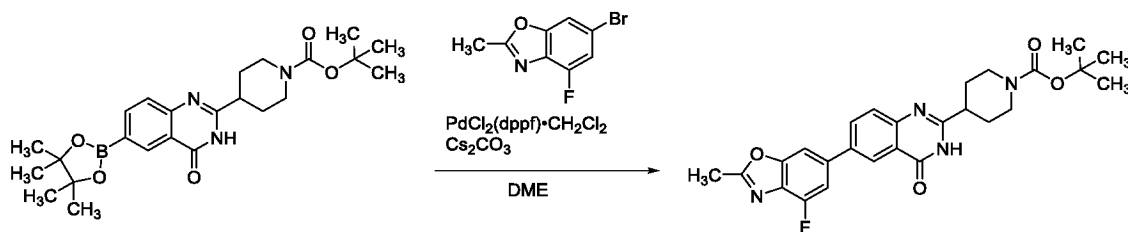
[0284]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 2,63 (3H, с), 7,55 (1H, дд, *J* = 9,6, 1,7 Гц), 7,91 (1H, д, *J* = 1,5 Гц). МС: [M+H]⁺ 230,1.

(В)

трет-Бутил

- 15 4-[6-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Смесь

трет-бутил

- 4-[4-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (400 мг), 6-бром-4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазола (202 мг), комплекса дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (35,9 мг), карбоната цезия (572 мг) и 1,2-диметоксиэтана (4 мл)

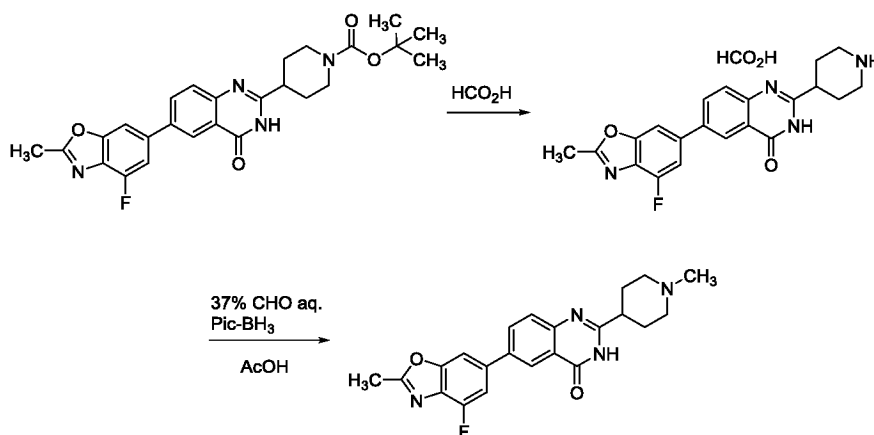
перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130 °С в течение 30 минут и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат). Полученное твердое вещество промывали диизопропиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (180 мг).

5 [0285]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,42 (9H, с), 1,58–1,77 (2H, м), 1,92 (2H, д, *J* = 10,6 Гц), 2,67 (3H, с), 2,73–2,91 (3H, м), 4,07 (2H, д, *J* = 14,0 Гц), 7,63–7,72 (2H, м), 7,99 (1H, д, *J* = 1,5 Гц), 8,18 (1H, дд, *J* = 8,5, 2,5 Гц), 8,38 (1H, д, *J* = 2,3 Гц), 12,29 (1H, шир. с). МС: [M+H]⁺ 479,3.

10 (C)

6-(4-Фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3*H*)-он



Смесь

трет-бутил

15 4-[6-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (180 мг) и муравьиной кислоты (2 мл) перемешивали при 60 °С в течение 10 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К смеси оставшегося твердого вещества, метанола (1 мл) и уксусной кислоты (0,5 мл) добавляли 37% водный раствор формальдегида

20 (0,122 мл) и комплекс боран-2-метилпиридина (101 мг). После этого смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Затем оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат), промывали полученное твердое вещество
 5 диизопропиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (70 мг).

[0286]

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,82–1,96 (6H, м), 2,19 (3H, с), 2,67 (3H, с), 2,85 (2H, шир. с), 7,70 (2H, д, $J = 8,7$ Гц), 7,99 (1H, д, $J = 1,1$ Гц), 8,17 (1H, дд, $J = 8,7, 2,3$ Гц),
 10 8,37 (1H, д, $J = 2,3$ Гц), 12,24 (1H, шир. с). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393,3.

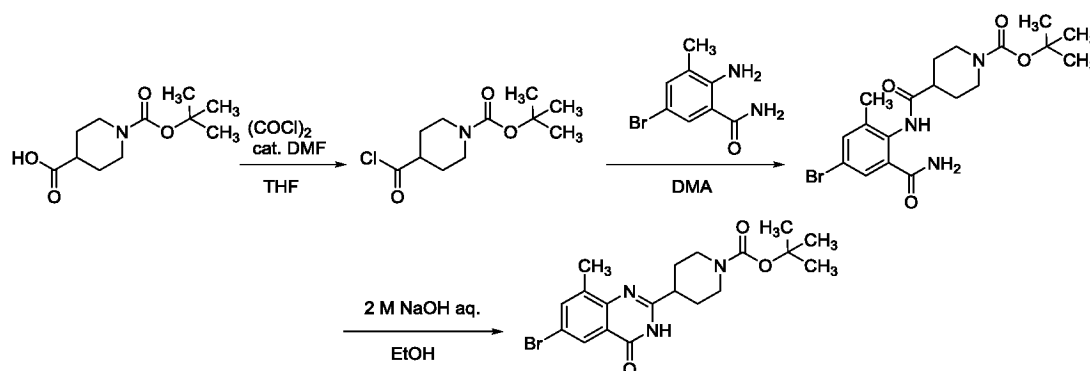
Рабочий пример 19

8-Метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназ
 олин-4(3*H*)-он

(A)

трет-Бутил

15 4-(6-бром-8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К смеси 1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (270 мг), оксалилхлорида (0,258 мл) и ТГФ (2 мл) добавляли ДМФА (каталитическое количество) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа.
 20 После этого отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу последовательно добавляли ДМА (2 мл) и

2-амино-5-бром-3-метилбензамид (225 мг), после чего смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем к ней дополнительно добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, смешивали, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным
 5 солевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния, а затем отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу последовательно добавляли этанол (10 мл) и 2,0 М водный раствор гидроксида натрия (0,982 мл), после чего смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и нейтрализовали с использованием 2,0
 10 М хлористоводородной кислоты (0,98 мл) и воды (5 мл). Осадок выделяли путем фильтрации и промывали этанолом/водой (1/1, 30 мл) с получением указанного в заголовке соединения (341 мг).

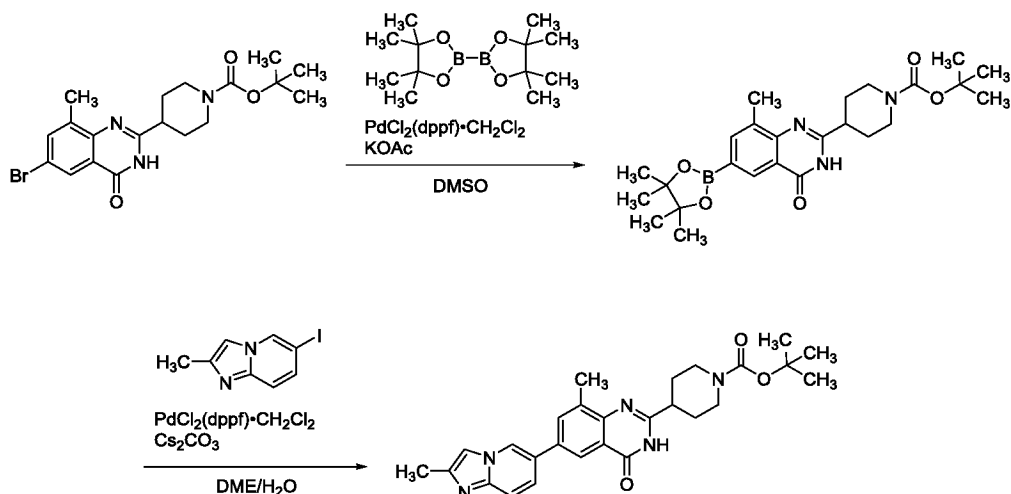
[0287]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,41 (9H, с), 1,56–1,78 (2H, м), 1,90 (2H, д, *J* = 11,0
 15 Гц), 2,50 (3H, квин, *J* = 1,8 Гц), 2,68–2,95 (3H, м), 4,03 (2H, д, *J* = 13,2 Гц), 7,83 (1H, дд, *J* = 2,3, 0,8 Гц), 7,99 (1H, д, *J* = 3,0 Гц), 12,33 (1H, с). MS: [M+H]⁺ 424,2.

(B)

трет-Бутил

4-[8-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Смесь

трет-бутил

4-(6-бром-8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата

(341 мг), бис(пинаколато)дибора (225 мг), комплекса

5 дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (32,9

мг), ацетата калия (158 мг) и диметилсульфоксида (4 мл) перемешивали в

условиях микроволнового излучения при 130 °С в течение 30 минут и охлаждали

до комнатной температуры, после чего в нее добавляли воду и этилацетат и

удаляли дебрис путем фильтрации. Фильтрат экстрагировали этилацетатом,

10 органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором, после

чего очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат)

с получением неочищенного продукта (480 мг). К полученному неочищенному

продукту (380 мг) добавляли 6-йод-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин (251 мг),

комплекс дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и

15 дихлорметана (33,1 мг), карбонат цезия (528 мг), 1,2-диметоксиэтан (10 мл) и воду

(2 мл), после чего смесь перемешивали в условиях микроволнового излучения

при 130 °С в течение 30 минут и очищали с помощью колоночной хроматографии

на силикагеле (NH, метанол/этилацетат). После этого полученное твердое

вещество перекристаллизовывали из этилацетата/диизопропилового простого

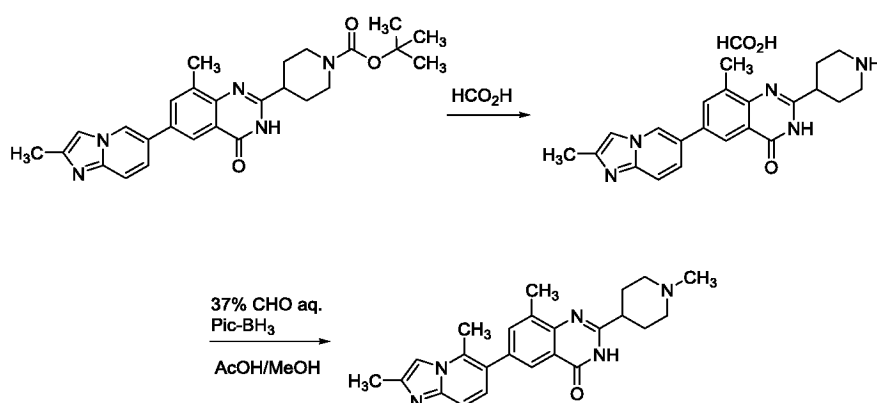
эфира (2/1) с получением указанного в заголовке соединения (233 мг).

[0288]

МС: $[M+H]^+$ 474,4.

(С)

- 5 8-Метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназ
олин-4(3*H*)-он



Смесь

трет-бутил

- 4-[8-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-
10 -ил]пиперидин-1-карбоксилата (233 мг) и муравьиной кислоты (2 мл)
перемешивали при 70 °С в течение 10 минут, после чего отгоняли летучие
компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу
добавляли метанол (1,5 мл) и уксусную кислоту (0,1 мл), а затем при комнатной
температуре дополнительно добавляли 37% водный раствор формальдегида
15 (0,120 мл) и комплекс боран-2-метилпиридина (79 мг). После этого смесь
перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и отгоняли
летучие компоненты при пониженном давлении. Затем оставшееся твердое
вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH,
метанол/этилацетат), перекристаллизовывали полученное твердое вещество из
20 этилацетата с получением указанного в заголовке соединения (137 мг).

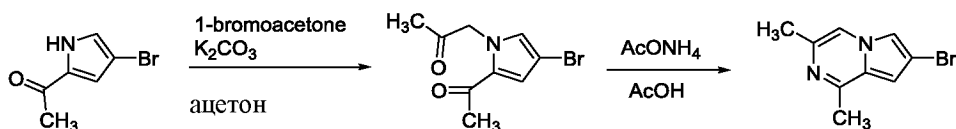
[0289]

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ : 1,80–2,00 (6H, м), 2,19 (3H, с), 2,35 (3H, с), 2,52–2,64 (4H, м), 2,80–2,95 (2H, м), 7,49–7,55 (1H, м), 7,56–7,64 (1H, м), 7,72 (1H, с), 8,02 (1H, д, $J = 1,5$ Гц), 8,19 (1H, д, $J = 2,3$ Гц), 8,97 (1H, д, $J = 0,8$ Гц), 12,19 (1H, с). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 388,3.

5 Пример 20

6-(1,3-Диметилпирроло[1,2-а]пиазин-7-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

(А) 7-Бром-1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиазин



- 10 К смеси 1-(4-бром-1H-пиррол-2-ил)этанона (2,90 г), карбоната калия (3,20 г) и ацетонитрила (50 мл) при комнатной температуре добавляли 1-хлорпропан-2-он (1,84 мл) и перемешивали смесь в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи в защищенном от света месте. После этого отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К полученному твердому веществу
- 15 добавляли воду и экстрагировали смесь этилацетатом. Затем органический слой промывали насыщенным солевым раствором и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат) с получением неочищенного продукта. К полученному неочищенному продукту при комнатной температуре добавляли уксусную кислоту (50 мл) и ацетат аммония (23,8 г) и перемешивали смесь при
- 20 120 °С в течение 4 часов. После того как при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к оставшемуся твердому веществу добавляли 1,0 М водный раствор гидроксида натрия и этилацетат, и удаляли дебрис путем фильтрации. Фильтрат экстрагировали этилацетатом, промывали органический слой насыщенным солевым раствором, после чего сушили над безводным сульфатом
- 25 магния. После этого отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении.

Оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,29 g).

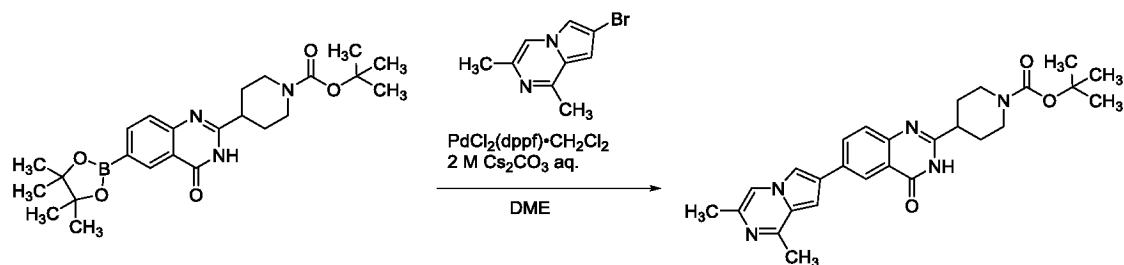
[0290]

- 5 ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2,26 (3H, д, $J = 1,1$ Гц), 2,48–2,54 (3H, м), 6,92 (1H, т, $J = 1,1$ Гц), 7,76 (1H, д, $J = 1,5$ Гц), 7,91 (1H, с). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 225,2.

(В)

трет-Бутил

4-[6-(1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиазин-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



10

Смесь

трет-бутил

4-[4-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (346 мг),

7-бром-1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиазина (205 мг), комплекса

- 15 дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (31,1

мг), 2,0 М водного раствора цезия карбоната (0,761 мл) и 1,2-диметоксиэтана (4 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130 °С в течение 30

минут и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/метанол), после чего полученное твердое вещество промывали

- 20 этилацетатом/диизопропиловым простым эфиром (1/1) с получением указанного в

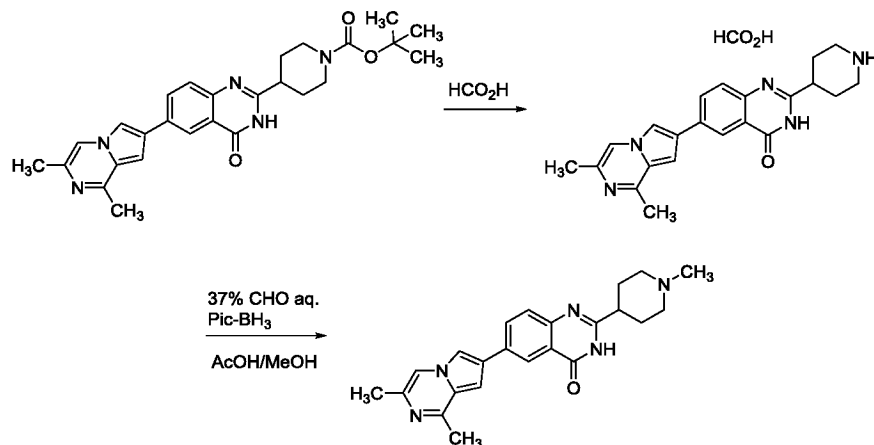
заголовке соединения (168 мг).

[0291]

МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 474,4.

(C)

6-(1,3-Диметилпирроло[1,2-а]пиазин-7-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он



5

Смесь

трет-бутил

4-[6-(1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиазин-7-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (168 мг) и муравьиной кислоты (3 мл) перемешивали при 70 °С в течение 10 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли метанол (3 мл) и уксусную кислоту (0,2 мл), после чего их смешивали, а затем добавляли 37% водный раствор формальдегида (0,086 мл) и комплекс бор-2-метилпиридина (56,8 мг). После этого смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Затем оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат), перекристаллизовывали полученное твердое вещество из этилацетата с получением указанного в заголовке соединения (42,6 мг).

[0292]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,76–1,98 (6H, м), 2,19 (3H, с), 2,28 (3H, с), 2,50 (1H, дт, *J* = 3,7, 1,7 Гц), 2,59 (3H, с), 2,87 (2H, д, *J* = 11,0 Гц), 7,32 (1H, с), 7,64 (1H, д, *J* =

20

8,3 Гц), 7,91 (1H, с), 8,12–8,23 (2H, м), 8,39 (1H, д, $J = 2,3$ Гц), 12,14 (1H, шир. с).

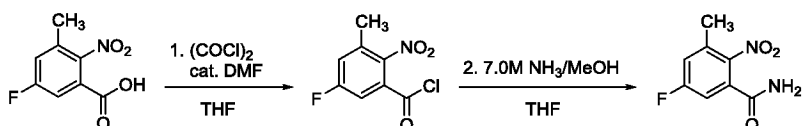
МС: $[M+H]^+$ 388,3.

Рабочий пример 21

2-(4,6-Диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-8-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)х

5 иназолин-4(3*H*)-он

(А) 5-Фтор-3-метил-2-нитробензамид

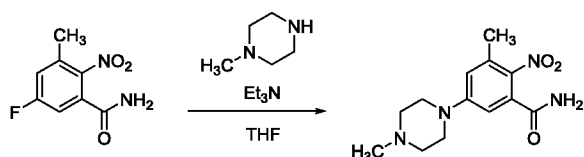


К смеси 5-фтор-3-метил-2-нитробензойной кислоты (2,0 г) и ТГФ (50 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям оксалилхлорид (1,38 мл) и ДМФА
10 (0,078 мл), после чего реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 1 часа. После этого отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли ТГФ (50 мл), после чего их смешивали, и при охлаждении на льду добавляли по каплям 7,0 М раствор аммиака/метанола (2,87 мл). Затем
15 полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 2 часов. Отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении и очищали оставшееся твердое вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,18 г).

20 [0293]

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,30 (3H, с), 7,46 (1H, дд, $J = 8,3, 2,5$ Гц), 7,51 (1H, дд, $J = 8,9, 2,5$ Гц), 7,80 (1H, шир. с), 8,23 (1H, шир. с).

(В) 3-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-нитробензамид



К смеси 5-фтор-3-метил-2-нитробензамида (1,18 г) и ТГФ (50 мл) при комнатной температуре добавляли 1-метилпиперазин (0,701 мл) и триэтиламин (1,00 мл), после чего смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. После этого

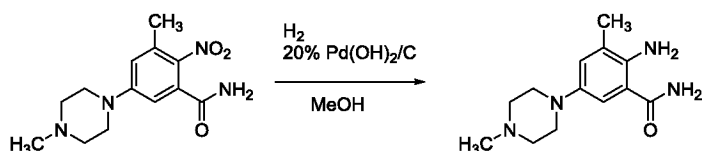
5 полученную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (740 мг).

[0294]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 2,22 (3H, с), 2,25–2,32 (3H, м), 2,38–2,47 (4H, м),

10 3,34 (4H, д, *J* = 4,9 Гц), 6,87–6,97 (2H, м), 7,51 (1H, с), 7,99 (1H, шир. с). МС: [M+H]⁺ 279,3.

(С) 2-Амино-3-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид



Смесь 3-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-нитробензамида (740 мг),

15 гидроксида палладия на активированном угле (20% палладия) (74 мг) и метанола (20 мл) перемешивали при нормальном давлении атмосферы водорода при комнатной температуре в течение ночи, после чего удаляли катализатор путем фильтрации и отгоняли из фильтрата летучие компоненты при пониженном давлении. Затем оставшееся твердое вещество промывали диизопропиловым

20 простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (570 мг).

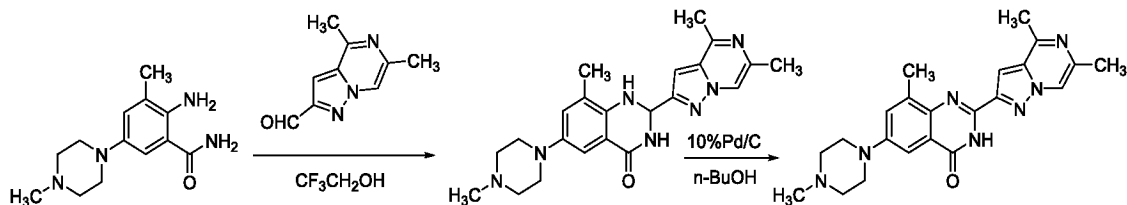
[0295]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 2,06 (3H, с), 2,20 (3H, с), 2,37–2,47 (4H, м),

2,90–3,01 (4H, м), 5,88 (2H, с), 6,85 (1H, д, $J = 2,3$ Гц), 6,94 (1H, д, $J = 2,3$ Гц), 7,00 (1H, шир. с), 7,73 (1H, шир. с). МС: $[M+H]^+$ 249,3.

(D)

2-(4,6-Диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-8-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он



К смеси 2-амино-3-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида (200 мг) и 2,2,2-трифторэтанола (5 мл) при комнатной температуре добавляли 4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбальдегид (141 мг) и перемешивали смесь при 80 °С в течение ночи. После этого отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли 1-бутанол (5 мл), после чего их смешивали и дополнительно добавляли палладий-активированный уголь (10% палладия) (40 мг). После этого перемешивали полученную смесь при 130 °С в течение ночи, и удаляли катализатор путем фильтрации. Затем из фильтрата отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество промывали этанолом и перекристаллизовывали из 1-бутанола/этилацетата с получением указанного в заголовке соединения (18,8 мг).

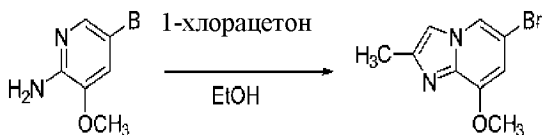
[0296]

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,24 (3H, с), 2,45 (3H, с), 2,46–2,49 (4H, м), 2,60 (3H, с), 2,74 (3H, с), 3,23–3,29 (4H, м), 7,31 (1H, д, $J = 2,6$ Гц), 7,47 (1H, д, $J = 2,3$ Гц), 7,60 (1H, д, $J = 0,8$ Гц), 8,50 (1H, с), 11,99 (1H, шир. с.). МС: $[M+H]^+$ 404,4.

Рабочий пример 22

6-(8-метокси-2-метилимидазо [1,2-а] пиридин-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил) хиназолин-4 (3 Н)-он

(А) 6-бром-8-метокси-2-метилимидазо [1,2-а]пиридин

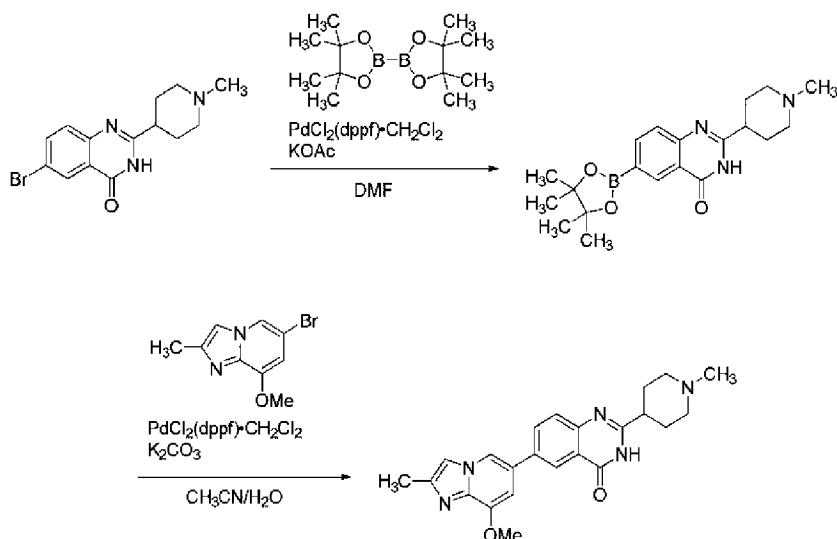


- 5 Смесь 4-бром-2-метокси-2-аминопиридина (2,0 г), хлорацетона (2,37 мл) и этанола (15 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 48 часов, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Отделяли органический слой, проводили
- 10 дегитратацию с помощью безводного сульфата натрия и отгоняли при пониженном давлении летучие компоненты, после чего оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г).

[0297]

- 15 ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,41 (3H, c), 3,97 (3H, c), 6,47 (1H, c), 7,23 (1H, c), 7,79 (1H, c). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 241,0.

(В) 6-(8-метокси-2-метилимидазо [1, 2-а] пиридин-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил) хиназолин-4-(3 Н)-он



После добавления бис(пинаколато) дибора (316 мг) к смеси 6-бром-2-(1-метилпиперидин-4-ил) хиназолин-4 (3 Н)-она (200 мг) и ДМФА (8 мл) проводили дегазирование с использованием азота в течение 10 минут, добавляли

5 комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] палладия (II) и дихлорметана (25,3 мг) и ацетат калия (183 мг) и перемешивали смесь при 90 °С в течение 3, После охлаждения полученной смеси до комнатной температуры добавляли ТГФ (15 мл) и перемешивали, удаляли твердые вещества путем фильтрации, и отгоняли из фильтрата летучие компоненты при пониженном

10 давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли 6-бром-8-метокси-2-метилимидазо [1,2-а] пиридин (183 мг) и ацетонитрил/воду (12,5 мл) и перемешивали. Дополнительно добавляли карбонат калия (148 мг) , после чего дегазировали аргоном в течение 20 минут, дополнительно добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (62 мг) и перемешивали. После этого

15 полученную смесь перемешивали при 100°С в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры, и для удаления твердых веществ фильтровали через целит. Из полученного фильтрата отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество очищали с помощью ВЭЖХ (C18, подвижная фаза: 20 мМ водный раствор карбоната аммония / ацетонитрил) с

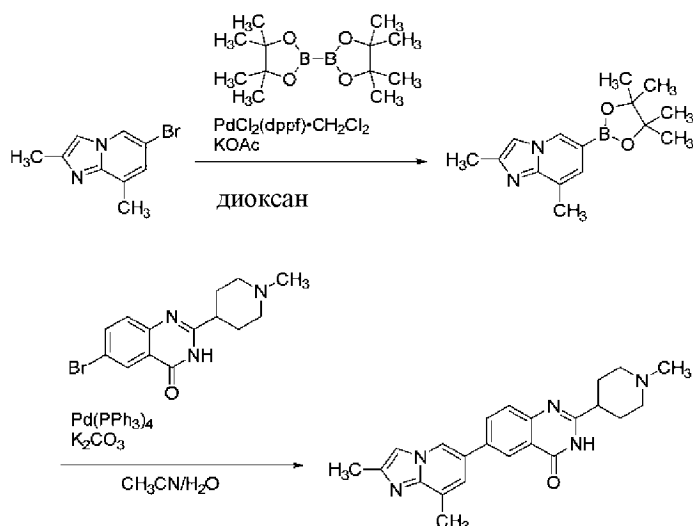
получением указанного в заголовке соединения (25 мг).

[0298]

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 1,95–2,05 (4H, м), 2,15–2,20 (2H, м), 2,34 (3H, с), 2,40 (3H, с), 2,59–2,68 (1H, м), 3,04 (2H), д, $J = 11,5$ Гц), 4,08 (3H, с), 6,97 (1H, с), 7,60 (1H, с), 7,75 (1H, д, $J = 8,6$ Гц), 8,09 (1H, д, $J = 7,4$ Гц), 8,33 (1H, с), 8,41 (1H, с). МС: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 404,3.

Рабочий пример 23

6-(2,8-диметиллимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он



К смеси 6-бром-2,8-диметиллимидазол [1, 2-а] пиридина (150 мг) и 1,4-диоксана (5 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (339 мг); затем дегазировали смесь азотом в течение 10 минут, дополнительно добавляли комплекс дихлорида [1'1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (27,2 мг) и ацетат калия (197 мг), и перемешивали смесь при 100 °С в течение ночи. После охлаждения полученной смеси до комнатной температуры к ней добавляли ТГФ (15 мл), удаляли твердые вещества фильтрацией и отгоняли из фильтрата летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому

веществу добавляли 6-бром-2-(1-метилпиперидин-4-ил) хиназолин-4-(3 H)-он (183 мг), ацетонитрил (12 ил) и воду (0,5 мл) и перемешивали. Добавляли карбонат калия (155 мг), в течение 20 минут дегазировали аргоном, после чего дополнительно добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (65 мг).

- 5 Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит для удаления твердых веществ. Из полученной смеси при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты и очищали оставшееся твердое вещество с помощью ВЭЖХ (C18, подвижная фаза: 20 мМ водный раствор карбоната аммония/ацетонитрил) с
- 10 получением указанного в заголовке соединения (40 мг).

[0299]

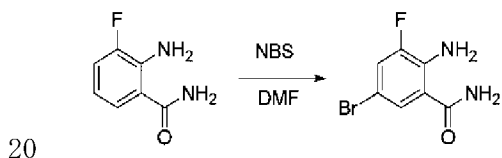
¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 1,97–2,02 (4H, м), 2,11–2,23 (2H, м), 2,34 (3H, с), 2,42 (3H, с), 2,58–2,61 (4H, м), 3,03 (2H, д, J = 11,5 Гц), 7,40 (1H, с), 7,61 (1H, с), 7,72 (1H, д, J = 8,5 Гц), 8,04 (1H, дд, J = 8,6, 22 Гц), 8,35 (1H, д, J = 2,1 Гц), 8,54 (1H, с), МС:

- 15 [M + H]⁺ 388,1.

Рабочий пример 24

8-Фтор-6-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол 6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил) хиназолин 4(3H)-он

(A) 2-Амино-5-бром -3-фторбензамид



К смеси 2-амино-3-фторбензамида (4,0 г) и ДМФА (24 мл) добавляли N-бромсукцинимид (4,9 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водным раствором тиосульфата натрия, затем

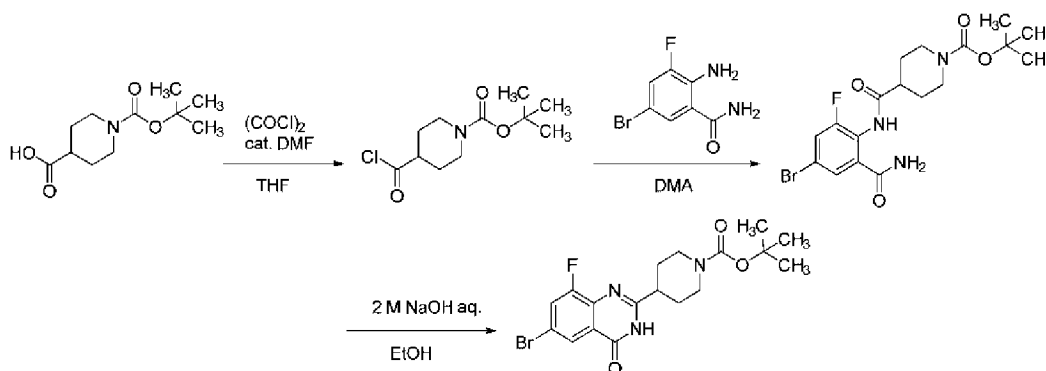
насыщенным солевым раствором, чтобы после этого провести обезвоживание продукта с помощью безводного сульфата натрия и отогнать летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество промывали диизопропиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (4,24 г).

[0300] ^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 6,64 (2H, с), 7,31–7,49 (2H, м), 7,62 (1H, т, $J = 1,7$ Гц), 7,97 (1H, шир с.). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 233. 1.

(В)

трет-бутил

4-(6-бром-8-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-пиперидин-1-карбоксилат



К смеси 1-(трет-бутоксикарбонил) пиперидин-4-карбоновой кислоты (3,54 г), оксалилхлорида (3,38 мл) и ТГФ (30 мл) добавляли ДМФА (9,97 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу и смеси ДМА (30 мл) добавляли 2-амино-5-бром-3-фторбензамид (3,0 г), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, при комнатной температуре добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагировали смесь этилацетатом/ТГФ (2/1). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, проводили обезвоживание над безводным сульфатом магния и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое

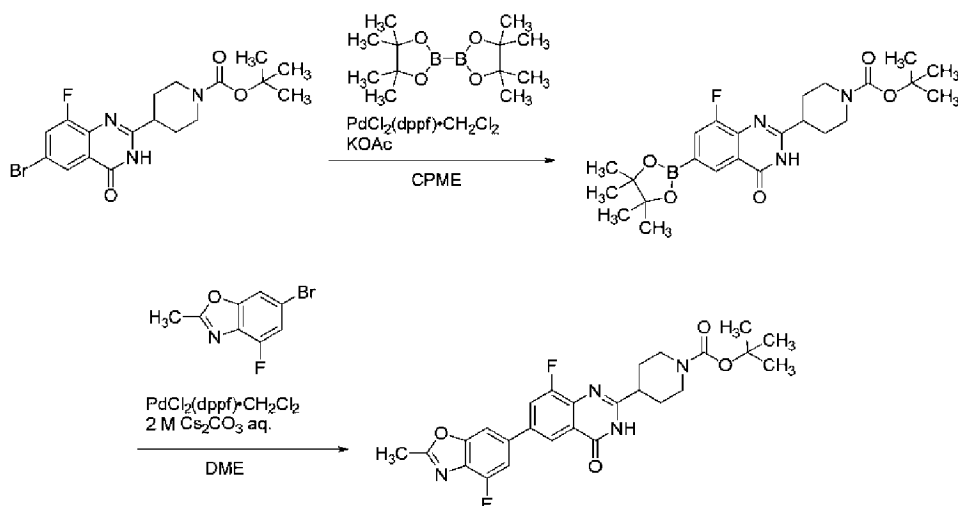
вещество промывали диизопропиловым простым эфиром, к полученному твердому веществу добавляли этанол (60 мл), смесь перемешивали, при комнатной температуре добавляли 2,0 М водный раствор гидроксида натрия (12,9 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа.

- 5 Проводили нейтрализацию путем добавления 2,0 М хлористоводородной кислоты (10 мл), осадок выделяли путем фильтрации и промывали этанолом/водой (1/1, 10 мл) с получением указанного в заголовке соединения (4,80 г).

[0301]

- 10 ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,41 (9H, с), 1,64 (2H, д, J = 9,1 Гц), 1,89 (2H, д, J = 11,7 Гц), 2,68–2,92 (3H, м), 4,05 (2H, д, J = 11,7 Гц), 7,91–8,08 (2H, м), 12,55 (1H, шир. с). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 448. 2.

(С) трет-бутил 4-(8-фторо-6-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил) пиперидин-1-карбоксилат



15

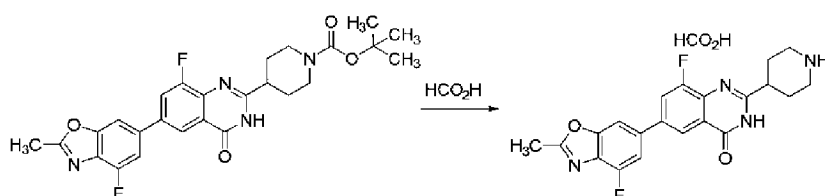
Смесь трет-бутил 4-(6-бром-8-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-пиперидин-1-карбоксилата (800 мг), бис(пинаколато)дибора (572 мг), комплекса дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (77 мг),

ацетата калия (368 мг) и циклопентилметилового простого эфира (5 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130 °С в течение 40 минут. После охлаждения до комнатной температуры добавляли ТГФ, смесь фильтровали через целит для удаления твердых веществ, после чего отгоняли из
 5 фильтрата летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли 6-бром-4-фтор-2-метилбензо[d]оксазол (432 мг), комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (77 мг), 2, 0 М водный раствор карбоната цезия (1,88 мл) и 1,2-диметоксиэтан (18 мл) и смешивали. Затем смесь перемешивали при 130 °С в
 10 течение 30 минут в условиях микроволнового излучения. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат), после чего промывали полученное твердое вещество диизопропиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (690 мг).

[0302]

15 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,43 (9H, с), 1,59–1,76 (2H, м), 1,87–1,97 (2H, м), 2,68 (3H, с), 2,73–2,90 (3H, м), 4,00–4,12 (2H, м), 7,72 (1 H, дд, J = 11, 7, 1,1 Гц), 8,06 (1 H, д, J = 1,1 Гц), 8,14 (1 H, дд, J = 11,9, 2,1 Гц), 8,22 (1 H, д, J = 1,9 Гц), 12,49 (1 H, шир с). МС: [M+H]⁺ 497,3.

(D) 8-Метил-6-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-2- (пиперидин-4-ил)
 20 хиназолин-4-(3 H) -он формиат



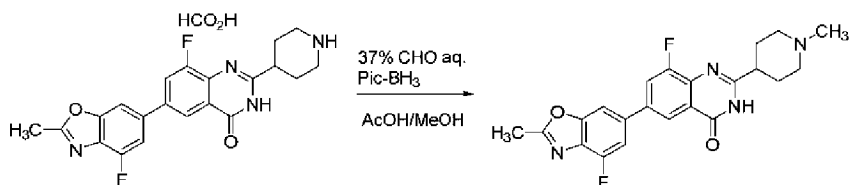
Смесь трет-бутил 4-(8-фтор-6- (4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)
 -4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил) пиперидин-1-карбоксилата (690 мг) и

муравьиной кислоты (3 мл) перемешивали при 70 °С в течение 10 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (615 мг).

5 [0303]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,90–2,09 (4H, м), 2,68 (3H, с), 2,78–2,93 (3H, м), 3,30 (2H, д, J = 12,5 Гц), 7,73 (1 H, дд, J = 11, 5, 1,3 Гц), 8, 06 (1H, д, J = 1,5 Гц), 8, 16 (1H, дд, J = 11,9, 2,1 Гц), 8,23 (1H, д, J = 1,9) Гц), 8,30 (2H, с). МС: [М-НСООН + H]⁺ 397,3

10 (Е) 8-Фтор-6-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4-(3 Н)-он



К смеси 8-метил-6-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-2- (пиперидин-4-ил)хиназолин-4 (3 Н) -он формиата (200 мг), 37% водного раствора формальдегида

15 (0,147 мл), метанола (1,0 мл) и уксусной кислоты (0,5 мл) добавляли комплекс боран-2-пиколина (121 мг); после перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Затем оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат), промывали полученное твердое
20 вещество этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (100 мг).

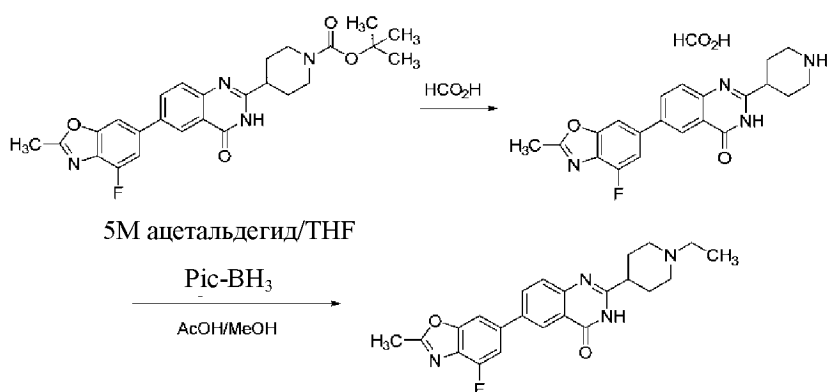
[0304]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,79-1,96 (6H, м), 2,19 (3H, с), 2,54–2,62 (1H, м),

2,67 (3H, c), 2,87 (2H, д, J = 10,6 Гц), 7,72 (1H, дд, J = 11,7, 1,5 Гц), 8,05 (1H, д, J = 1,5 Гц), 8,14 (1H, дд, J = 11,9, 2,1 Гц), 8,21 (1H, д, J = 1,9 Гц), 12,42 (1H, шир. c). МС: $[M+H]^+$ 411,3.

Рабочий пример 25

- 5 2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)хиназолин-4 (3H)-он



Смесь

трет-бутил

- 4-(6-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)пи-
 10 перидин-1-карбоксилата (149 мг) и муравьиной кислоты (2 мл) перемешивали при 70 °С в течение 20 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу, добавляли метанол (1,5 мл) и уксусную кислоту (0,1 мл), перемешивали; дополнительно добавляли комплекс 2-пиколлинборана (50 мг) и 5,0 М раствор ацетальдегида/ТГФ (0,19 мл) и
 15 смесь перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. При пониженном давлении отгоняли летучие компоненты и очищали оставшееся твердое вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат). Полученное твердое вещество промывали этанолом/диизопропиловым простым эфиром (1/1) с получением указанного в
 20 заголовке соединения (17,5 мг).

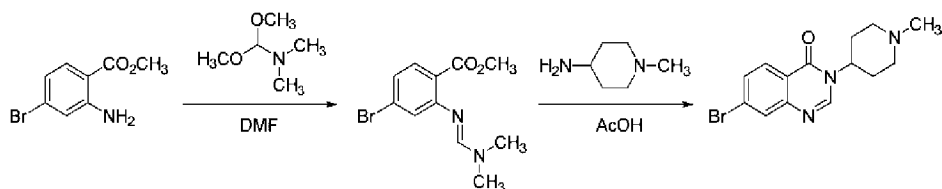
[0305]

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,02 (3H, т, $J = 7,2$ Гц), 1,70–1,99 (6H, м), 2,34 (2H, к, $J = 7,2$ Гц), 2,67 (4H, с), 2,97 (2H, д, $J = 10,2$ Гц), 7,62–7,74 (2H, м), 8,00 (1H, д, $J = 1,5$ Гц), 8,18 (1H, дд, $J = 8,5, 2,5$ Гц), 8,37 (1H, д, $J = 2,3$ Гц), 12,24 (1H, шир. с), МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407, 3.

5 Рабочий пример 26

7-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

(А) 7-бром-3- (1-метилпиперидин-4-ил) хиназолин 4-(3H)-он



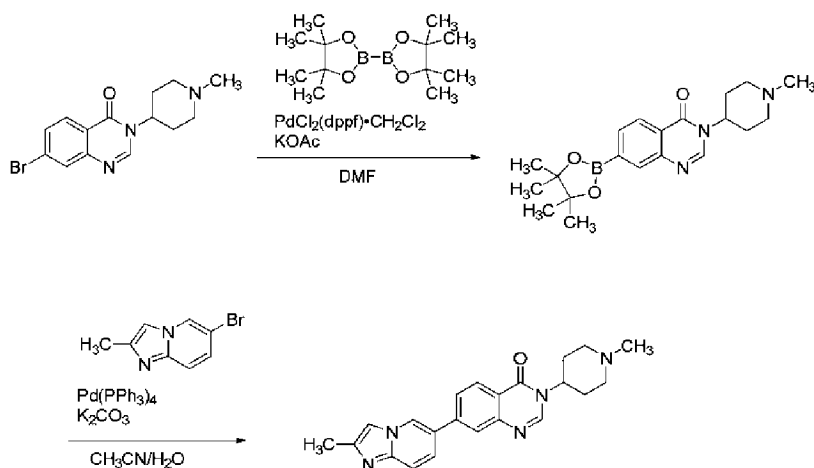
- 10 Смесь 2-амино-4-бромметил бензоата (2,0 г), 1,1-диметокси N, N-диметилметанамина (3,2 мл) и ДМФА (10 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 часов; затем при комнатной температуре добавляли воду и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным
- 15 сульфатом натрия и выпаривали летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли уксусную кислоту (15 мл) и 1-метилпиперидин-4-амин (1,2 г), нагревали смесь до кипения с обратным холодильником в течение 2 часов, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу при охлаждении на
- 20 льду добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагировали смесь 10% метанолом / дихлорметаном. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором и обезвоживали над безводным сульфатом натрия и отгоняли летучие компоненты при пониженном

давлении. Оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г).

[0306]

- 5 ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,76–1,79 (2 H, м), 2,00–2,10 (4H, м), 2,21 (3H, с), 2,89–2,92 (2H, м), 4,51–4,57 (1H, м), 7,71 (1H, дд, $J = 8,5, 1,8$ Гц), 7,89 (1H, д, $J = 1,7$ Гц), 8,07 (1H, д, $J = 8,5$ Гц), 8,51 (1H, с), МС: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 322,2.

(В) 7-(2-метилимидазо [1,2-а] пиридин-6-ил) -3-(1-метилпиперидин-4-ил) хиназолин-4 (3 Н)-он



10

К смеси 7-бром-3-(1-метилпиперидин-4-ил) хиназолин-4-(3 Н)-она (300 мг), бис (пинаколато) диборона (473 мг) и ДМФА (10 мл) добавляли ацетат калия (274 мг) и дегазировали смесь аргоном в течение 15 минут. Кроме того, добавляли комплекс дихлор [1, 1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия и дихлорметана (38 мг), смесь перемешивали при 90°C в течение 3 часов и фильтровали через целит для удаления твердых веществ, после чего фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. К полученному неочищенному продукту добавляли, 6-бром-2-метилимидазол [1,2-а] пиридин (296 мг), ацетонитрил (12 мл) и воду (0,5 мл) и перемешивали.

15

20

Дополнительно добавляли карбонат калия (260 мг) и дегазировали смесь аргоном

в течение 20 минут. К полученной смеси добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (108 мг), и перемешивали смесь при 90°C в течение 16 часов. Смесь фильтровали через целит для удаления твердых веществ, после чего отгоняли летучие компоненты из фильтрата при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (70 mg).

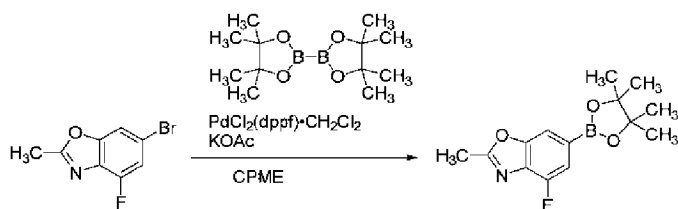
[0307]

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,80–1,84 (2H, м), 2,05–2,15 (4H, м), 2,25 (3H, с), 2,36 (3H, с), 2,94–2,97 (2H, м), 4,54–4,65 (1H, м), 7,55 (1H, д, J = 9,3 Гц), 7,67 (1H, д, J = 9,0 Hz), 7,73 (1H, с), 7,90 (1H, д, J = 8,2 Гц), 7,99 (1H, с), 8,23 (1H, д, J = 8,3 Гц), 8,51 (1H, с), 9,07 (1H, с). MS: [M + H]⁺ 374,2.

Рабочий пример 27

2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-6-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил) хинаямин-4-(3 H)-он

(A) 4-Фтор-2-метил-6-(4, 4, 5, 5-тетраметил-1, 3, 2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензоксазол



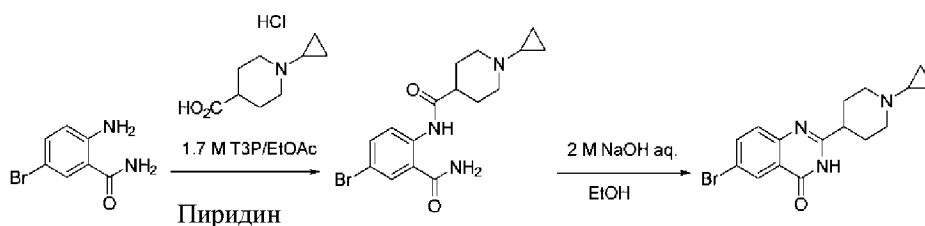
Смесь 6-бром-4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазола (3,00 г), бис(пинаколато)дибора (3,97 г), ацетата калия (2,56 г), комплекса дихлор [1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] палладия и дихлорметана (0,533 г) и циклопентилметилового простого эфира (30 мл) перемешивали при 120°C в течение 3 часов в атмосфере азота, добавляли воду и фильтровали смесь для удаления твердых веществ; после

этого фильтрат экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, обезвоживали над безводным сульфатом магния и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан), промывали полученное твердое вещество этанолом/водой (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (3,60 г).

[0308]

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ : 1,32 (1 H, c), 2,66 (3H, c), 7,36 (1H, d, $J = 10,2$ Гц), 7,72 (1H, c). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 278,0.

10 (В) 6-Бром-2- (1-циклопропилпиперидин-4-ил) хиназолин-4-(3 Н)-он



К смеси 2-амино-5-бромбензамида (1,00 г),

1-циклопропилпиперидин-4-карбоксилата (1,15 г) и пиридина (8 мл) добавляли 1,7 М раствора пропилфосфонового ангидрида/этилацетата (3,56 мл); перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении и добавляли к оставшемуся твердому веществу этилацетат и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия.

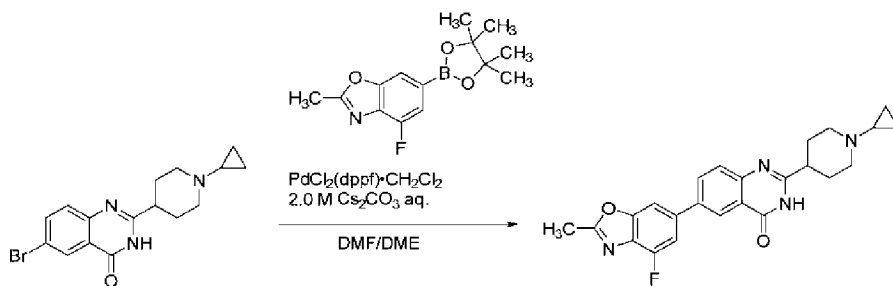
Органический слой отделяли, после чего промывали насыщенным соевым раствором, обезвоживали над безводным сульфатом магния и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли этанол (20 мл) и перемешивали; затем дополнительно добавляли 2,0 М водный раствор гидроксида натрия (4,65 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего нейтрализовали с

использованием 2,0 М хлористоводородной кислоты и фильтровали для выделения осадка с получением указанного в заголовке соединения (1,14 г).

[0309]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 0,20–0,50 (4H, м), 1,59–1,79 (3H, м), 1,80–1,92 (2H, м), 2,20 (2H, т, J = 10,6 Гц), 3,01 (2H, д, J = 11,3) Гц), 7,53 (1H, д, J = 9,1 Гц), 7,90 (1H, дд, J = 8,7, 2,3 Гц), 8,14 (1 H, д, J = 2,3 Гц), 12,32 (1H) , шир. с). МС: [M+H]⁺ 348. 2.

(С) 2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-6-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-хиназолин-4- (3 H) -он



Смесь 6-бром-2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил) -хиназолин-4-(3 H) -она (100 мг), 4-фтор-2-метил-6-(4, 4, 5, 5-тетраметил-1, 3, 2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензоксазола (95 мг), комплекса дихлор [1, 1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] палладия и дихлорметана (12 мг), 2,0 М водного раствора карбоната цезия (0,29 мл), ДМЭ (3 мл) и ДМФА (3 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130°C в течение 90 минут; охлаждали до комнатной температуры, после чего выделяли осадок путем фильтрации и промывали водой. Полученное твердое вещество растворяли в уксусной кислоте/метаноле, фильтровали для удаления твердых веществ через целит и отгоняли летучие компоненты из фильтрата при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество промывали метанолом с получением указанного в заголовке соединения (50 мг).

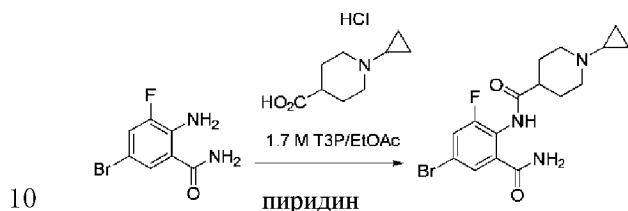
[0310]

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,31 (2H, д, $J = 3,0$ Гц), 0,43 (2H, д, $J = 4,2$ Гц), 1,60–1,89 (5H, м), 2,14–2,31 (2H, м), 2,55–2,73 (4H, м), 3,04 (2H, д, $J = 11,7$ Гц), 7,59–7,74 (2H, м), 7,99 (1H, с), 8,17 (1H, дд, $J = 8,7, 2,3$ Гц), 8,37 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 12,21 (1H, шир. с). МС: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 419,3.

5 Рабочий пример 28

2-(1-Циклопропилпиперидин-4-ил)-8-фтор-6-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)хиназолин-4-(3 Н)-он

(А) N-(4-бром-2-карбамоил-6-фторфенил)-1-циклопропилпиперидин-4-карбоксамид



Смесь 2-амино-5-бром-3-фторбензамида (2,3 г),

1-циклопропилпиперидин-4-карбоновой кислоты гидрохлорида (3,05 г), 1,7 М раствора пропилфосфонового ангидрида/этилацетата (23,2 мл) и пиридина (48 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов; отгоняли

15 летучие компоненты при пониженном давлении, после чего к оставшемуся твердому веществу добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Отделяли органический слой, после чего смесь промывали водой, отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении и промывали оставшееся твердое вещество этилацетатом с получением указанного

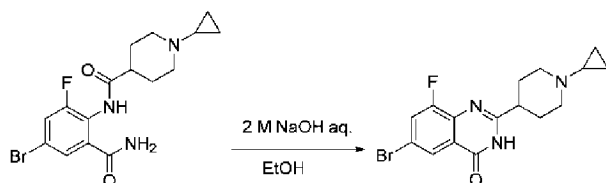
20 в заголовке соединения (1,84 г).

[0311]

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,24–0,32 (2H, м), 0,36–0,44 (2H, м), 1,43–1,63 (3H, м), 1,74 (2H, д, $J = 11,7$ Гц), 2,15 (2H, т, $J = 11,1$ Гц), 2,30–2,42 (1H, м), 2,94 (2H, д, J

= 11,5 Гц), 7,53 (1H, с), 7,57 (1H, шир. с), 7,69 (1H, д, J = 9,4 Гц), 7,88 (1H, шир. с), 9,53 (1H, шир. с). МС: $[M+H]^+$ 384. 2.

(В) 6-бром-2- (1-циклопропилпиперидин-4-ил) -хиназолин-4-(3 Н)-он



5 К

смеси

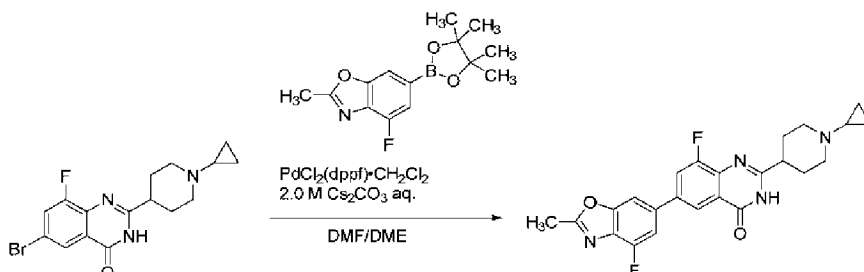
N-(4-бром-2-карбамоил-6-фторфенил)-1-циклопропилпиперидин-4-карбоксиамида (1,84 г) и этанола (20 мл) при комнатной температуре добавляли 2,0 М водный раствор гидроксида натрия (4,79 мл); после перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа смесь нейтрализовали с использованием 1,0 М хлористоводородной кислоты. Выделяли осадок путем фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (1,50 г).

[0312]

МС: $[M+H]^+$ 366,2.

(С)

15 2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-8-фтор-6-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил) хиназолин-4-(3 Н)-он



Смесь 6-бром-2- (1-циклопропилпиперидин-4-ил) -8- фторхиназолин-4 (3Н)-она (100 мг), 4-фтор-2-метил-6-(4, 4, 5, 5-тетраметил-1, 3, 2-диоксaborolan-2-ил)-1,3-бензоксазола (91 мг), комплекса дихлор [1, 1'-бис

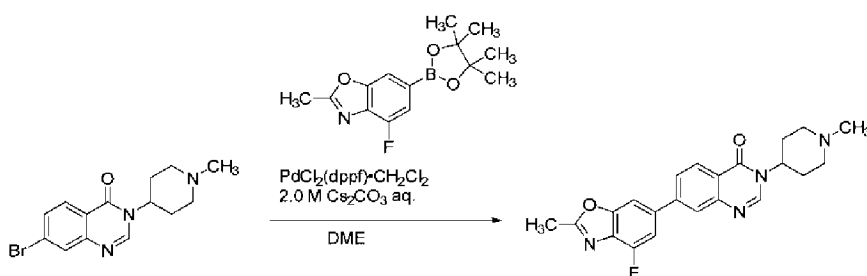
(дифенилфосфино) ферроцен] палладия и дихлорметана (11 мг), 2,0 М водного раствора карбоната цезия (0,27 мл), ДМЭ (3 мл) и ДМФА (3 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130°C в течение 50 минут; охлаждали до комнатной температуры, после чего выделяли осадок путем фильтрации и промывали водой. Полученное твердое вещество растворяли в уксусной кислоте/метаноле, фильтровали для удаления твердых веществ через целит и отгоняли летучие компоненты из фильтрата при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество промывали метанолом с получением указанного в заголовке соединения (50 мг).

10 [0313]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 0,26–0,35 (2H, м), 0,39–0,48 (2H, м), 1,59–1,94 (5H, м), 2,15–2,29 (2H, м), 2,55–2,72 (4H, м), 3,04 (2H, д, J = 11,3 Гц), 7,71 (1H, дд, J = 11,5, 1,3 Гц), 8,04 (1H, д, J = 1,1 Гц), 8,12 (1H, дд, J = 11, 7, 2,3 Гц), 8,20 (1H, д, J = 1,9 Гц), 12,41 (1H, шир. с). МС: [M+H]⁺ 437,3,

15 Рабочий пример 29

7-(4-Фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил) хиназолин-4 (3H)-он



Смесь 7-бром-3-(1-метилпиперидин-4-ил) хиназолин-4 (3 Н)-она (1 50 мг),

20 4-фтор-2-метил-6-(4, 4, 5, 5-тетраметил-1, 3, 2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензоксазола (155 мг), комплекса дихлор [1, 1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] палладия и дихлорметана (19 мг), 2,0 М водного раствора карбоната цезия (0,466 мл) и ДМЭ (4 мл) перемешивали в условиях

микроволнового излучения при 130 °С в течение 50 минут и очищали смесь с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан). Полученное твердое вещество промывали диизопропиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (87 mg).

5 [0314]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,81 (2H, д, J = 11,0 Гц), 2,00–2,17 (4H, м), 2,23 (3H, д, J = 1,1 Гц), 2,68 (3H, д, J = 1,5 Гц), 2,93 (2H, д, J = 9,4 Гц), 4,51–4,66 (1H, м), 7,72–7,79 (1H, м), 7,93–7,99 (1H, м), 8,06 (1H, с), 8,09 (1H, т, J) = 1,5 Гц), 8,22 (1H, дд, J = 8, 3, 1,1 Гц), 8,52 (1H, д, J = 1,5 Гц). МС: [M+H]⁺ 393,3.

10 Рабочий пример 30

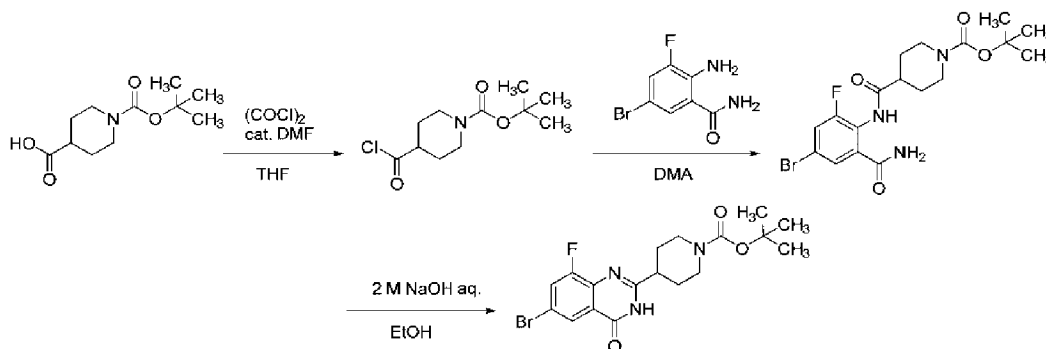
8-фтор-6-(2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-2- (1-метилпиперидин-4-ил)

хиназолин-4 (3 H) -он

(A) трет-бутил

4-

(6-бром-8-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил) пиперидин-1-карбоксилат



15

К смеси 1-(трет-бутилоксикарбонил) пиперидин-4-карбоновой кислоты (3,54 г), оксалилхлорида (3,38 мл) и ТГФ (30 мл) при комнатной температуре добавляли ДМФА (9,97 мкл); после перемешивания в течение 2 часов отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли ДМА (30 мл) и перемешивали; при комнатной температуре дополнительно добавляли, 2-амино-5-бром-3-фторбензамид (3,0 г) и

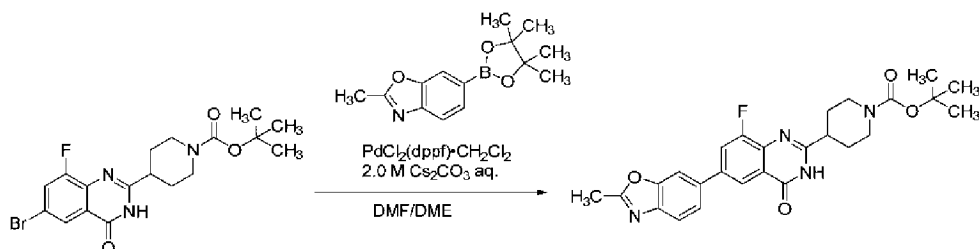
20

перемешивали смесь в течение 1 часа. К полученной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагировали смесь этилацетатом ТГФ. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, обезвоживали над безводным сульфатом магния и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество промывали диизопропиловым простым эфиром, добавляли этанол (60 мл) и перемешивали. Добавляли 2,0 М водный раствор гидроксида натрия (12,9 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Для нейтрализации смеси дополнительно добавляли 2,0 М хлористоводородной кислоты (10 мл) и фильтровали смесь с выделением осадка. Полученное твердое вещество промывали этанолом/водой (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (4,8 г).

[0315]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,41 (9H, с), 1,64 (2H, д, J = 9,1 Гц), 1,89 (2H, д, J = 11,7 Гц), 2,68–2,92 (3H, м), 4,05 (2H, д, J = 11,7 Гц), 7,9 1–8,0 8 (2H, м), 1 2,5 5 (1H, шир. с)

(В) трет-бутил 4- (8-фтор-6- (2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил) -4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил) пиперидин-1-карбоксилат



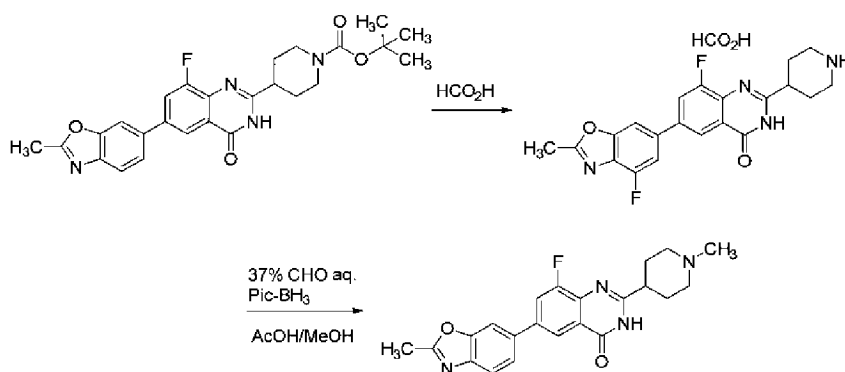
Перемешивали смесь трет-бутил 4-(6-бром-8-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил) пиперидин-1-карбоксилата (400 мг), 2-метил-6- (4, 4, 5, 5-тетраметил-1, 3, 2-диоксаборолан-2-ил) -1,3-бензоксазола (292 мг), комплекса дихлор [1, 1'-бис (дифенилфосфино)

ферроцен] палладия и дихлорметана (38 мг), 2,0 М водного раствора карбоната цезия (0,94 мл), ДМЭ (3 мл) и ДМФА (3 мл) в условиях микроволнового излучения при 130°C в течение 50 минут, после чего добавляли воду и фильтровали смесь с выделением осадка. Полученную смесь растворяли в уксусной кислоте/метаноле и фильтровали через целит для удаления твердых веществ, после чего отгоняли из полученного фильтрата летучие компоненты при пониженном давлении промывали оставшееся твердое вещество этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (122 мг).

[0316]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,43 (9H, с), 1,58–1,79 (2H, м), 1,87–1,99 (2H, м), 2,65 (3H, с), 2,72–2,94 (3H, м), 4,07 (2H, д, J = 11, 3 Гц), 7,76 (2H, с), 8,02–8,29 (3H, м). 12,45 (1H, шир. с). МС: [M+H]⁺ 479,3.

(С) 8-фтор-6-(2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил) хиназолин-4 (3H)-он



Смесь

трет-бутил

4-(8-фтор-6-(2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (120 мг) и муравьиной кислоты (2 мл) перемешивали при 60 °С в течение 10 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли метанол (1,0 мл), уксусную кислоту (0,5 мл) и 37% водного раствора формальдегида (0,081

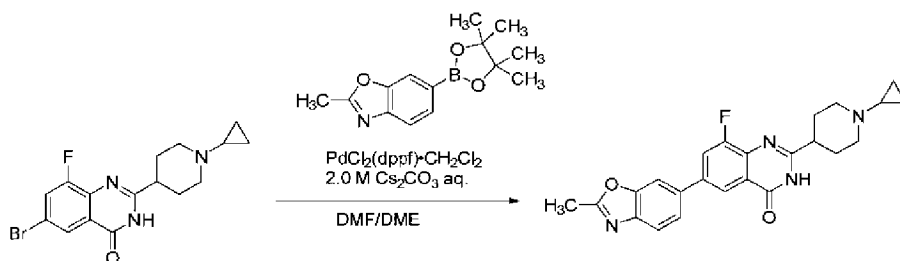
мл) и смешивали. Дополнительно добавляли комплекс бис-пиколин борана (67 мг) и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. При пониженном давлении отгоняли летучие компоненты и очищали оставшееся твердое вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат). Полученное твердое вещество промывали диизопропиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (70 mg).

[0317]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,78–1,97 (6H, м), 2,19 (3H, с), 2,53-2,61 (1H, м), 2,65 (3H, с), 2,87 (2H, д, J = 10,2 Гц), 7,74–7,77 (2H, с) м), 8,06–8,15 (2H, м), 8,19 (1H, д, J = 1,9 Гц), 12,43 (1H, шир. с). МС: [M + H]⁺ 393,3.

Рабочий пример 31

2-(1-Циклопропилпиперидин-4-ил)-8-фтор-6-(2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил) хиназолин-4 (3H)-он



Смесь 6-бром-2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-8-фторхиназолин-4-(3H)-она (200 мг), 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензоксазола (156 мг), комплекса дихлор [1, 1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] палладия и дихлорметана (22 мг), 2,0 М водного раствора карбоната цезия (0,55 мл), ДМЭ (2 мл) и ДМФА (2 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130°C в течение 30 минут; охлаждали до комнатной температуры, после чего добавляли воду (1,5 мл), выделяли осадок путем фильтрации и промывали этанолом/водой (1/1). Полученное твердое

вещество растворяли в уксусной кислоте (1 мл), добавляли активированный уголь (90 мг) и фильтровали твердое вещество для его удаления. Полученный фильтрат экстрагировали уксусной кислотой/метанолом (1/1), и отгоняли летучие компоненты из полученного органического слоя при пониженном давлении.

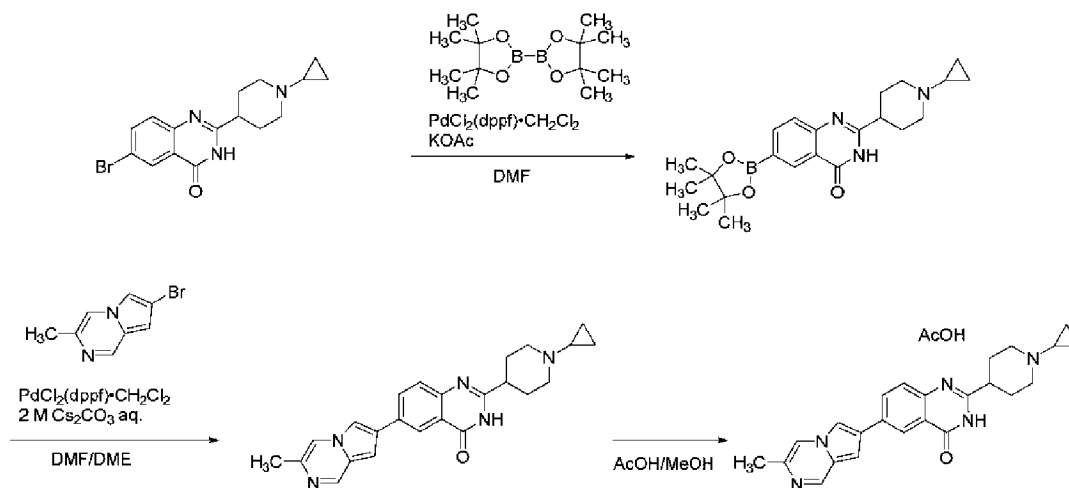
- 5 Оставшееся твердое вещество промывали этанолом с получением указанного в заголовке соединения (144 мг).

[0318]

- ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 0,26–0,36 (2H, м), 0,36–0,48 (2H, м), 1,58–1,97 (5H, м), 2,14–2,30 (2H, м), 2,55–2,76 (4H, м), 3,04 (2H, д, J = 11,0 Гц), 7,75 (2H, с),
10 8,06–8,15 (2H, м), 8,18 (1H, д), J = 1,9 Гц), 12,38 (1H, шир. с). МС: [M + H]⁺ 419,3.

Рабочий пример 32

2-(1-Циклопропилпиперидин-4-ил)-6-(3-метилпирроло[1,2-а]пиазин-7-ил)хиназол
ин-4 (3H)-он ацетат



- 15 Смесь 6-бром-2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-хиназолин-4-(3 H)-она (200 мг), бис(пинаколато)дибора (175 мг), ацетата калия (113 мг), комплекса дихлор [1, 1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] палладия и дихлорметана (23 мг), циклопентилметилового простого эфира (3 мл) и ДМФА (2 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130°C в течение 1 часа. Твердое

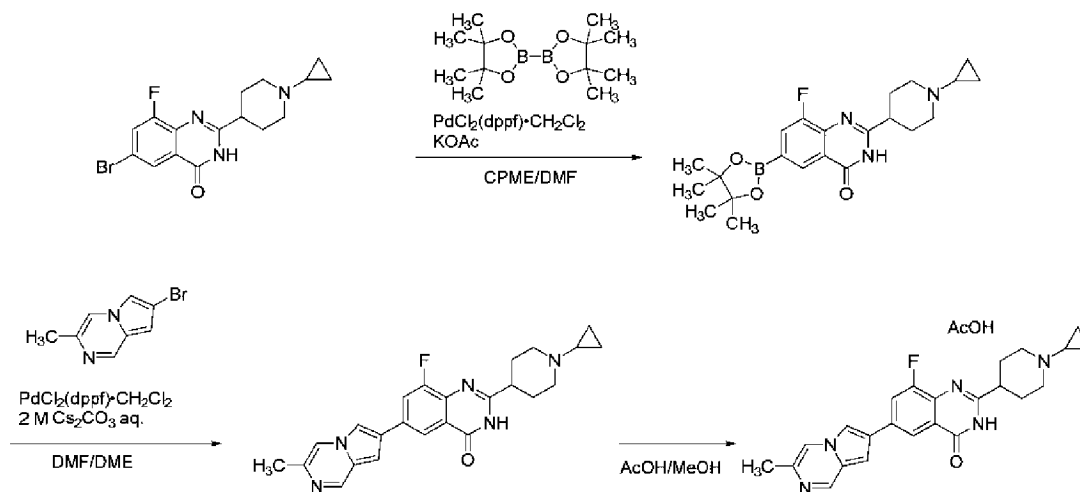
вещество, полученное фильтрованием через целит, промывали этилацетатом, промывочный раствор смешивали с фильтратом и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу, 7-бром-3-метилпирроло [1, 2-а] пиазину (120 мг), добавляли комплекс дихлор [1, 1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] палладия и дихлорметана (23 мг), 2,0 М водного раствора карбоната цезия (0,57 мл), ДМЭ (3 мл) и ДМФА (3 мл) и перемешивали. Смесь перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130°C в течение 50 минут, при комнатной температуре в смесь добавляли воду и фильтровали полученный осадок, чтобы выделить его, после чего растворяли в уксусной кислоте/метаноле. Посредством фильтрации через целит удаляли твердые вещества, отгоняли из фильтрата летучие компоненты при пониженном давлении и промывали оставшееся твердое вещество этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (2 мг)

[0319]

МС: $[M-CH_3COOH + H]^+ 400,4$.

Рабочий пример 33

2-(1-Циклопропилпиперидин-4-ил)-8-фтор-6-(3-метилпирроло[1,2-а] пиазин-7-ил) хиназолин-4 (3H)-он ацетат



Смесь 6-бром-2- (1-циклопропилпиперидин-4-ил)-8-фторхиназолин-4-(3 Н)-она (250 мг), бис(пинаколато)дибора (208 мг), ацетата калия (134 мг), комплекса дихлор [1, 1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] палладия и дихлорметана (28 мг), циклопентилметилового простого эфира (3 мл) и ДМФА (2 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130°C в течение 1 часа. Твердое вещество, полученное фильтрованием через целит, промывали этилацетатом, промывочный раствор смешивали с фильтратом и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу, 7-бром-3-метилпирроло[1,2-а]пиразину (144 мг), добавляли комплекс дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия и дихлорметана (28 мг), 2,0 М водного раствора карбоната цезия (0,68 мл), ДМЭ (3 мл) и ДМФА (3 мл), смешивали, и смесь перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130°C в течение 50 минут. К полученной смеси при комнатной температуре добавляли воду и фильтровали смесь с выделением осадка. Полученное твердое вещество растворяли в уксусной кислоте/метаноле, фильтровали для удаления твердых веществ через целит и отгоняли летучие компоненты из фильтрата при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат). Полученное твердое вещество промывали диизопропиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (21 mg). [0320]

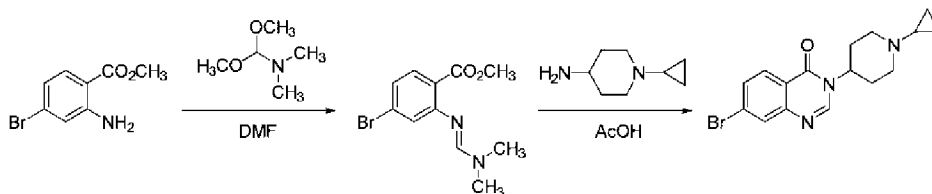
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 0,27–0,35 (2H, м), 0,40–0,47 (2H, м), 1,63 (1H, д, J = 34 Гц), 1,71–1,82 (2H, м), 1,82–1,92 (5H, м), 2,22 (2H, с), 2,32 (3H, с), 2,54–2,68 (1H, м), 3,03 (2H, д, J = 11,3 Гц), 7,29 (1H, с), 8,04 (1H, с), 8,09 (1H), дд, J = 11,7, 1,9 Гц), 8,19 (1H, д, J = 1,5 Гц), 8,28 (1H, с), 8,77 (1H, с). MS: [M-CH₃COOH + H]⁺ 418, 3.

25 Рабочий пример 34

3-(1-Циклопропилпиперидин-4-ил)-7-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил) хиназ

олин-4-(3H)-он

(А) 7-Бром-3-(1-циклопропилпиперидин-4-ил) хиназолин-4-(3H)-он



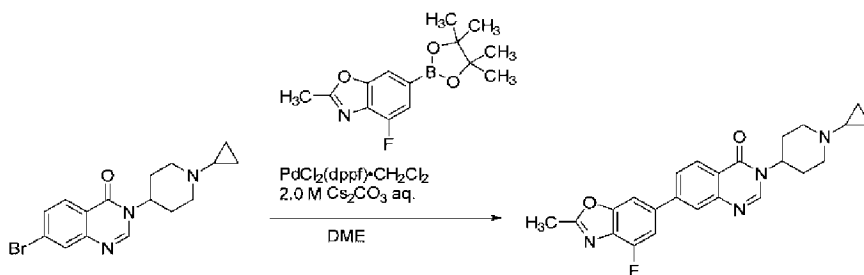
Смесь 2-амино-4-бромметилбензоата (530 мг), 1,1-диметокси N,

- 5 N-диметилметанамина (755 мг) и ДМФА (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов; затем при комнатной температуре добавляли воду и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, обезвоживали над безводным сульфатом магния и выпаривали летучие компоненты при пониженном давлении. К
- 10 оставшемуся твердому веществу добавляли уксусную кислоту (10 мл) и 1-циклопропилпиперидин-4-амин (485 мг), смесь перемешивали при 120°C в течение 1 часа, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан). Полученное твердое вещество промывали
- 15 диизопропиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (360 mg).

[0321]

- ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 0,28–0,35 (2H, м), 0,41–0,49 (2H, м), 1,69 (1H, дт, J = 6,6, 3,1 Гц), 1,78 (2H, д, J = 11, 3 Гц), 1,92–2,07 (2H, м), 2,27–2,39 (2H, м), 3,08 (2H, д, J = 11, 3 Гц), 4,60 (1H, тт, J = 12,2, 3,8 Гц), 7,71 (1H, дд, J = 8, 5, 2,1 Гц), 7,89 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,07 (1H, д, J = 8,3 Гц), 8,49 (1H, с). МС: [M+H]⁺ 348. 2.
- 20

(В) 3-(1-циклопропилпиперидин-4-ил) -7-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил) хиназолин-1 4 (3 H)-он



Смесь (7-бром-3- (1-циклопропилпиперидин-4-ил) хиназолин-4-(3 Н)-она (200 мг), 4-фтор-2-метил-6-(4, 4, 5, 5-тетраметил-1, 3, 2-диоксаборолан-2-ил) -1,3-бензоксазола (191 мг), комплекса дихлор [1, 1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] палладия и дихлорметана (23, 45 мг), 2,0 М водного раствора карбоната цезия (0,574 мл) и ДМЭ (5 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130°C в течение 30 минут; охлаждали до комнатной температуры, после чего выделяли осадок путем фильтрации и промывали водой. Полученное твердое вещество растворяли в уксусной

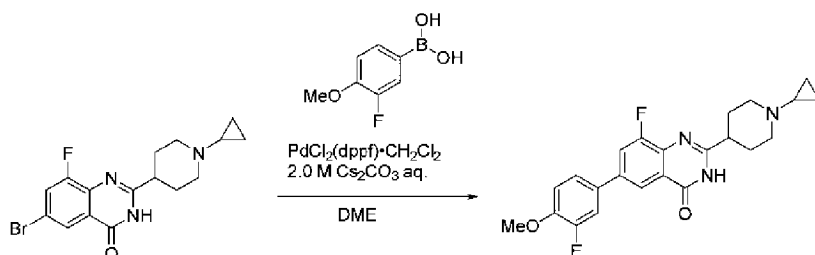
кислоте/метаноле и фильтровали через целит для удаления твердого вещества. Отгоняли из фильтрата летучие компоненты при пониженном давлении и промывали оставшееся твердое вещество этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (123 мг)

[0322]

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 0,29–0,37 (2Н, м), 0,42–0,50 (2Н, м), 1,66–1,75 (1Н, м), 1,81 (2Н, д, J = 10,2 Гц), 1,94–2,11 (2Н, м), 2,30– 2,42 (2Н, м), 2,68 (3Н, с), 3,10 (2Н, д, J = 11,7 Гц), 4,58–4,73 (1Н, м), 7,75 (1Н, дд, J = 11, 5, 1,3 Гц), 7, 95 (1Н, дд, J = 8,3, 1,9 Гц), 8,06 (2Н, дд, J = 11,7, 15 Гц), 8,22 (1Н, д, J = 8,3 Гц), 8,50 (1Н, с). МС: [M + H]⁺ 419,3.

Рабочий пример 35

2-(1-Циклопропилпиперидин-4-ил)-8-фтор-6-(3-фтор-4-метоксифенил) хиназолин-4-(3Н)-он



Смесь 6-бром-2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил) -8-фторхиназолина-4 (3 Н)-она (100 мг), (3-фтор-4-метоксифенил) бороновой кислоты (56 мг), комплекса дихлор [1, 1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] палладия и дихлорметана (11 мг), 2,0 М водного раствора карбоната цезия (0,27 мл) и ДМЭ (4 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130°C в течение 30 минут; охлаждали до комнатной температуры, после чего выделяли осадок путем фильтрации и промывали водой. Полученное твердое вещество растворяли в уксусной кислоте/метаноле, фильтровали для удаления твердых веществ через целит и отгоняли летучие компоненты из фильтрата при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (54 мг).

[0323]

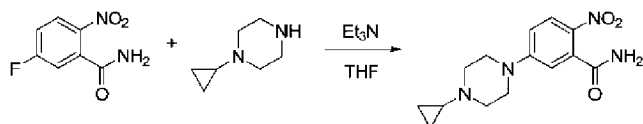
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 0,26–0,34 (2H, м), 0,38–0,46 (2H, м), 1,59–1,93 (5H, м), 2,15–2,29 (2H, м), 2,54–2,67 (1H, м), 3,03 (2H, м) d, J = 11, 3 Гц), 3,90 (3H, с), 7,27 (1H, т, J = 8,9 Гц), 7,57–7,64 (1H, м), 7,72 (1H, дд, J = 13, 2, 2,3 Гц), 8,01 (1H, дд, J = 11, 9, 2,1 Гц), 8,10 (1H, д, J = 1,9 Гц), 12,30 (1H, шир. с). MS: [M + H]⁺ 412,3.

Рабочий пример 36

6-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)-2-(4,6-диметилпиразоло [1,

5-а] пиперазин-2-ил) хиназолин-4 (3H)-он

(А) 5-(4-Циклопропилпиперазин -1-ил)-2-нитробензамид

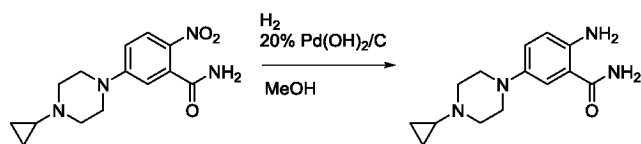


Смесь 5-фтор-2-нитробензамида (2,00 г), 1-циклопропилпиперазина (1,44 г), триэтиламина (5,00 мл) и ТГФ (10 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи; отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении и промывали
 5 оставшееся твердое вещество этилацетатом, после чего полученное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (2,96 г).

[0324]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,31–0,40 (2H, м), 0,41–0,50 (2H, м), 1,59–1,73 (1H, м), 2,56–2,69 (4H, м), 3,36–3,47 (4H, м), 6,85 (1H, д, *J* = 2,6 Гц), 7,00 (1H, дд, *J* = 9,4, 2,6 Гц), 7,51 (1H, с), 7,86 (1H, с), 7,94 (1H, д, *J* = 9,4 Гц). МС: [M+H]⁺ 291,3.

(В) 2-Амино-5-(4-циклопропилпиперадин-1-ил)бензамид



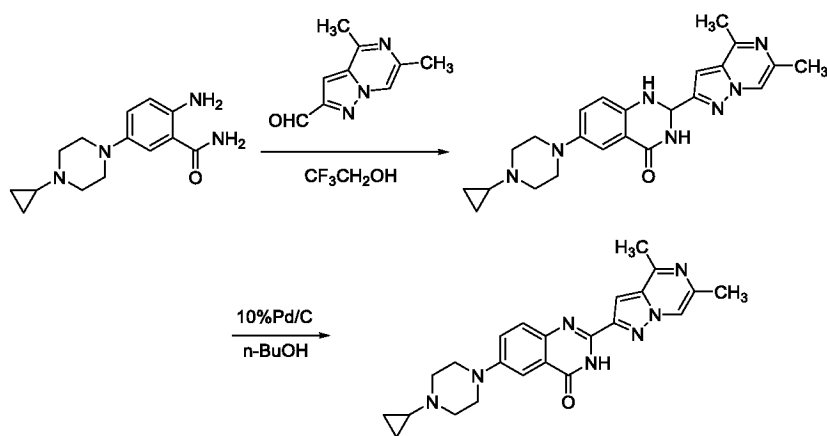
Смесь 5-(4-циклопропилпиперадин-1-ил)-2-нитробензамида (2,96 г), гидроксида
 15 палладия на активированном угле (20% палладия) (300 мг) и метанола (100 мл) перемешивали при нормальном давлении атмосферы водорода при комнатной температуре в течение ночи, после чего катализатор удаляли путем фильтрации. Затем отгоняли из фильтрата летучие компоненты при пониженном давлении и промывали оставшееся твердое вещество диизопропиловым простым эфиром с
 20 получением указанного в заголовке соединения (2,03 г)

[0325]

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ : 0,27–0,36 (2H, м), 0,38–0,47 (2H, м), 1,59–1,69 (1H, м), 2,60–2,73 (4H, м), 2,83–2,99 (4H, м), 6,05 (2H, с), 6,60 (1H, д, $J = 9,1$ Гц), 6,88 (1H, дд, $J = 9,1, 3,0$ Гц), 7,00 (1H, шир. с), 7,04 (1H, д, $J = 3,0$ Гц), 7,72 (1H, шир. с). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 261,3.

5 (С)

6-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)-2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)хиназолин-4(3H)-он



К смеси 2-амино-5-(4-циклопропилпиперадин-1-ил)бензамида (200 мг) и
 10 2,2,2-трифторэтанола (5 мл) при комнатной температуре добавляли
 4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбальдегид (135 мг) и перемешивали
 смесь при 80 °С в течение ночи. Отгоняли летучие компоненты при пониженном
 давлении и добавляли к оставшемуся твердому веществу 1-бутанол (5 мл), после
 чего их смешивали. Затем в смесь дополнительно добавляли
 15 палладий-активированный уголь (10% палладия) (40 мг) и перемешивали при
 130 °С в течение 1 дня. Из полученной смеси удаляли катализатор путем
 фильтрации через целит и отгоняли из фильтрата летучие компоненты при
 пониженном давлении. Затем оставшееся твердое вещество промывали
 этанолом. Полученное твердое вещество перекристаллизовывали из
 20 1-бутанола/этилацетата с получением указанного в заголовке соединения (16,4

мг).

[0326]

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 0,33–0,41 (2H, м), 0,41–0,51 (2H, м), 1,62–1,73 (1H, м), 2,45 (3H, с), 2,67–2,77 (7H, м), 3,19–3,30 (4H, м), 7,44 (1H, д, $J = 2,6$ Гц),
 5 7,53–7,74 (3H, м), 8,49 (1H, с), 12,06 (1H, шир. с). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416,4.

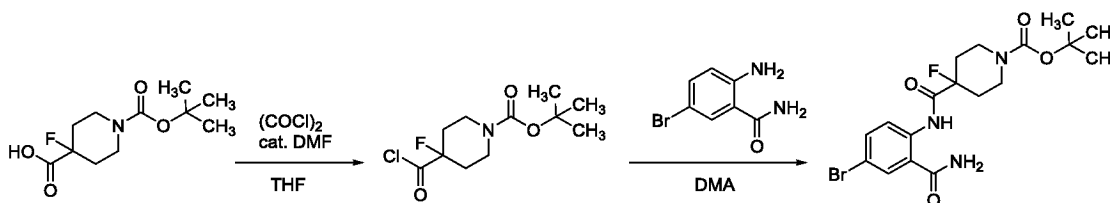
Рабочий пример 37

2-(4-Фтор-1-метилпиперидин-4-ил)-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиназолин-4(3H)-он

(A)

трет-Бутил

10 4-[(4-бром-2-карбамоилфенил)карбамоил]-4-фторпиперидин-1-карбоксилат



К смеси 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпиперидин-4-карбоновой кислоты (2,0 г) и ТГФ (40 мл) добавляли оксалилхлорид (2,1 мл) и ДМФА (0,57 мл), после чего смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После этого
 15 отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли ДМА (25 мл), после чего их смешивали и при комнатной температуре дополнительно добавляли 2-амино-5-бромбензамид (1,56 г). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего к ней дополнительно добавляли этилацетат (50 мл). Осадок
 20 выделяли путем фильтрации, промывали диэтиловым простым эфиром, после чего очищали полученное твердое вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения (2,25 г).

[0327]

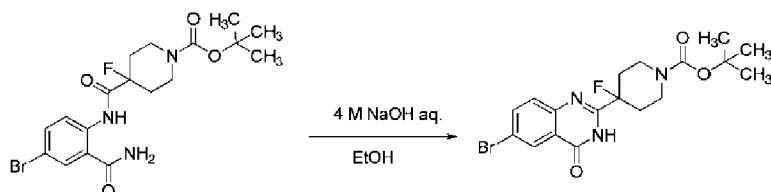
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,42 (9H, с), 1,80–2,09 (4H, м), 2,88–3,13 (2H, м), 3,90–3,99 (2H, м), 7,73 (1H, дд, J = 8,9, 1,8 Гц), 7,89 (1H, с), 8,04 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,43 (1H, с), 8,49 (1H, д, J = 8,9 Гц), 12,49 (1H, д, J = 5,1 Гц). МС: [M+H]⁺ 443. 9.

5

(В)

трет-Бутил

4-(6-бром-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат



К

смеси

трет-бутил

4-((4-бром-2-карбамоилфенил)карбамоил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата

10

(2,25 г) и этанола (40 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям 4,0 М водный раствор гидроксида натрия (3,2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем нейтрализовали с использованием 2,0 М хлористоводородной кислоты, выделяли осадок путем фильтрации и промывали водой. Полученное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г).

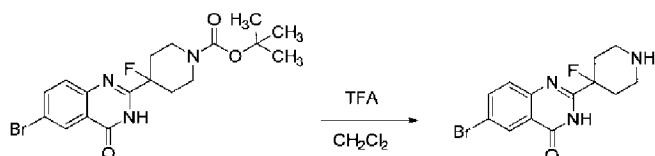
15

[0328]

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,42 (9H, с), 2,05–2,15 (4H, м), 3,05–3,19 (2H, м), 3,92–3,97 (2H, м), 7,61 (1H, д, J = 8,7 Гц), 7,96 (1H, д, J = 8,6 Гц), 8,20 (1H, с), 12,57 (1H, с).

20

(С) 6-Бром-2-(4-фторпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

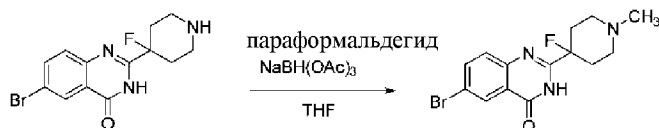


К смеси трет-бутил 4-(6-бром-4-оксо-3, 4-дигидрохиназолин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (1,8 г) и дихлорметана (15 мл) при охлаждении на льду добавляли трифторуксусную кислоту (2,5 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. При пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к оставшемуся твердому веществу добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагировали смесь дихлорметаном. После обезвоживания органического слоя с использованием безводным сульфата натрия, отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г).

10 [0329]

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ : 1,96-2,24 (4H, м), 2,81-2,86 (2H, м), 2,94-3,02 (2H, м), 7,59 (1H, д, $J = 8,6$ Гц), 7,90-7,96 (1H, м), 8,18 (1H, д, $J = 2,0$ Гц). МС: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 3262.

(D) 6-бром-2-(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил) хиначолин-4-(3 Н)-он



15 К смеси 6-бром-2-(4-фторпиперидин-4-ил) хиначолин-4 (3 Н)-она (1,0 г) и ТГФ (20 мл) добавляли параформальдегид (1,38 г); смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, добавляли боргидрид натрия (975 мг) и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. К фильтрату, полученному фильтрованием полученной смеси через целит, добавляли очищающий раствор, в котором отделенные твердые вещества промывали 10% раствором метанола/дихлорметана. Полученный фильтрат промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, после чего обезвоживали с использованием безводного сульфата натрия и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество очищали с

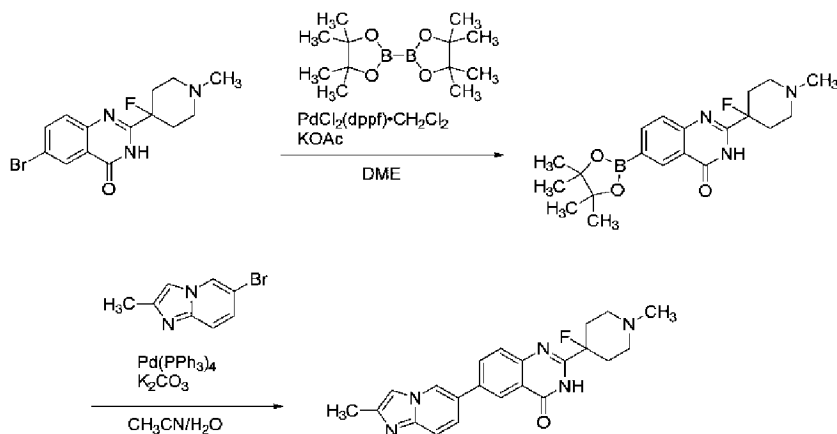
20

помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг).

[0330]

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2,03–2,27 (9H, м), 2,71–2,80 (2H, м), 7,62 (1H, д, $J = 8,6$ Гц), 7,97 (1H, дд, $J = 8, 6, 2, 1$ Гц), 8,20 (1H), д, $J = 1,9$ Гц), 12,47 (1H, шир. с). МС: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 340,1.

(E) 2- (4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)-6-(2-метилимидазол [1, 2-а] пиридин-6-ил) хиназолин-4-(3 H)-он



- 10 К смеси 6-бром-2- (4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил) хиназолин-4-(3 H)-она (200 мг), бис(пинаколато)дибора (299 мг) и ДМФА (8 мл) добавляли ацетат калия (173 мг); дегазировали аргоном в течение 15 минут, после чего добавляли добавку, содержащую дихлор [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] палладий дихлорметан (24,0 мг) и перемешивали смесь при 90 ° С в течение 3 часов. В
- 15 полученную смесь при комнатной температуре добавляли ТГФ (15 мл), после чего удаляли твердое путем фильтрации и отгоняли из фильтрата летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу, 6-бром-2-аметилимидазол [1, 2-а] пиридину (150 мг), добавляли ацетонитрил (10 мл) и воду (0,5 мл) и смешивали, дополнительно добавляли карбонат калия (198
- 20 мг). Полученную смесь дегазировали аргоном в течение 20 минут, после чего

добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (82,2 мг). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры, после чего фильтровали через целит для удаления твердого вещества. Из полученного фильтрата отгоняли летучие компоненты при

5 пониженном давлении, и очищали оставшееся твердое вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (27,0 мг).

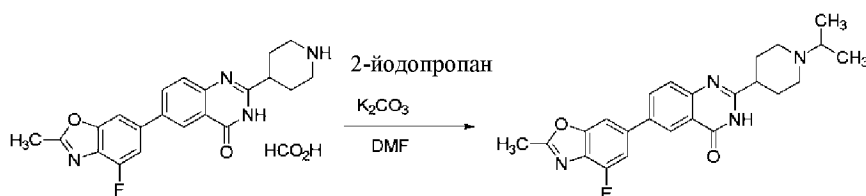
[0331]

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 2,17–2,23 (2H, м), 2,35–2,61 (10H, м), 2,98–3,02 (2H, м),

10 7,56 (1H, д, J = 9,3 Гц), 7,64–7,68 (2H, м), 7,81 (1H, д, J = 8,5 Гц), 8,11–8,16 (1H, д), 8,46 (1H, с), 8,77 (1H, с). MS: [M+H]⁺ 392,2.

Рабочий пример 38

6-(4-Фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-2-(1-изопропилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он



Смесь солей муравьиной кислоты

6-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил) хиназолин-4-(3 Н)-она (150 мг), 2-йодпропана (0,106 мл), карбоната калия (122 мг) и ДМФА (5 мл) перемешивали при 60°С в течение 3 часов, дополнительно добавляли воду (2,5

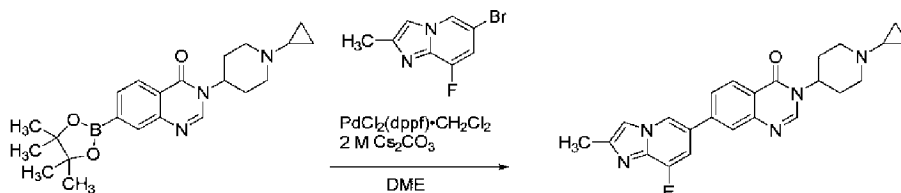
20 мл), перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, после чего фильтровали для выделения осадка. Полученное твердое вещество промывали этанолом/водой (1/1) и диметилсульфоксидом/ этанолом (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (74,5 мг).

[0332]

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 0,99 (6H, д, J = 6,5 Гц), 1,69–1,85 (2H, м), 1,87–1,97 (2H, м), 2,16 (2H, т, J = 10,8 Гц), 2,53–2,60 (1H, м), 2,64–2,77 (4H, м), 2,84–2,95 (2H, м), 7,62–7,73 (2H, м), 7,99 (1H, с), 8,18 (1H, дд, J = 8,4, 2,1 Гц), 8,37 (1H, д, J = 2,1 Гц), 12,20 (1H, шир с). МС: [M + H]⁺ 421, 3.

Рабочий пример 39

3-(1-Циклопропилпиперидин-4-ил)-7(8-фтор-2-метилимидазо[1, 2-а] пиридин-6-ил)хиназолин-4-(3H)-он



Смесь 3-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-7-(4, 4, 5, 5-тетраметил-1, 3, 2-диоксaborolan-2-ил) хиназолин-4 (3H) -она (170 мг), 6-бром-8-фтор-2-метилимидазо [1, 2-а] пиридин (108 мг), дихлор [1, 1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] палладия и дихлорметана (17,6 мг), 2,0 М водного раствора карбоната цезия (0,43 мл) и ДМЭ (4 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130°C в течение 30 минут, затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат и силикагель, метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (27,9 мг).

[0333]

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 0,33 (2H, д, J = 2,4 Гц), 0,46 (2H, д, J = 4,9 Гц), 1,65–1,75 (1H, м), 1,81 (2H, д, J = 11,5 Гц), 1,95–2,11 (2H, м), 2,27–2,42 (5H, м), 3,09 (2H, д, J = 11,1 Гц), 4,55–4,74 (1H, м), 7,68 (1H, д, J = 12,7 Гц), 7,85 (1H, д, J = 2,3 Гц), 7,91 (1H, д, J = 8,3 Гц), 8,02 (1H, с), 8,23 (1H, д, J = 8,3 Гц), 8,50 (1H, с), 8,99 (1H, с). МС: [M + H]⁺ 418,3.

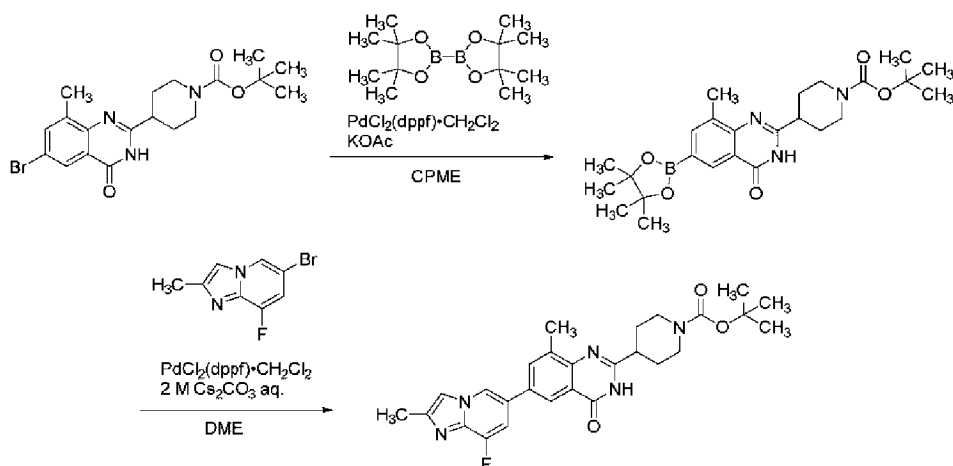
Рабочий пример 40

2-(1-Циклопропилпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,

2-а]пиридин-6-ил)-8-метилхинозаolin-4-(3H)-он

(A) трет-бутил 4-(6-(8-фтор-2-метилимидазо[1, 2-а] пиридин-6-ил)

5 -8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохинозаolin-2-ил) пиперидин-1-карбоксилат



Смесь трет-бутил 4- (6-бром-8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохинозаolin-2-ил)

пиперидин-1-карбоксилата (629 мг), бис(пинаколато)дибора (416 мг), комплекса

дихлорида [1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] палладия (II) и дихлорметана

10 (61 мг), ацетата калия (292 мг) и циклопропилметилового простого эфира (5 мл)

перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130°C в течение 30

минут; охлаждали до комнатной температуры, после чего дополнительно

добавляли ТГФ, фильтровали смесь через целит для удаления твердых веществ

и отгоняли из фильтрата летучие компоненты при пониженном давлении с

15 получением неочищенного продукта (1,02 г). К полученному неочищенному

продукту (699 мг) добавляли 2,0 М водный раствор карбоната цезия (1,49 мл),

комплекс дихлор [1, 1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия и

дихлорметана (61 мг) и ДМЭ (10 мл), и нагревали смесь с обратным

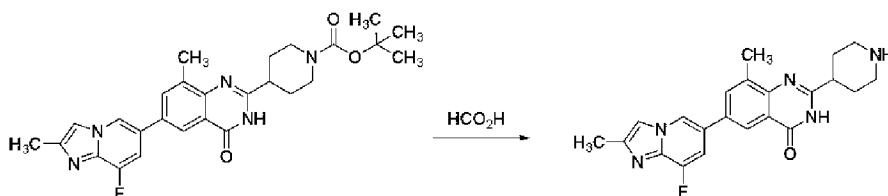
холодильником в течение 8 часов в атмосфере азота. К смеси при комнатной

температуре добавляли воду, этилацетат и ТГФ, и после фильтрации для удаления нерастворимых веществ полученный фильтрат экстрагировали этилацетатом. Отделяли органический слой, очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат) и промывали полученное твердое
 5 вещество диизопропиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (632 мг).

[0334]

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,43 (9H, с), 1,64–1,79 (2H, м), 1,93 (2H, д, $J = 10,6$ Гц), 2,38 (3H, с), 2,59 (3H, с), 2,71–2,99 (3H, м)), 3,99–4,13 (2H, м), 7,59 (1H, д, $J = 12,6$ Гц), 7,84 (1H, д, $J = 2,8$ Гц), 8,04 (1H, с), 8,22 (1H, с), 8,91 (1H, с), 12,26 (1H, с). МС: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 492,4.

(В) 6-(8-Фтор-2-метилимидазо [1, 2-а] пиридин-6-ил) -8-метил-2- (пиперидин-4-ил) хиназолин-4-(3 Н)-он



Смесь трет-бутил 4-(6-(8-фтор-2-метилимидазо [1, 2-а] пиридин-6-ил)-8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (632 мг) и муравьиной кислоты (5 мл) перемешивали при 70 °С в течение 20 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (432 мг).

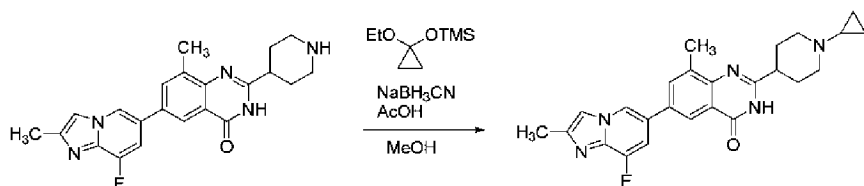
[0335]

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,64–1,79 (2H, м), 1,80–1,91 (2H, м), 2,38 (3H, с),

2,52–2,64 (5H, м), 2,64–2,77 (1H, м), 3,05 (2H, м) д, J = 12,1 Гц), 7,59 (1H, д, J = 12,6 Гц), 7,84 (1H, д, J = 2,6 Гц), 8,04 (1H, с), 8,21 (1H, с), 8,90 (1H, с). МС: [M+H]⁺ 392,3.

(С) 2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо [1,

5 2-а]пиридин-6-ил) -8-метилхиназолин-4-(3 Н)-он



К смеси 6-(8-фтор-2-метилимидазо [1, 2-а] пиридин-6-ил) -8-метил-2-(пиперидин-4-ил) хиназолин-4-(3 Н)-она (200 мг), ((1-этоксциклопропил)окси) (триметил) силана (514 мл), уксусной кислоты (0,29 мл) и метанола (4 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (128 мг) и перемешивали смесь при 60°C в течение 5 часов. После фильтрования для выделения осадка и промывания метанолом, полученное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан). Затем полученное твердое вещество промывали раствором из смеси этанола/воды (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (21 мг).

[0336]

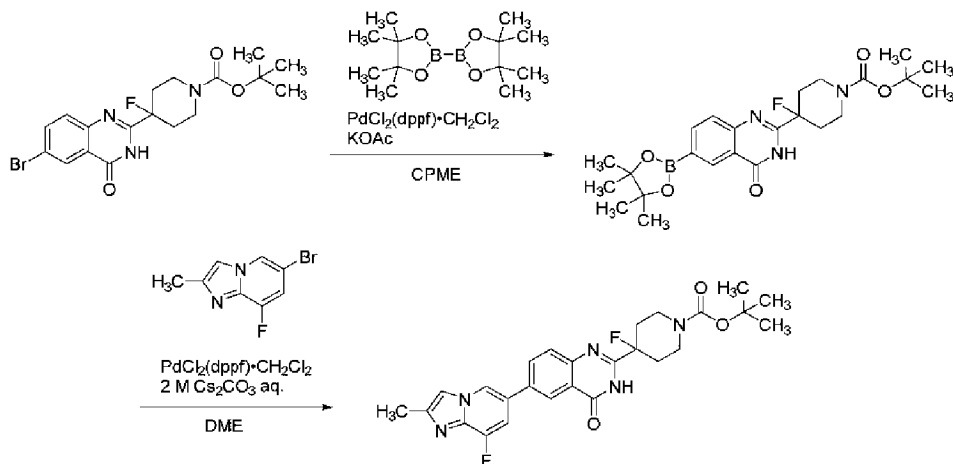
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 0,31 (2H, шир. с), 0,43 (2H, д, J = 5,0 Гц), 1,64 (1 H, д, J = 35 Гц), 1,70–1,84 (2H, м), 1,85–1,94 (2H) , м), 2,23 (2H, т, J = 1 0,7 Гц), 2,38 (3H, с), 2,58 (4H, с), 3,04 (2H, д, J = 11,6 Гц), 7,59 (1 H, д, J = 12,6 Гц), 7,84 (1H, д, J = 2,2 Гц), 8,03 (1H, с), 8,21 (1H, с), 8,90 (1H, с), 12,20 (1H, с). МС: [M + H]⁺ 432,3.

Рабочий пример 85

2-(4-Фтор-1-циклопропилпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо [1, 2-а]

пиридин-6-ил)хиназолин-4-(3Н)-он

(А) трет-бутил 4-фтор-4-(6-(8-фтор-2-метилимидазол [1, 2-а] пиридин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил) пиперидин-1-карбоксилат



- 5 Смесь трет-бутил 4-(6-бром-4-оксо-3, 4-дигидрохиназолин-2-ил) -4-фторпиперидин-1-карбоксилата (2,77 г), бис(пинаколато)дибора (1,82 г), ацетата калия (1,28 г), комплекса дихлорида [1, 1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (0,265 г) и циклопентилметилового простого эфира (50 мл) перемешивали в атмосфере
- 10 азота при 120°C в течение ночи и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Dio I, этилацетат) с получением неочищенного продукта (4,28 г). К полученному неочищенному продукту (3,08 г) добавляли 6-бром-8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин (1,79 г), комплекс дихлор
- 15 водного раствора карбоната цезия (6,5 мл) и ДМЭ (60 мл), смесь перемешивали, после чего нагревали с обратным холодильником в течение 4,5 часа в атмосфере азота. К полученной смеси при комнатной температуре добавляли воду, этилацетат и ТГФ, и фильтровали смесь для удаления нерастворимых веществ. Полученный фильтрат экстрагировали этилацетатом, отделяли органический
- 20 слой, очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH,

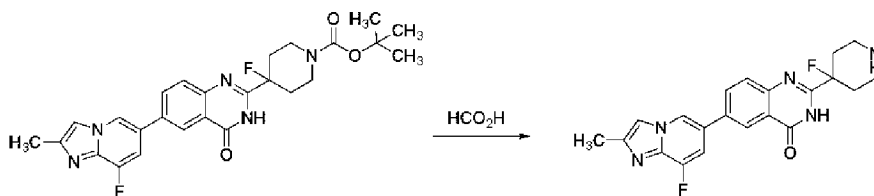
метанол/этилацетат) и промывали полученное твердое вещество этанолом/водой (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (2,59 г).

[0337]

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,44 (9H, с), 2,04–2,26 (4H, м), 2,38 (3H, м), 3,12 (2H, шир. с), 3,98 (2H, д, J = 12,2 Гц), 7,64 (1H, д, J = 12,5 Гц), 7,78 (1H, д, J = 8,6 Гц), 7,85 (1H, шир. с), 8,19 (1H, д, J = 8,6 Гц), 8,43 (1H, с), 8,97 (1H, с), 12,49 (1H, шир. с).

МС: [M+H]⁺ 496,3,

(В) 6-(8-Фтор-2-метилимидазо [1, 2-а] пиридин-6-ил)-2- (4-фторпиперидин-4-ил)хиназолин-4 (3 Н)-он



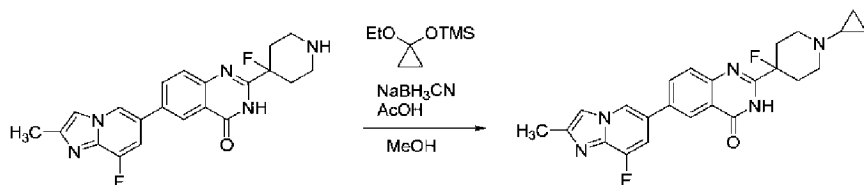
Смесь трет-бутил 4-фтор-4-(6-(8-хлор-2-метилимидазо [1, 2-а] пиридин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,25 г) и муравьиной кислоты (12 мл) перемешивали при 70 °С в течение 20 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) и перекристаллизовывали полученное твердое вещество из этилацетата с получением указанного в заголовке соединения (820 мг).

[0338]

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,93–2,26 (4H, м), 2,38 (3H, с), 2,74–2,86 (2H, м), 2,89–2,99 (2H, м), 7,63 (1H, д, J = 12,7 Гц), 7,76 (1H, д, J = 8,7 Гц), 7,85 (1H, шир. с), 8,17 (1H, д, J = 8,6 Гц), 8,42 (1H, с), 8,96 (1H, с). МС: [M + H]⁺ 396,3.

(С) 2-(4-Фтор-1-циклопропилпиперидин-4-ил) -6-(8-фтор-2-метилимидазо [1, 2-а]

пиридин-6-ил) хиназолин-4-(3Н)-он



Смесь 6-(8-фтор-2-метилимидазо [1, 2-а] пиридин-6-ил)-2-(4-фторпиперидин-4-ил) хиназолин-4 (3Н)-она (820 мг),

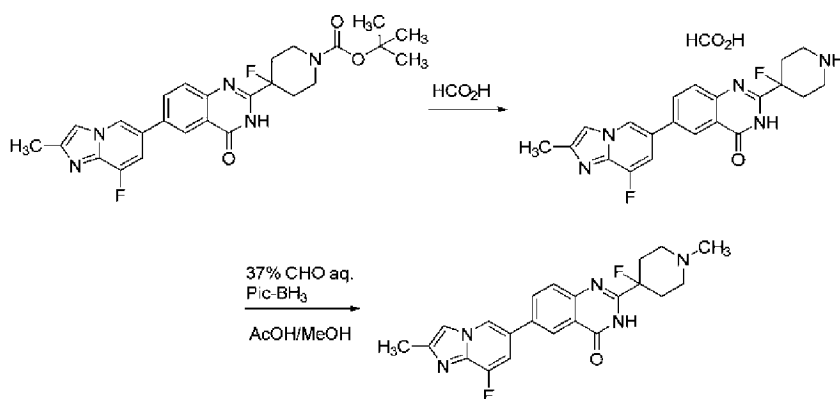
5 ((1-этоксциклопропил)окси)(триметил) силана (2,09 мл), цианоборгидрида натрия (530 мг), уксусной кислоты (1,2 мл) и метанола (20 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Дополнительно добавляли при комнатной температуре ТГФ (50 мл) и водный раствор гидрокарбоната натрия, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым
10 раствором, обезвоживали над безводным сульфатом магния и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат). Полученное твердое вещество промывали этанолом/водой (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (497 мг).

15 [0339]

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 0,34 (2H, шир. с), 0,45 (2H, д, J = 5,7 Гц), 1,72 (1H, шир. с), 2,04–2,28 (4H, м), 2,38 (3H, с), 2,45–2,57 (2H, м), 2,93 (2H, д, J = 11,2 Гц), 7,63 (1H, д, J = 12,5 Гц), 7,75 (1 H, д, J = 8,4 Гц), 7,85 (1H, шир. с), 8,18 (1H, д, J = 8,8 Гц), 8,41 (1H, с), 8,95 (1H, с), 12,40 (1H, шир. с). МС: [M+H]⁺ 436,3.

20 Рабочий пример 86

2-(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил) -6-(8-фтор 2-метилимидазо [1, 2-а] пиридин-6-ил)хиназолин-4 (3Н)-он



Смесь трет-бутил 4-фтор-4-(6-(8-фтор-2-метилимидазо [1, 2-а] пиридин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,2 г) и муравьиной кислоты (6 мл) перемешивали при 60 °С в течение 10 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли метанол (10 мл), уксусную кислоту (2 мл) и 37% водный раствор формальдегида (0,79 мл) и смешивали. Дополнительно добавляли комплекс боран-2-пиколина (648 мг), и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. При пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к оставшемуся твердому веществу для его растворения добавляли ТГФ, этилацетат и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Водный слой экстрагировали смесью раствора ТГФ и этилового уксуса. Полученный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, обезвоживали над безводным сульфатом магния и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) и промывали полученное твердое вещество диизопропиловым простым эфиром и этанолом/водой (4/1) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг).

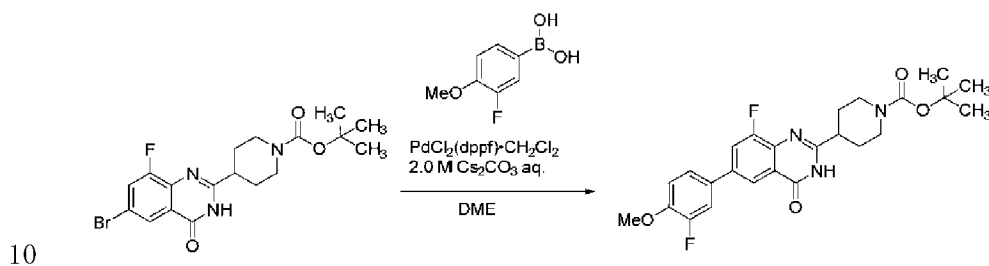
[0340]

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,06–2,17 (2H, м), 2,18–2,34 (7H, м), 2,38 (3H, с), 2,71–2,80 (2H, м), 7,63 (1H, д, $J = 12,6$ Гц), 7,77 (1H), д, $J = 8,4$ Гц), 7,85 (1H, д, $J = 1,5$ Гц), 8,18 (1H, д, $J = 8,4$ Гц), 8,42 (1H, с), 8,96 (1H, с), 12,41 (1H), шир. с). МС: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 410,3.

5 Рабочий пример 87

8-Фтор-6-(3-фтор-4-метоксифенил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил) хиназолин-4-(3H)-о
н

(А) трет-бутил 4-(8-фтор-6-(3-фтор-4-метоксифенил)
-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил) пиперидин-1-карбоксилат

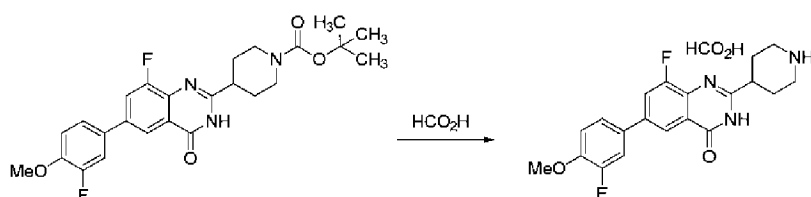


Смесь трет-бутил 4-(6-бром-8-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)
пиперидин-1-карбоксилата (1,5 г), (3-фтор-4-метоксифенил) бороновой кислоты
(718 мг), комплекса дихлор [1,1'-бис (дифенилфосфино)ферроцен] радия и
дихлорметана (144 мг), 2,0 М водного раствора карбоната цезия (3,52 мл) и ДМЭ
15 (15 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130°C в течение
30 минут. Дополнительно при комнатной температуре добавляли этилацетат, ТГФ
и воду, смешивали, после чего твердые вещества удаляли фильтрацией через
целит. Органический слой полученного фильтрата отделяли, промывали
насыщенным солевым раствором и обезвоживали безводным сульфатом магния.
20 Отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении и промывали
оставшееся твердое вещество метанолом с получением указанного в заголовке
соединения (1,5 г).

[0341]

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ : 1,42 (9H, с), 1,61–1,77 (2H, м), 1,87–1,97 (2H, м), 2,81 (3H, т, $J = 11,5$ Гц), 3,90 (3H, с), 4,06 (2H, д, $J = 11,9$ Гц), 7,28 (1 H, т, $J = 8,8$ Гц), 7,62 (1 H, д, $J = 8,6$ Гц), 7,73 (1 H, д, $J = 13,0$ Гц), 8,04 (1H, д, $J = 11,9$ Гц), 8,11 (1H, с), 12,41 (1H, шир. с). МС: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 472,3.

- 5 (В) 8-фтор-6-(3-фтор-4-метоксифенил)-2-(пиперидин-4-ил) хиназолин-4-(3 Н)-он
ацетат



Смесь

трет-бутил

4-(8-фтор-6-(3-фтор-4-метоксифенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)пиперид

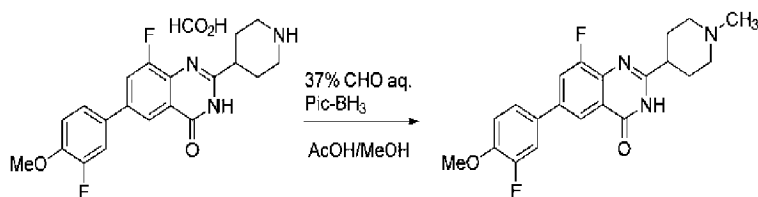
- 10 ин-1-карбоксилата (1,5 г) и муравьиной кислоты (6 мл) перемешивали при 70 °С в течение 20 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество растворяли в уксусной кислоте и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат). Полученное твердое вещество промывали этилацетатом с
- 15 получением указанного в заголовке соединения (1,28 г).

[0342]

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ : 1,68–1,81 (2H, м), 1,85–1,90 (7H, м), 2,54–2,65 (2H, м), 2,69–2,78 (1 H, м), 3,09 (2H, д, $J = 12,2$ Гц), 3,90 (3H, с), 7,28 (1 H, т, $J = 8,9$ Гц), 7,62 (1H, д, $J = 8,9$ Гц), 7,72 (1H, д, $J = 14,4$ Гц), 8,03 (1H, д, $J = 12,0$ Гц), 8,11 (1H, с).

- 20 МС: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 372,3.

(С) 8-фтор-6-(3-фтор-4-метоксифенил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4 (3 Н)-он



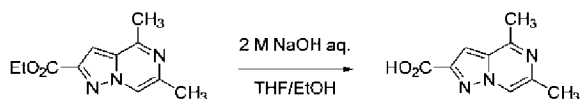
К смеси 8-фтор-6-(3-фтор-4-метоксифенил)-2-(пиперидин-4-ил) хиназолин-4-(3 Н)-он ацетата (1,15 г), метанола (20 мл), уксусной кислоты (2 мл) и 37% водного раствора формальдегида (0,67 мл) добавляли комплекс боран-2-пиколина (428 мг), смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) и промывали полученное твердое вещество этанолом/водой (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (510 мг).

10 [0343]

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : : 1,75-1,98 (6H, м), 2,19 (3H, с), 2,52-2,61 (1H, м), 2,87 (2H, д, $J = 10,5$ Гц), 3,90 (3H, с), 7,28 (1H, т), $J = 8,7$ Гц), 7,62 (1H, д, $J = 8,7$ Гц), 7,72 (1H, д, $J = 13,0$ Hz), 8,03 (1H, д, $J = 12,0$ Гц), 8,11 (1H, с), 12,36 (1H, шир. с).
МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 386,2,

15 Рабочий пример 85

2-(4, 6-диметилпиразоло [1, 5-а] пиазин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил) хиназолин-4 (3 Н)-он сукцинат
(А) 4, 6-Диметилпиразоло [1, 5-а] пиазин-2-карбоновая кислота



20 К смеси этил 4,6-диметилпиразоло [1, 5-а] пиазин-2-карбоксилата (29,69) с этанолом (150 мл) и ТГФ (300 мл) добавляли 2,0 М водный раствор гидроксида натрия (135 мл); после перемешивания при комнатной температуре в течение 3

часов для нейтрализации при комнатной температуре добавляли воду (300 мл) и 2,0 М хлористоводородную кислоту (135 мл). Полученную смесь перемешивали при охлаждении на льду в течение 1 часа, после чего твердое вещество, полученное путем фильтрации, промывали водой (100 мл) с получением

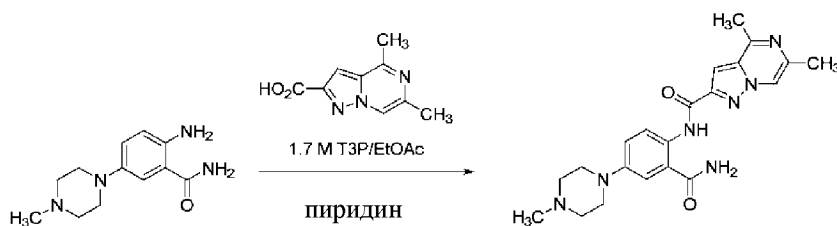
5 указанного в заголовке соединения (23,6 г).

[0344]

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ : 2,37–2,45 (3H, м), 2,65–2,74 (3H, м), 7,35–7,46 (1H, м), 8,51 (1H, д, $J = 0,8$ Гц), 13,25 (1H, шир. с). МС: $[\text{M} + \text{H}] + 191,9$

(В) N- (2-карбамоил-4-(4-метилпиперазин-1-ил) фенил) -4,6-диметилпиразоло [1, 5-а] пиразин-2-карбоксамид

10



Смесь 4, 6-диметилпиразоло [1, 5-а] пиразин-2-карбоновой кислоты (10,0 г), 1,7 М раствора пропилфосфонового ангидрида/этилацетата (46,1 мл) и пиридина (200 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре; дополнительно

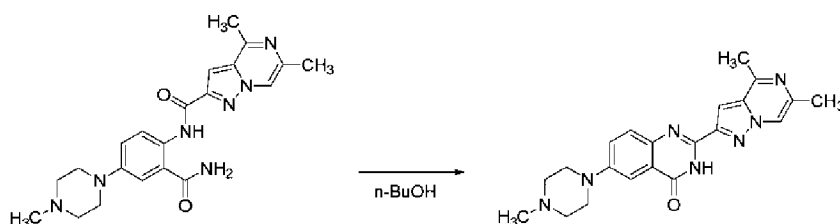
15 добавляли смесь 2-амино-5-(4-метилпиперидин-1-ил) бензамида (14,7 г) и пиридина (100 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. После того как при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к оставшемуся твердому веществу добавляли воду (300 мл) и 10% водный раствор карбоната калия (300 мл) и перемешивали смесь при комнатной

20 температуре в течение 1 часа. Твердое вещество, полученное путем фильтрации, промывали водой (300 мл), этилацетатом (100 мл) и диизопропиловым простым эфиром (100 мл) с получением указанного в заголовке соединения (20,0 г).

[0345]

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2,16–2,29 (3 H, м), 2,41–2,49 (7H, м), 2,72 (3H, с), 3,18 (4H, д, $J = 4,9$ Гц), 7,16 (1 H, дд, $J = 9,1, 2,3$ Гц), 7,31 (1H, д, $J = 2,6$ Гц), 7,43 (1H, с), 7,64 (1H, шир. с), 8,29 (1H, шир. с), 8,47–8,61 (2H, м), 12,48 (1H, шир. с). МС: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 408,1.

- 5 (С) 2-(4,6-диметилпиразоло [1, 5-а] пиразин-2-ил) -6-(4-метилпиперазин-1-ил) хиназолин-4 (3 H)-он

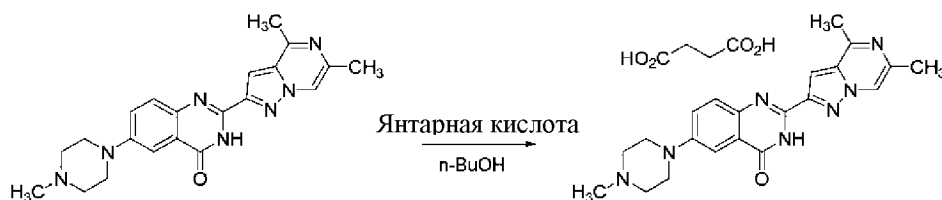


- Смесь N-(2-карбамоил-4-(4-метилпиперазин-1-ил) фенил)-4,6-диметилпиразоло [1, 5-а] пиразин-2-карбоксамида (35,5 г) и 1-бутанола (1065 мл) перемешивали при 120°C в течение ночи, отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении, после чего оставшееся твердое вещество промывали диизопропиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (31,2 г).

[0346]

- ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2,24 (3H, с), 2,40–2,49 (7H, м), 2,65–2,77 (3H, м), 3,21–3,31 (4H, м), 7,45 (1 H, д, $J = 2,3$ Гц), 7,51–7,69 (3H, м), 8,49 (1 H, с), 12,06 (1H, шир. с). МС: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 390,1

- (D) 2- (4,6-диметилпиразоло [1, 5-а] пиразин-2-ил) -6-(4-метилпиперазин-1-ил) хиназолин-4 (3H)-он сукцинат



- 20 К смеси при 100°C добавляли 2-(4,6-диметилпиразоло

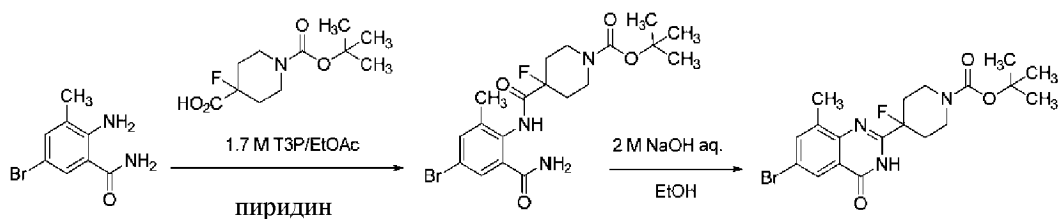
[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил) хиназолин-4-(3 Н)-он (40 г), 1-бутанол (100 мл), янтарную кислоту (12,6 г), перемешивали смесь при той же температуре в течение 1 часа, а затем перемешивали фильтрат, полученный путем фильтрации, с промывным раствором, полученным посредством промывания отделенных твердых веществ 1-бутанолом (100 мл). Полученный фильтрат перемешивали при 100°C в течение 30 минут, после чего его охлаждали до комнатной температуры и добавляли диизопропиловый простой эфир (200 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, твердое вещество, полученное путем фильтрации, промывали диизопропиловым простым эфиром с получением твердого вещества (45,2 г). Перемешивали смесь полученного твердого вещества (45,2 г) и этилацетата (900 мл) при 60°C в течение 1 часа и при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего твердое вещество, полученное путем фильтрации, промывали этилацетатом (200 мл) и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (44,0 г).

[0347]

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 2,28 (3H, c), 2,38–2,42 (5H, м), 2,46 (3H, c), 2,52–2,58 (3H, м), 2,54 (3H, д, J = 4,5 Гц), 2,73 (3H, c), 3,26–3,34 (4H, м), 7,46 (1H, д, J = 2,3 Гц), 7,55–7,68 (3H, м), 8,50 (1H, c), 12,07 (2H, шир. c). MS: [M + H]⁺ 386,2

Рабочий пример 89

6-(8-Фтор-2-метилимидазо [1, 2-а] пиридин-6-ил) -2-(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил) -8-метилхиназолин-4-(3 Н)-он
(А) трет-бутил 4- (6-бром-8-метил-4-оксо-3, 4-дигидрохиназолин-2-ил) -4-фторпиперидин-1-карбоксилат

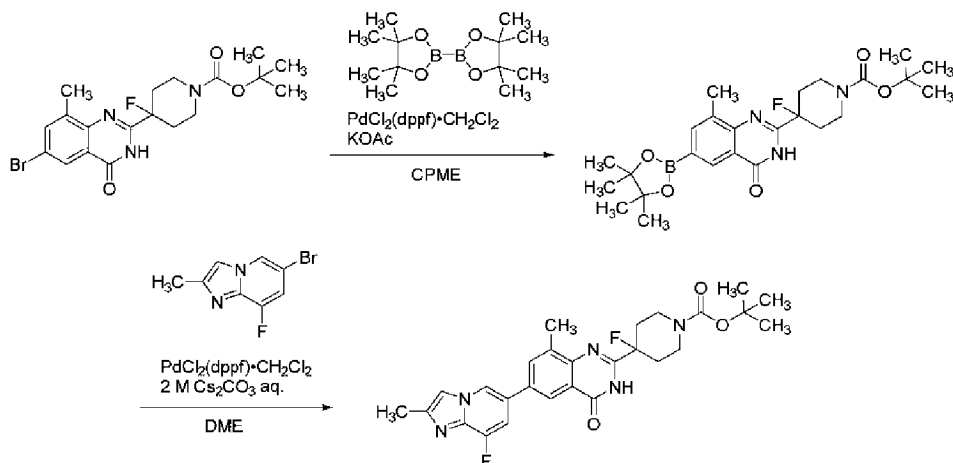


Перемешивали смесь 1-(трет-бутоксикарбонил) -4-фторпиперидин-4-карбоновой кислоты (3,60 г), 1,7 М пропилфосфонового ангидрида/раствора этилацетата (12,1 мл) и пиридина (25 мл) в течение 1 часа при комнатной температуре, после чего при комнатной температуре добавляли по каплям раствор 2-амино-5-бром-3-метилбензамида (2,78 г) в пиридине (25 мл), и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь нейтрализовали с использованием 2,0 М водного раствора гидроксида натрия (25 мл) и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Для отделения органического слоя к оставшемуся твердому веществу добавляли этилацетат, ТГФ и воду. Промывали насыщенным солевым раствором, затем проводили обезвоживание над безводным сульфатом магния и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли этанол (100 мл), смешивали и добавляли при комнатной температуре 2,0 М водный раствор гидроксида натрия (24,3 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут, для нейтрализации смеси добавляли 2,0 М хлористоводородную кислоту (24 мл). Осадок выделяли путем фильтрации и промывали этанолом/водой (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (4,1 г).

[0348]

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,43 (9H, с), 2,04–2,26 (4H, м), 3,14 (2H, шир. с), 3,92 (2H, д, $J = 13,3$ Гц), 7,89 (1H, дд, $J = 2,3, 0,8$ Гц), 8,04 (1H, д, $J = 1,9$ Гц), 12,57 (1H, шир. с). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440,2,

(В) трет-бутил 4-фтор-4-(6-(8-фтор-2-метилимидазол [1,2-а]пиридин-6-ил)-8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)пиперидин-1-карб оксилат



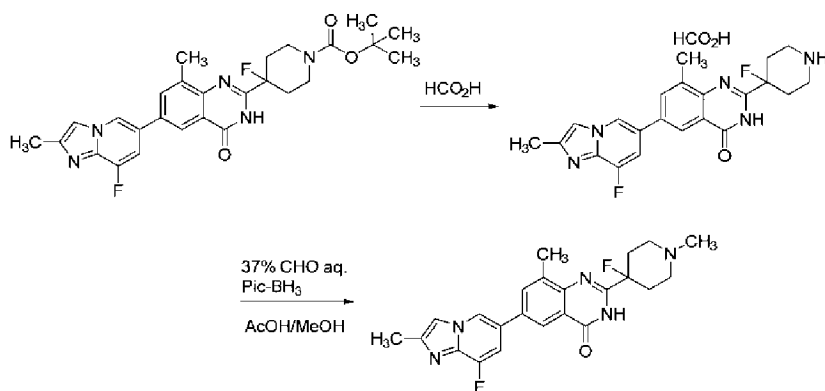
- 5 Смесь трет-бутил 4-(6-бром-8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-карбок силата (1,0 г), бис(пинаколато)дибора (692 мг), калийного уксуса (446 мг), комплекса дихлорида [1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] палладия (II) и дихлорметана (93 мг) и цикlopентилметилового простого эфира (5 мл)
- 10 перемешивали при 130°C в течение 30 минут в условиях микроволнового излучения, добавляли воду и при комнатной температуре фильтровали смесь через целит для удаления твердых веществ; после этого фильтрат экстрагировали этилацетатом. Отделяли органический слой, промывали насыщенным соевым раствором и обезвоживали безводным сульфатом магния,
- 15 после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. К полученному неочищенному продукту добавляли 6-бром-8-фтор 2-метилимидазо [1, 2-а] пиридин (624 мг), комплекс дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия и дихлорметана (93 мг), 2,0 М водный раствор карбоната цезия (2,3 мл) и ДМЭ (10 мл), и перемешивали

смесь при 130°C в течение 30 минут в условиях микроволнового излучения. Полученную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (440 мг).

5 [0349]

МС: $[M + H]^+$ 510,4.

(C) 6- (8-Фтор-2-метилимидазо [1, 2-a] пиридин-6-ил)-2-(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)-8-метилхиназолин-4-(3H)-он



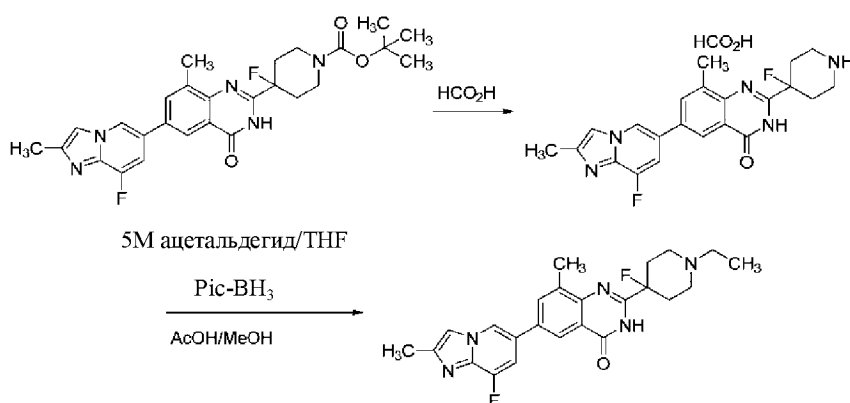
- 10 Смесь трет-бутил 4-фтор-4-(6-(8-фтор-2-метилимидазол [1,2-a]пиридин-6-ил)-8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)пиперидин-1-карб оксилата (114 мг) и муравьиной кислоты (2 мл) перемешивали при 60 °C в течение 10 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К смеси оставшегося твердого вещества, метанола (2 мл), уксусной кислоты (0,2
- 15 мл) и 37% водного раствора формальдегида (0,073 мл) добавляли комплекс боран-2-пиколина (60 мг) и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Отгоняли летучие компоненты смеси при пониженном давлении и очищали оставшееся твердое вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат), полученное твердое вещество
- 20 промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (28 мг).

[0350]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 2,10–2,30 (8H, м), 2,38 (4H, с), 2,60 (3H, с), 2,69–2,82 (2H, м), 7,62 (1 H, д, J = 12,9 Гц), 7,85 (1H, с) шир. с), 8,08 (1H, с), 8,25 (1H, с), 8,93 (1H, с), 12,40 (1H, шир. с). МС: [M+H]⁺ 424,3,

5 Рабочий пример 90

2-(1-этил-4-фторпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-8-метилхиназолин-4-(3H)-он



Смесь

трет-бутил

- 10 4-фтор-4-(6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохинозолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (324 мг) и муравьиной кислоты (2 мл) перемешивали при 60 °С в течение 10 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли метанол (5 мл), уксусную кислоту (1 мл) и 5,0 М ацетальдегида /
- 15 раствора ТГФ (0,382 мл) и смешивали; дополнительно добавляли комплекс боран-2-пиколина (102 мг) и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. При пониженном давлении отгоняли летучие компоненты и очищали оставшееся твердое вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат). Полученное твердое вещество промывали
- 20 этилацетатом и этанолом с получением указанного в заголовке соединения (120 мг).

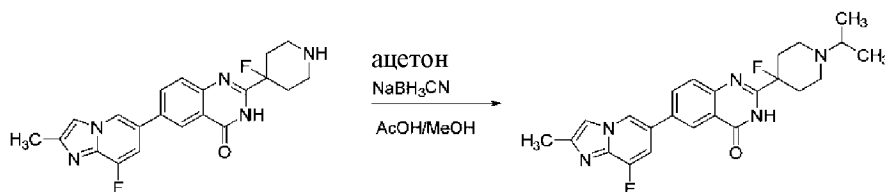
[0351]

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,04 (3H, т, J = 7,2 Гц), 2,08–2,45 (11H, м), 2,60 (3H, с), 2,80–2,89 (2H, м), 7,61 (1H, дд, J = 12,5, 1,5 Гц), 7,84 (1H, дд, J = 3,0, 0,8 Гц), 8,08 (1H, д, J = 1,5 Гц), 8,25 (1H, д, J = 1,9 Гц), 8,93 (1H, д, J = 1,5 Гц), 12,39 (1H, шир. с).

5 МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438. 3.

Рабочий пример 91

2-(4-Фтор-1-изопропилпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо [1,2-а] пиридин-6-ил)хиназолин-4(3H)-он



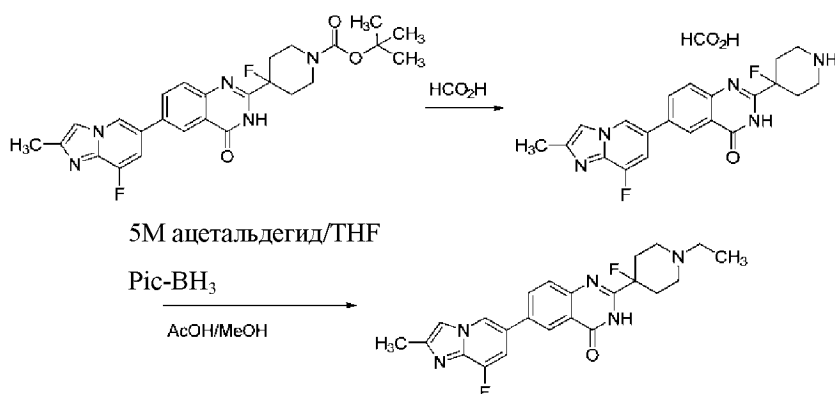
- 10 Смесь 6-(8-фтор-2-метилимидазо [1, 2-а] пиридин-6-ил)-2-(4-фторпиперидин-4-ил) хиназолин-4 (3H)-она (100 мг), ацетона (0,093 мл), цианотригидридобората натрия (64 мг), уксусной кислоты (0,15 мл) и метанола (3 мл) перемешивали при 60 °С в течение 2 часов и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество
- 15 очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) и промывали полученное твердое вещество этанолом/водой (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг).

[0352]

- ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,01 (6H, д, J = 6,5 Гц), 2,06–2,47 (9H, м), 2,77 (3H, д, J = 7,7 Гц), 7,63 (1H, д, J = 12,6 Гц), 7,76 (1H, 1H, д, J = 8,4 Гц), 7,85 (1H, шир. с), 8,18 (1H, д, J = 8,4 Гц), 8,42 (1H, с), 8,96 (1H, с), 12,38 (1H, шир. с). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438,3.
- 20

Рабочий пример 92

2-(1-Этил-4-фторпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а] пиридин-6-ил) хиназолин-4(3Н)-он



Смесь

трет-бутил

- 5 4-(6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил) пиперидин-1-карбоксилата (161 мг) и муравьиной кислоты (2 мл) перемешивали при 70 °С в течение 20 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. С оставшимся твердым веществом смешивали метанол (1,5 мл), уксусную кислоту (0,1 мл) и 5,0 М ацетальдегида /
- 10 раствора ТГФ (0,195 мл), дополнительно добавляли комплекс боран-2-пиколина (52 мг), и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. При пониженном давлении отгоняли летучие компоненты и очищали оставшееся твердое вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат). Полученное твердое вещество промывали этанолом/водой
- 15 (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (32 мг).

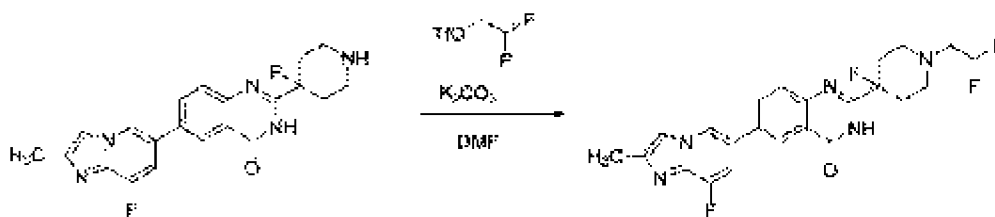
[0353]

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,04 (3H, т, J = 7.0Hz), 2,05-2,45 (11H, м), 2,85 (2H, д, J = 8,9 Гц), 7,64 (1H, д, J = 12,5 Гц), 7,77 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,85 (1H, шир. с), 8,19 (1H, д, J = 8,4 Гц), 8,42 (1H, с), 8,96 (1H, с), 12,40 (1H, шир. с). МС: [M + H] + 424, 3.

20 Рабочий пример 93

2-(1-(2,2-дифторэтил)-4-фторпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пи

ридин-6-ил)хиназолин-4(3H)-он



После перемешивания смеси

6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-1-ил)-2-(4-фторпиперидин-4-ил)хиназол

- 5 ин-4(3H)-она (200 мг), 2,2-дифторэтилтрифторметантрифторметансульфоната (0,201 мл), карбоната калия (140 мг) и ДМФА (3 мл) при 60°C в течение ночи, при комнатной температуре добавляли воду (4 мл) и перемешивали смесь при той же температуре в течение 3 часов. После фильтрования для выделения осадка и промывания этанолом/водой (1/1), продукт очищали с помощью колоночной
- 10 хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) и промывали полученное твердое вещество этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (41 мг).

[0354] ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 2,06-2,35 (4H, м), 2,38 (3H, с), 2,52-2,59 (2H, м), 2,75-2,6 (4H, м), 6,00-6,36 (1H, м), 7,64 (1H, д, J = 12,5 Гц, 7,77 (1H, д, J = 8,4 Гц),

15 7,85 (1H, шир. с), 8,18 (1H, д, J = 8,2 Гц), 8,42 (1H, с), 8,96 (1H, с), 12,42 (1H, шир. с).

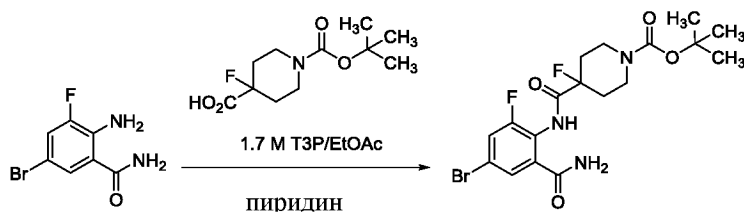
МС: [M + H]⁺ +460,3,

Рабочий пример 94

8-Фтор-2-(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)

1-6-(2-метилимидазол[1,2-а]пиридин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он

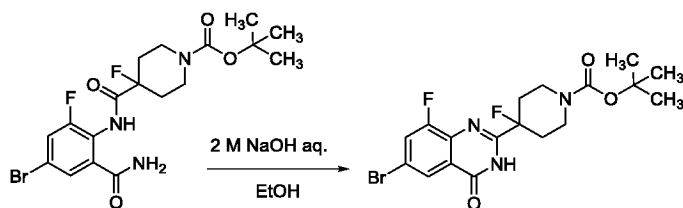
- 20 (А) трет-Бутил 4-((4-бром-2-карбамоил-6-фторфенил)карбамоил)
4-фторпиперидин-1-карбоксилат



К смеси 2-амино-5-бром-3-фторбензамида (4,0 г), 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпиперидин-4-карбоновой кислоты (5,09 г) и пиридина (40 мл) при комнатной температуре добавляли 1,7 М раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты/этилацетата (15 мл) и перемешивали смесь при той же температуре в течение 16 часов. После того как при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,90 г). [0355]

10 МС: $[M+Na]^+$ 484,2.

(В) *трет*-Бутил 4-(6-бром-8-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат



15 К смеси *трет*-бутил 4-[(4-бром-2-карбамоил-6-фторфенил)карбамоил]-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (3,9 г) и этанола (78 мл) при комнатной температуре добавляли 2,0 М водный раствор гидроксида натрия (12,7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего нейтрализовали с использованием 2,0 М хлористоводородной кислоты и выделяли осадок путем фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (3.4 г).

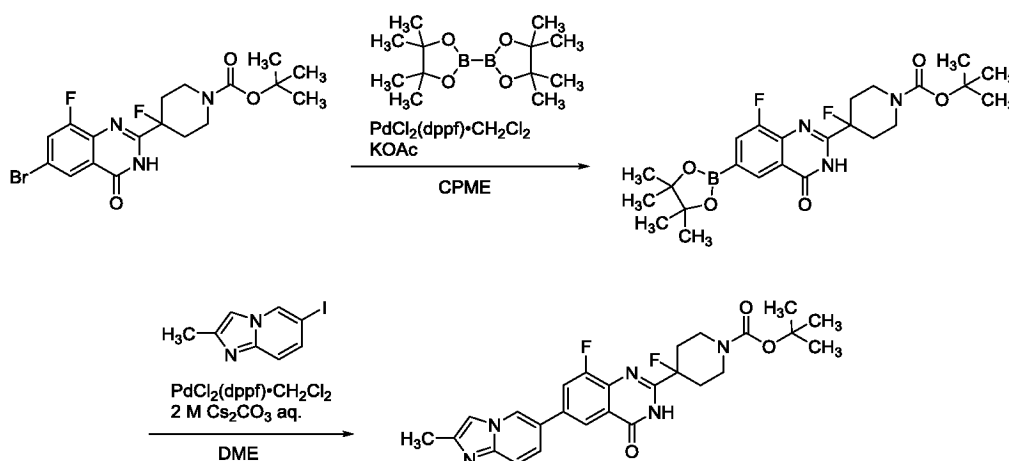
[0356]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,43 (9H,с), 1,97–2,28 (4H, м), 3,09 (2H, шир. с), 3,96 (2H, д, *J* = 13,6 Гц), 7,95–8,11 (2H, м), 12,76 (1H, с). МС: [M+Na]⁺ 466,2.

(С)

трет-Бутил

5 4-фтор-4-[8-фтор-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназ
олин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Смесь

трет-бутил

4-(6-бром-8-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-карбокс

10 илата (254 мг), бис(пинаколато)дибора (174 мг), ацетата калия (112 мг), комплекса
дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (23.3
мг) и циклопентилметилового простого эфира (5 мл) перемешивали в условиях
микроволнового излучения при 130 °С в течение 30 минут. Смесь фильтровали
через целит и промывали ТГФ, после чего отгоняли из фильтрата летучие
15 компоненты при пониженном давлении. Полученное твердое вещество добавляли
к 6-йод-2-метилимидазо[1,2-а]пиридину (177 мг), комплексу
дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (23.3
мг), 2,0 М водному раствору карбоната натрия (0,57 мл) и ДМЭ (12 мл) и
перемешивали смесь в условиях микроволнового излучения при 130 °С в течение
20 30 минут. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле

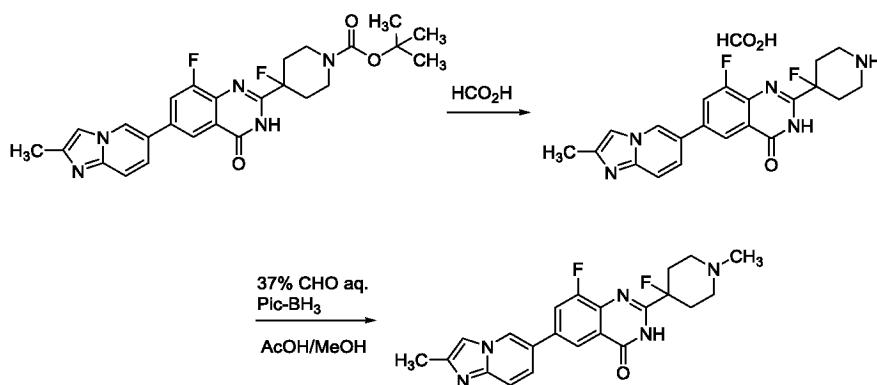
(NH, метанол/этилацетат) и промывали полученное твердое вещество этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (170 мг).

[0357]

МС: $[M+H]^+$ 496,3.

5 (D)

8-Фтор-2-(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиназолин-4(3H)-он



Смесь

трет-бутил

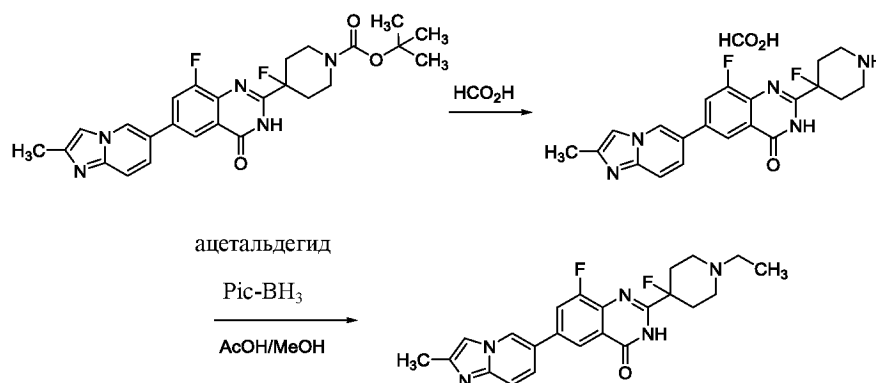
- 10 4-фтор-4-[8-фтор-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (170 мг) и муравьиной кислоты (2 мл) перемешивали при 60 °С в течение 10 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли метанол (2 мл), уксусную кислоту (0,5 мл) и водный раствор
- 15 формальдегида (0,10 мл), а затем дополнительно добавляли комплекс боран 2-метилпиридина (110 мг). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. При пониженном давлении отгоняли летучие компоненты и очищали оставшееся твердое вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат). После этого полученное
- 20 твердое вещество промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (88 мг).

[0358]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 2,05–2,29 (9H, м), 2,36 (3H, с), 2,74 (2H, шир. с), 7,51–7,56 (1H, м), 7,66 (1H, дд, *J* = 9,4, 1,9 Гц), 7,72 (1H, с), 8,12 (1H, дд, *J* = 11,7, 1,9 Гц), 8,23 (1H, д, *J* = 1,5 Гц), 9,01–9,16 (1H, м), 12,56 (1H, шир. с). МС: [M+H]⁺ 410,3.

Рабочий пример 95

2-(1-Этил-4-фторпиперидин-4-ил)-8-фтор-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиназолин-4(3*H*)-он



- 10 Смесь трет-бутил
- 4-фтор-4-[8-фтор-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (224 мг) и муравьиной кислоты (1 мл) перемешивали при 60 °С в течение 10 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу
- 15 добавляли метанол (2 мл), уксусную кислоту (0,2 мл) и ацетальдегид (0,27 мл), а затем дополнительно добавляли комплекс боран-2-метилпиридина (85 мг). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. При пониженном давлении отгоняли летучие компоненты и очищали оставшееся твердое вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат). Затем перекристаллизовывали полученное твердое
- 20 вещество из этанола/этилацетата/гексана с получением указанного в заголовке

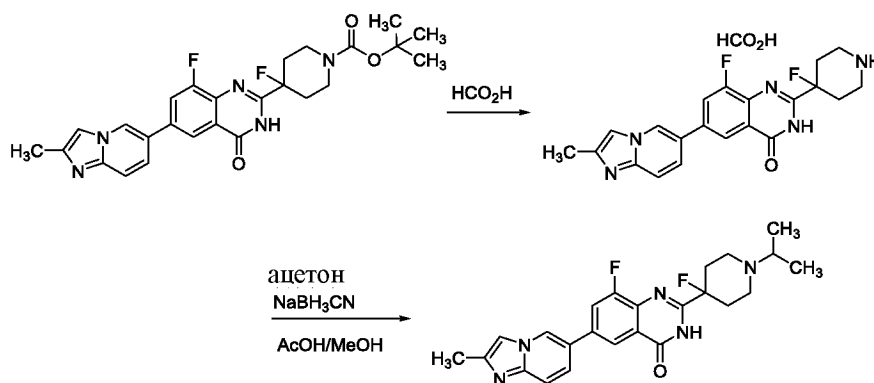
соединения (30 мг).

[0359]

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,04 (3H, т, $J = 7,2$ Гц), 2,04–2,32 (6H, м), 2,35–2,46 (5H, м), 2,79–2,92 (2H, м), 7,48–7,58 (1H, м), 7,66 (1H, дд, $J = 9,4, 1,9$ Гц), 7,72 (1H, с), 8,10 (1H, д, $J = 2,3$ Гц), 8,23 (1H, д, $J = 1,5$ Гц), 9,08 (1H, д, $J = 1,1$ Гц), 12,56 (1H, шир. с). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424,3.

Рабочий пример 96

8-Фтор-2-(4-фтор-1-изопропилпиперидин-4-ил)-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиназолин-4(3H)-он



Смесь

tert-бутил

4-фтор-4-[8-фтор-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (115 мг) и муравьиной кислоты (1,5 мл) перемешивали при 60 °С в течение 10 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли метанол (2 мл), уксусную кислоту (0,13 мл) и ацетон (0,086 мл), а затем дополнительно добавляли цианотригидридоборат натрия (58 мг). Затем смесь перемешивали при 60 °С в течение ночи. При пониженном давлении отгоняли летучие компоненты и очищали оставшееся твердое вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат). После этого полученное твердое вещество промывали этилацетатом с получением указанного

в заголовке соединения (88 мг).

[0360]

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,01 (6H, д, $J = 6,8$ Гц), 2,06–2,33 (4H, м), 2,36 (3H, с), 2,39–2,46 (2H, м), 2,71–2,84 (3H, м), 7,50–7,56 (1H, м), 7,62–7,68 (1H, м), 7,72 (1H, с), 8,09 (1H, дд, $J = 11,9, 2,1$ Гц), 8,22 (1H, д, $J = 1,5$ Гц), 9,07 (1H, д, $J = 0,8$ Гц), 12,54 (1H, шир. с). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438,3.

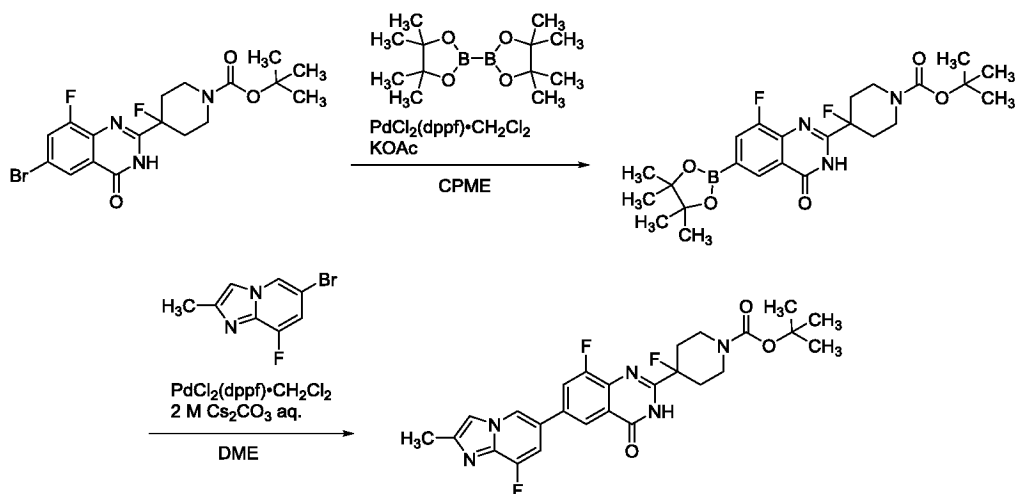
Рабочий пример 97

8-Фтор-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

10 (A)

трет-Бутил

4-фтор-4-[8-фтор-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Смесь

15

трет-бутил 4-(6-бром-8-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (500 мг), бис(пинаколато)дибора (343 мг), ацетата калия (221 мг), комплекса дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (46,0 мг) и цикlopentилметилового простого эфира (5 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130 °C в течение 30

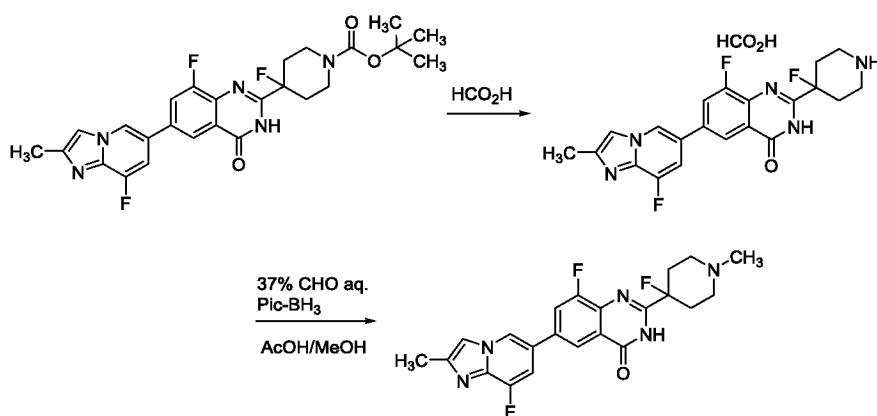
минут. Смесь фильтровали через целит и промывали ТГФ, после чего отгоняли из
 фильтрата летучие компоненты при пониженном давлении. Смесь полученного
 твердого вещества, трет-бутил
 4-фтор-4-[8-фтор-4-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-диги
 5 дрохиназолин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (553 мг),
 6-бром-8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (309 мг), комплекса
 дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (46 мг),
 2,0 М водного раствора карбоната натрия (1,13 мл) и ДМЭ (12 мл) перемешивали
 в условиях микроволнового излучения при 130 °С в течение 30 минут. Смесь
 10 очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH,
 метанол/этилацетат) и промывали полученное твердое вещество водой и
 диизопропиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке
 соединения (344 мг).

[0361]

15 МС: $[M+H]^+$ 514,4.

(B)

8-Фтор-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(4-фтор-1-метилпиперид
 ин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он



20 Смесь трет-бутил
 4-фтор-4-[8-фтор-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигид

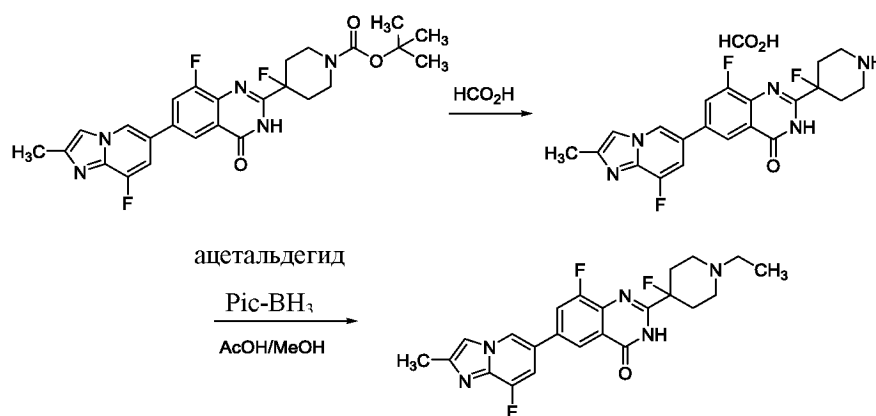
рохиназолин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (110 мг) и муравьиной кислоты (2 мл) перемешивали при 60 °С в течение 10 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли метанол (2 мл), уксусную кислоту (0,5 мл) и водный раствор формальдегида (0,07 мл), а затем дополнительно добавляли комплекс боран-2-метилпиридина (69 мг). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. При пониженном давлении отгоняли летучие компоненты и очищали оставшееся твердое вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат). После этого полученное твердое вещество промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (50 мг).

[0362]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 2,13–2,33 (9H, м), 2,38 (3H, с), 2,70–2,82 (2H, м), 7,68 (1H, дд, *J* = 12,7, 1,3 Гц), 7,84 (1H, д, *J* = 2,3 Гц), 8,14 (1H, дд, *J* = 11,7, 1,9 Гц), 8,25 (1H, д, *J* = 1,5 Гц), 9,02 (1H, д, *J* = 1,5 Гц), 12,58 (1H, шир. с). МС: [M+H]⁺ 428,3.

Рабочий пример 98

2-(1-Этил-4-фторпиперидин-4-ил)-8-фтор-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиназолин-4(3H)-он



20 Смесь

трет-бутил

4-фтор-4-[8-фтор-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигид

рохиназолин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (215 мг) и муравьиной кислоты (2 мл) перемешивали при 60 °С в течение 10 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли метанол (2 мл), уксусную кислоту (0,5 мл) и ацетальдегид (0,224 мл), а затем дополнительно добавляли комплекс боран-2-метилпиридина (134 мг). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. При пониженном давлении отгоняли летучие компоненты и очищали оставшееся твердое вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат). После этого полученное твердое вещество промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (62 мг).

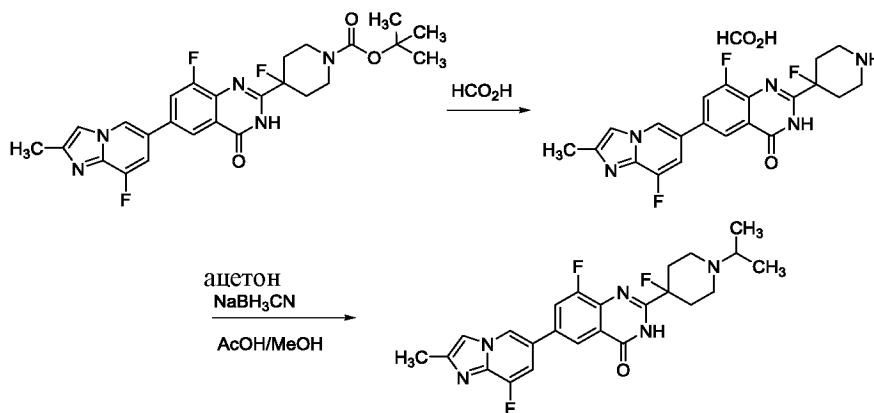
[0363]

^1H -ЯМР(300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,04 (3H, т, J = 7,2 Гц), 2,07–2,32 (6H, м), 2,36–2,44 (5H, м), 2,84 (2H, д, J = 10,6 Гц), 7,68 (1H, дд, J = 12,7, 1,3 Гц), 7,84 (1H, д, J = 2,6 Гц), 8,12 (1H, д, J = 11,0 Гц), 8,25 (1H, с), 9,01 (1H, д, J = 1,5 Гц), 12,60 (1H, шир. с).

МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442,3.

Рабочий пример 99

8-Фтор-2-(4-фтор-1-изопропилпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиназолин-4(3H)-он



Смесь

трет-бутил

4-фтор-4-[8-фтор-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигид

рохиназолин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (110 мг) и муравьиной кислоты (2 мл) перемешивали при 60 °С в течение 10 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли метанол (2 мл), уксусную кислоту (0,5 мл) и ацетон (0,16 мл), а затем
 5 дополнительно добавляли цианотригидридоборат натрия (67,3 мг). Затем смесь перемешивали при 60 °С в течение ночи. При пониженном давлении отгоняли летучие компоненты и очищали оставшееся твердое вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат). После этого полученное твердое вещество промывали этилацетатом с получением указанного
 10 в заголовке соединения (62 мг).

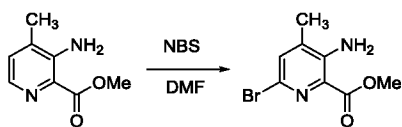
[0364]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,01 (6H, д, *J* = 6,8 Гц), 2,06–2,30 (4H, м), 2,38 (3H, с), 2,41–2,47 (2H, м), 2,70–2,83 (3H, м), 7,67 (1H, дд, *J* = 12,7, 1,3 Гц), 7,84 (1H, д, *J* = 2,6 Гц), 8,12 (1H, дд, *J* = 11,7, 1,9 Гц), 8,25 (1H, д, *J* = 1,5 Гц), 9,00 (1H, д, *J* = 1,5 Гц),
 15 12,53 (1H, шир. с). МС: [M+H]⁺ 456,3.

Рабочий пример 100

2-(1-Этил-4-фторпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-8-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он

(A) Метил 3-амино-6-бром-4-метилпиколинат



К смеси метил 3-амино-4-метилпиколината (8,0 г) и ДМФА (100 мл) при комнатной температуре добавляли *N*-бромсукцинимид (12,9 г) и перемешивали смесь при той же температуре в течение 15 часов. Затем дополнительно добавляли воду и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой
 25 отделяли, промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над

сульфатом магния, а затем отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (11,3 г).

5 [0365]

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2,17 (3H, д, $J = 0,8$ Гц), 3,82 (3H, с), 6,75 (2H, с), 7,43 (1H, с). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 245,2.

(В) 3-Амино-6-бром-4-метилпиколинамид



10 К смеси 3-амино-6-бром-4-метилпиколиновой кислоты (7,46 г), *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида гидрохлорида (1:1) (8,05 г), триэтиламина (6,7 мл) и ДМФА (100 мл) при комнатной температуре добавляли аммониевую соль 1*H*-бензотриазол-1-ола (1:1) (6,4 г) и перемешивали смесь при той же температуре в течение 15 часов. Затем добавляли воду и экстрагировали

15 смесь этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и водой, после чего сушили над сульфатом магния и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Полученное твердое вещество промывали этилацетатом/диизопропиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (3,71 г).

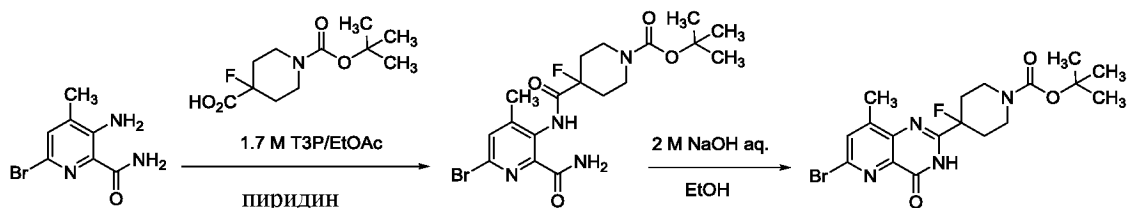
20 [0366]

МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 230,2.

(С)

трет-Бутил

4-(6-бром-8-метил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[3,2-*d*]пиримидин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат



К смеси 3-амино-6-бром-4-метилпиколинамида (0,96 г),

1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпиперидин-4-карбоновой кислоты (1,24 г) и пиридина (20 мл) при комнатной температуре добавляли 1,7 М раствор ангидрида

5 пропилфосфоновой кислоты/этилацетата (3,68 мл) и перемешивали смесь при той же температуре в течение 15 часов. После того как при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к оставшемуся твердому веществу добавляли 0,1 М хлористоводородную кислоту и экстрагировали смесь этилацетатом.

Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором, а затем сушили над сульфатом магния и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Затем к смеси полученного твердого вещества и этанола (15 мл) при комнатной температуре добавляли 2,0 М водный раствор гидроксида натрия (6,27

мл) и перемешивали смесь при той же температуре в течение 2 часов, смесь нейтрализовали с использованием 2,0 М хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором, а затем сушили над сульфатом магния и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Затем полученное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г).

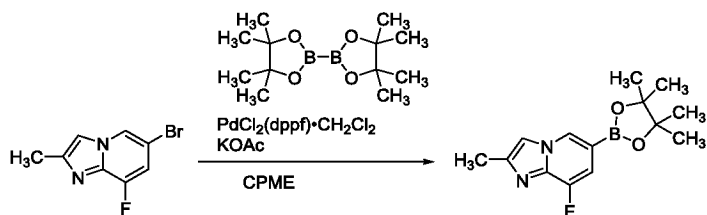
20 [0367]

МС: $[M+H]^+$ 441,2.

(D)

8-Фтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пи

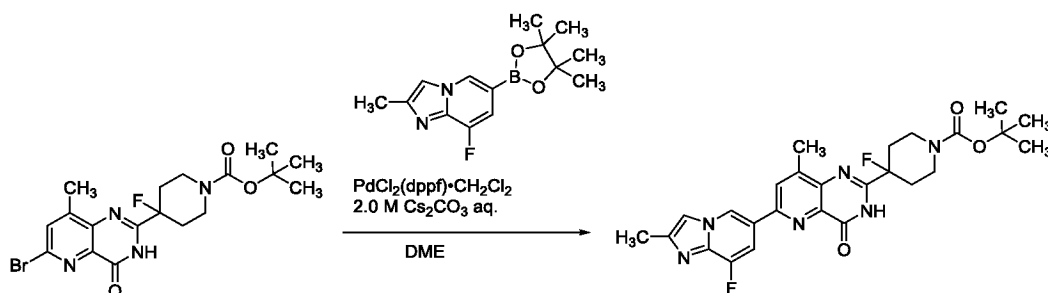
ридин



Смесь 6-бром-8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (433 мг), бис(пинаколато)дибора (576 мг), ацетата калия (371 мг), комплекса
 5 дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (77 мг) и цикlopентилметилового простого эфира (7 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130 °С в течение 30 минут. Затем смесь фильтровали через целит и отгоняли из фильтрата летучие компоненты при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (552 мг).

10 [0368]

(Е) *трет*-Бутил 4-фтор-4-[6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-8-метил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[3,2-*d*]пиримидин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



15 Смесь

8-фтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридина (523 мг), *трет*-бутил 4-(6-бром-8-метил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[3,2-*d*]пиримидин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (760 мг), комплекса
 20 дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (70,3

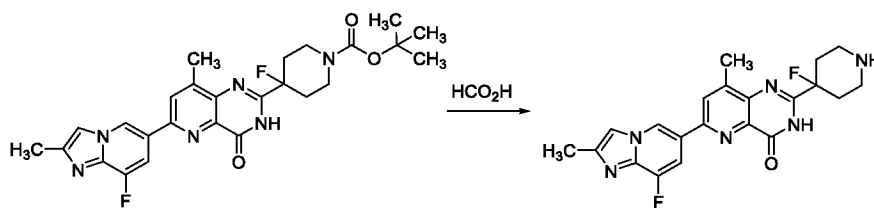
мг), 2,0 М водного раствора карбоната натрия (2,58 мл) и ДМЭ (13 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130 °С в течение 30 минут и дополнительно добавляли в нее при комнатной температуре воду. После этого смесь фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом и сушили над сульфатом магния, а затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан). Затем полученное твердое вещество промывали этилацетатом/диизопропиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (650 мг).

10 [0369]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,43 (9H, с), 2,05–2,31 (4H, м), 2,39 (3H, с), 2,58 (3H, с), 3,17 (2H, шир. с), 3,88 (2H, д, *J* = 1 3,6 Гц), 7,83–8,01 (2H, м), 8,22 (1H, с), 9,22 (1H, д, *J* = 1,1 Гц), 12,75 (1H, шир. с). МС: [M+H]⁺ 511,4.

15 (F)

6-(8-Фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(4-фторпиперидин-4-ил)-8-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он



Смесь

трет-бутил

20 4-фтор-4-[6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-8-метил-4-оксо-3,4-дигидропиридо[3,2-*d*]пиримидин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (650 мг) и муравьиной кислоты (2 мл) перемешивали при 70 °С в течение 30 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся

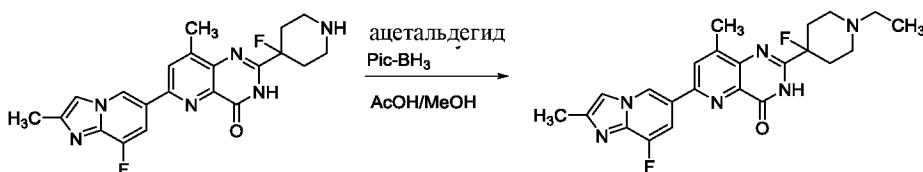
твердому веществу добавляли метанол и 8,0 М раствор аммиака/метанола, и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. После этого оставшееся твердое вещество промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (465 мг).

5 [0370]

МС: $[M+H]^+$ 411,3.

(G)

2-(1-этил-4-фторпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-8-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он



К

смеси

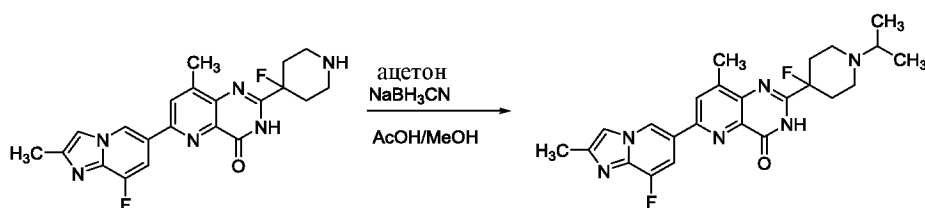
6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(4-фторпиперидин-4-ил)-8-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (148 мг), метанола (2 мл), уксусной кислоты (0,2 мл) и ацетальдегида (0,201 мл) добавляли комплекс боран-2-метилпиридина (57,7 мг) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 часов. При пониженном давлении отгоняли летучие компоненты и очищали оставшееся твердое вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат). После этого полученное твердое вещество промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (55 мг).

20 [0371]

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,04 (3H, т, $J = 7,2$ Гц), 2,05–2,44 (11H, м), 2,62 (3H, с), 2,78–2,90 (2H, м), 7,89 (1H, дд, $J = 12,7, 1,3$ Гц), 7,97 (1H, д, $J = 2,6$ Гц), 8,34 (1H, с), 9,26 (1H, д, $J = 1,1$ Гц), 12,65 (1H, шир. с). МС: $[M+H]^+$ 439,3.

Рабочий пример 101

2-(4-Фтор-1-изопропилпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-8-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он



К

смеси

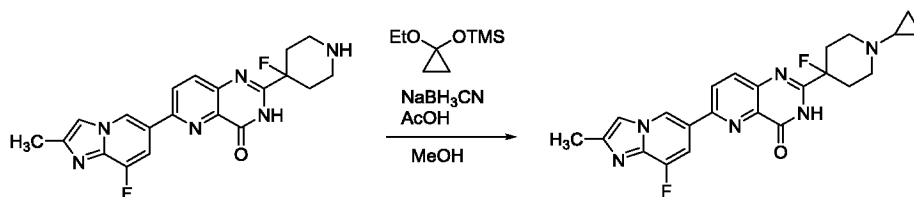
- 5 6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(4-фторпиперидин-4-ил)-8-метил пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (168 мг), метанола (2 мл), уксусной кислоты (0,2 мл) и ацетона (0,301 мл) при комнатной температуре добавляли цианотригидридоборат натрия (38,5 мг) и перемешивали смесь при той же температуре в течение 15 часов. После этого отгоняли летучие компоненты при
- 10 пониженном давлении. К полученному твердому веществу добавляли 5% раствор гидроксида аммония, и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) и промывали полученное твердое вещество этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (35 мг).

15 [0372]

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,01 (6H, д, *J* = 6,8 Гц), 2,07–2,46 (9H, м), 2,62 (3H, с), 2,70–2,84 (3H, м), 7,89 (1H, дд, *J* = 12,7, 1,3 Гц), 7,97 (1H, д, *J* = 2,3 Гц), 8,34 (1H, с), 9,26 (1H, д, *J* = 1,1 Гц), 12,64 (1H, шир. с). МС: [M+H]⁺ 453,4.

Рабочий пример 102

- 20 2-(1-Циклопропил-4-фторпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он



Смесь

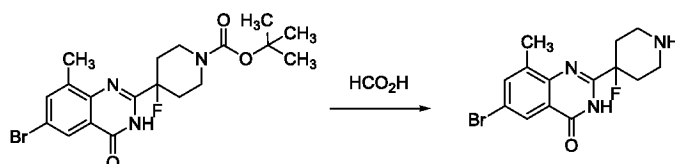
6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(4-фторпиперидин-4-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (180 мг), ((1-этоксциклопропокси)триметилсилана (0,274 мл), цианотригидридобората натрия (57,1 мг), уксусной кислоты (0,10 мл) и метанола (3,0 мл) перемешивали при 60 °С в течение 3 часов и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) и промывали полученное твердое вещество этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (145 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 0,28–0,47 (4H, м), 1,65 (1H, дт, *J* = 6,9, 3,2 Гц), 1,93–2,32 (4H, м), 2,38 (3H, д, *J* = 0,8 Гц), 2,52–2,59 (2H, м), 2,74–2,85 (2H, м), 7,84–7,93 (2H, м), 7,98 (1H, д, *J* = 2,3 Гц), 8,06 (1H, д, *J* = 8,7 Гц), 9,20 (1H, д, *J* = 1,1 Гц). МС: [M+H]⁺ 437,3.

Рабочий пример 103

2-(1-Циклопропил-4-фторпиперидин-4-ил)-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиримидин-6-ил)-8-метил хиназолин-4(3*H*)-он

(А) 6-Бром-2-(4-фторпиперидин-4-ил)-8-метилхиназолин-4(3*H*)-он



Смесь

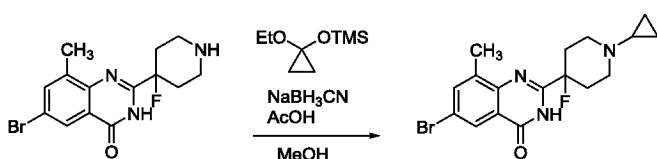
трет-бутил

4-(6-бром-8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (1,0 г) и муравьиной кислоты (10 мл) перемешивали при 60 °С в течение 10

минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество промывали 5% раствором гидроксида аммония с получением указанного в заголовке соединения (720 мг).

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,98–2,29 (4H, м), 2,51–2,53 (3H, м), 2,52 (1H, шир. с), 2,79–2,90 (2H, м), 2,92–3,02 (2H, м), 7,87 (1H, дд, $J = 2,3, 0,8$ Гц), 8,03 (1H, д, $J = 1,9$ Гц). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340,2.

(В) 6-Бром-2-(1-циклопропил-4-фторпиперидин-4-ил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он

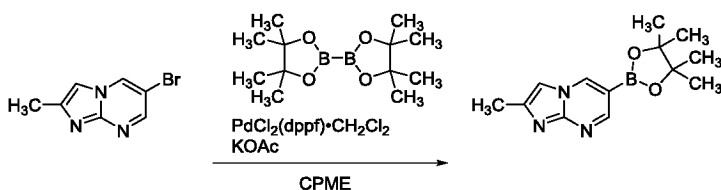


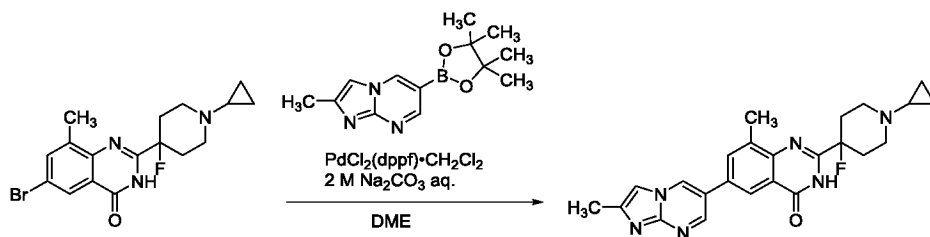
Смесь 6-бром-2-(4-фторпиперидин-4-ил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она (718 мг), (1-этоксциклопропокси)триметилсилана (2,12 мл), цианотригидридобората натрия (265 мг), уксусной кислоты (1,27 мл) и метанола (14 мл) перемешивали при 60 °С в течение 3 часов и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) и промывали полученное твердое вещество этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (530 мг).

МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380,2.

(С)

2-(1-Циклопропил-4-фторпиперидин-4-ил)-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиримидин-6-ил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он





Смесь 6-бром-2-метилимидазо[1,2-а]пиримидина (170 мг),

бис(пинаколато)дибора (265 мг), ацетата калия (236 мг), комплекса дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (32,7

5 мг) и циклопентилметилового простого эфира (2 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130 °С в течение 4 часов. После этого полученную смесь фильтровали через целит и промывали ТГФ и отгоняли из фильтрата летучие компоненты при пониженном давлении. Смесь полученного вещества, 6-бром-2-(4-циклопропил-1-фторпиперидин-4-ил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она

10 (250 мг), комплекса

дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладийдихлорметана (26,8 мг),

2,0 М водного раствора карбоната натрия (0,986 мл) и 1,2-диметоксиэтана (15 мл)

перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130 °С в течение 60 минут. Полученную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на

15 силикагеле (NH, метанол/этилацетат) и промывали полученное твердое вещество этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (19 мг).

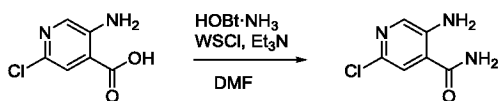
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 0,31–0,51 (4H, м), 1,66–1,77 (1H, м), 2,06–2,34 (4H, м), 2,40 (3H, с), 2,52–2,58 (2H, м), 2,60 (3H, с), 2,88–2,99 (2H, м), 7,68 (1H, д, *J* = 0,8 Гц), 8,13 (1H, д, *J* = 1,5 Гц), 8,29 (1H, д, *J* = 1,9 Гц), 8,89 (1H, д, *J* = 2,6 Гц), 9,34–9,46

20 (1H, м), 12,39 (1H, шир. с). МС: [M+H]⁺ 433,3.

Рабочий пример 104

2-(1-циклопропил-4-фторпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3H)-он

(A) 5-амино-2-хлоризоникотинамид



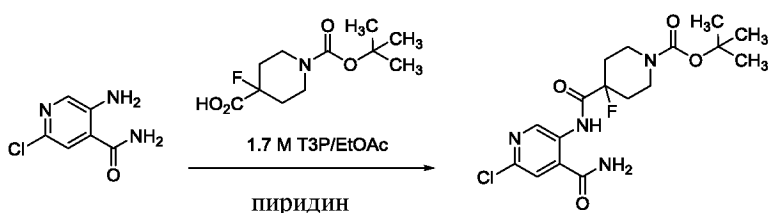
К смеси 5-амино-2-хлоризоникотиновой кислоты (3,07 г), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорида (1:1) (4,09 г), триэтиламина (3,7 мл) и ДМФА (50 мл) при комнатной температуре добавляли аммониевую соль 1Н-бензотриазол-1-ола (1:1) (3,25 г) и перемешивали смесь при той же температуре в течение 15 часов. Затем дополнительно добавляли воду и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором, после чего сушили над сульфатом магния и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Полученное твердое вещество промывали этилацетатом/диизопропиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (1,92 г).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 6,66 (2H, с), 7,46–7,65 (2H, м), 7,93 (1H, с), 8,10 (1H, шир. с). МС: [M+H]⁺ 172,2.

(B)

трет-Бутил

4-[(4-карбамоил-6-хлорпиридин-3-ил)карбамоил-4-фторпиперидин-1-карбоксилат



Смесь 5-амино-2-хлоризоникотинамида (1,92 г), 1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-фторпиперидин-4-карбоновой кислоты (2,77 г), 1,7 М раствора ангидрида пропилфосфоновой кислоты/этилацетата (9,87 мл) и пиридина (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и

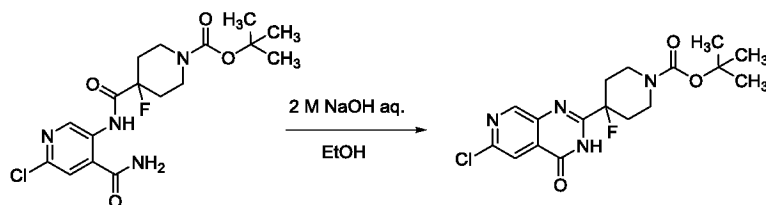
отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Затем дополнительно добавляли 0,1 М хлористоводородную кислоту и экстрагировали смесь этилацетатом. Полученный органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, а затем сушили над безводным сульфатом магния и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество промывали диизопропиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (3,93 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ : 1,42 (9H, с), 1,85–2,09 (4H, м), 3,01 (2H, шир. с), 3,94 (2H, д, $J = 12,5$ Гц), 7,91 (1H, с), 8,21 (1H, шир. с), 8,63 (1H, шир. с), 9,46 (1H, с), 11,99 (1H, д, $J = 5,3$ Гц). МС: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 423,2.

(C)

трет-Бутил

4-(6-хлор-4-оксо-3,4-дигидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат



K

смеси

трет-бутил

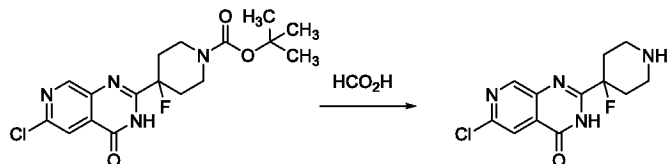
4-[(4-карбамоил-6-хлорпиридин-3-ил)карбамоил-4-фторпиперидин-1-карбоксилат а (3,93 г) и этанола (35 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям 2,0 М водный раствор гидроксида натрия (14,7 мл). Затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и нейтрализовали с использованием 2,0 М хлористоводородной кислоты, добавляли воду, после чего выделяли осадок путем фильтрации и промывали этанолом/водой с получением указанного в заголовке соединения (3,68 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ : 1,43 (9H, с), 1,98–2,23 (4H, м), 3,10 (2H, шир. с),

3,96 (2H, д, $J = 14,0$ Гц), 8,00 (1H, д, $J = 0,8$ Гц), 8,91 (1H, д, $J = 0,8$ Гц), 12,86 (1H, с).

МС: $[M+H]^+$ 405,2.

(D) 6-Хлор-2-(4-фторпиперидин-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он



5 Смесь трет-бутил

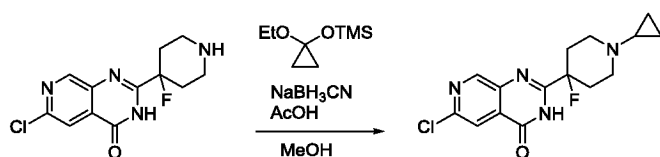
4-(6-хлор-4-оксо-3,4-дигидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (1,0 г) и муравьиной кислоты (5 мл) перемешивали при 70 °С в течение 30 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество промывали 5% раствором гидроксида аммония и водой с получением указанного в заголовке соединения (735 мг).

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2,06–2,43 (4H, м), 2,96–3,21 (4H, м), 7,78 (1H, с), 8,68 (1H, с). МС: $[M+H]^+$ 283,2.

(E)

6-Хлор-2-(1-циклопропил-4-фторпиперидин-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-о

15 н



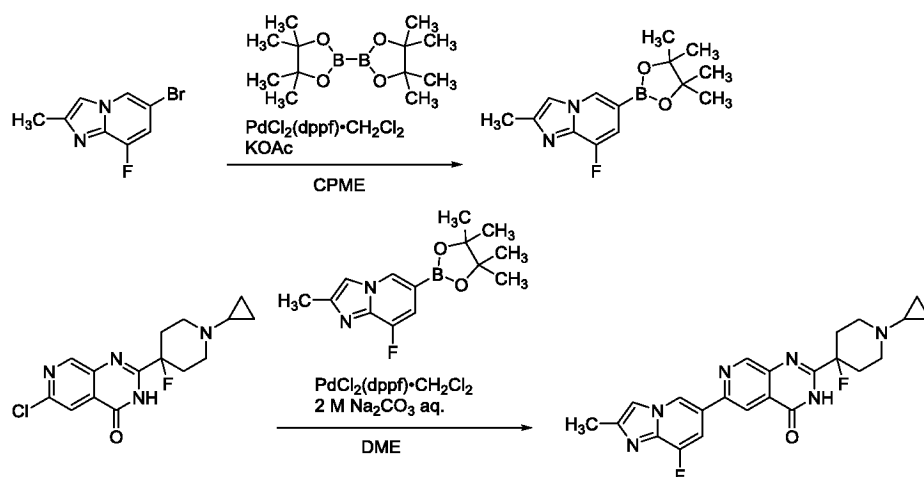
Смесь 6-хлор-2-(4-фторпиперидин-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (306 мг), (1-этоксциклопропокси)триметилсилана (1,1 мл), цианотригидридобората натрия (136 мг), уксусной кислоты (0,62 мл) и метанола (6 мл) перемешивали при 60 °С в течение 2 часов, после чего при комнатной температуре дополнительно добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смешивали. Затем смесь экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой

промывали водой и насыщенным соевым раствором, а затем сушили над безводным сульфатом магния и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество промывали диизопропиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (215 мг).

- 5 ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 0,29–0,38 (2H, м), 0,39–0,49 (2H, м), 1,71 (1H, тт, J = 6,6, 3,5 Гц), 2,00–2,30 (4H, м), 2,41–2,57 (2H, м), 2,92 (2H, д, J = 11,3 Гц), 7,98 (1H, д, J = 0,8 Гц), 8,88 (1H, д, J = 0,8 Гц), 12,76 (1H, шир. с). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323,2.

(F)

2-(1-Циклопропил-4-фторпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридо[3,4- d]пиримидин-4(3H)-он



- Затем смесь 6-бром-8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (156 мг), бис(пинаcolato)дибора (208 мг), ацетата калия (134 мг), комплекса дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (27,8 мг) и циклопентилметилового простого эфира (3 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130 °С в течение 30 минут, полученную смесь фильтровали через целит и отгоняли летучие компоненты из фильтрата при пониженном давлении. Смесь полученного вещества, 6-хлор-2-(1-циклопропил-4-фторпиперидин-4-ил)пиридо[3,4- d]пиримидин-4(3H)-он (200 мг), комплекса

дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладийдихлорметана (25,3 мг), 2,0 М водного раствора карбоната натрия (0,62 мл) и 1,2-диметоксиэтана (3 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130 °С в течение 30 минут, при комнатной температуре дополнительно добавляли воду, после чего их смешивали. Затем удаляли дебрис путем фильтрации через целит. Полученный фильтрат экстрагировали этилацетатом и сушили органический слой над безводным сульфатом магния. После этого отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 0,29–0,39 (2H, м), 0,40–0,52 (2H, м), 1,65–1,80 (1H, м), 2,01–2,32 (4H, м), 2,38 (3H, с), 2,44–2,58 (2H, м), 2,94 (2H, д, *J* = 11,7 Гц), 7,84–7,96 (2H, м), 8,48 (1H, с), 9,07 (1H, с), 9,33 (1H, д, *J* = 1,1 Гц), 12,68 (1H, шир. с).
МС: [M+H]⁺ 437,2.

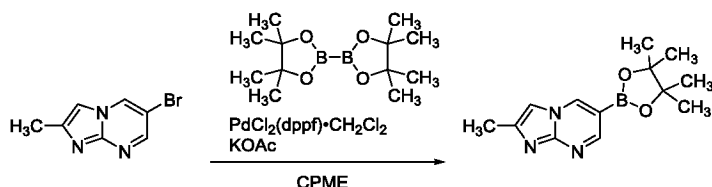
Рабочий пример 105

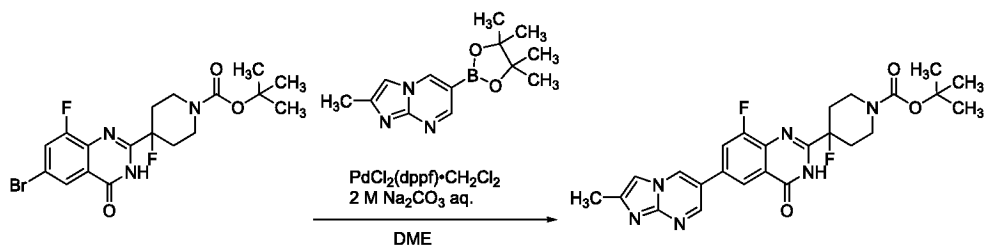
2-(1-Циклопро-4-фторпиперидин-4-ил)-8-фтор-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиримидин-6-ил)хиназолин-4(3*H*)-он

(A)

трет-Бутил

4-фтор-4-[8-фтор-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиримидин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



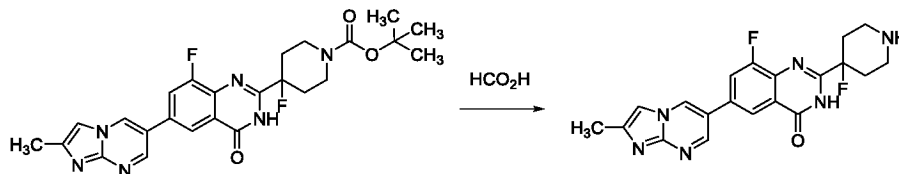


Смесь 6-бром-2-метилимидазо[1,2-а]пиримидина (300 мг), бис(пинаколато)дибора (431 мг), ацетата калия (278 мг), комплекса дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (57,8 мг) и цикlopентилметилового простого эфира (3 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130 °С в течение 2 часов. После этого полученную смесь фильтровали через целит и отгоняли летучие компоненты из фильтрата при пониженном давлении. Смесь полученного вещества, трет-бутил 4-(6-бром-8-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (500 мг), комплекса дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладийдихлорметана (46,0 мг), 2,0 М водного раствора карбоната натрия (1,13 мл) и 1,2-диметоксиэтана (13 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130 °С в течение 30 минут, отфильтровывали осадок, а затем промывали водой. Полученное твердое вещество растворяли в 7 н. растворе аммиака/метанола и добавляли активированный уголь. Полученную смесь фильтровали через целит и промывали метанолом. Из полученного фильтрата отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество промывали метанолом/этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (322 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,44 (9H, с), 2,05–2,30 (4H, м), 2,41 (3H, с), 3,11 (2H, шир. с), 3,98 (2H, д, *J* = 12,5 Гц), 7,69 (1H, д, *J* = 0,8 Гц), 8,18–8,32 (2H, м), 8,93 (1H, д, *J* = 2,6 Гц), 9,47 (1H, д, *J* = 2,6 Гц), 12,69 (1H, шир. с). МС: [M+H]⁺ 497,3.

(B)

8-Фтор-2-(4-фторпиперидин-4-ил)-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиримидин-6-ил)хиназолин-4(3H)-он



5 Смесь

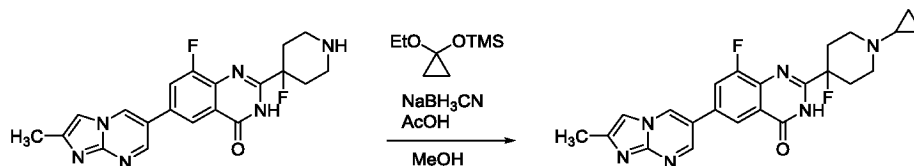
трет-бутил

4-фтор-4-[8-фтор-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиримидин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (322 мг) и муравьиной кислоты (3 мл) перемешивали при 60 °С в течение 10 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли 7 М раствор аммиака/метанола и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол) с получением указанного в заголовке соединения (196 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 2,03–2,36 (4H, м), 2,40 (3H, с), 2,79–3,05 (4H, м), 7,68 (1H, с), 8,11 (1H, дд, *J* = 11,7, 1,9 Гц), 8,25 (1H, д, *J* = 1,9 Гц), 8,91 (1H, д, *J* = 2,6 Гц), 9,44 (1H, д, *J* = 2,6 Гц). МС: [M+H]⁺ 397,3.

(C)

2-(1-Циклопро-4-фторпиперидин-4-ил)-8-фтор-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиримидин-6-ил)хиназолин-4(3H)-он



20

Смесь

8-фтор-2-(4-фторпиперидин-4-ил)-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиримидин-6-ил)хиназолин-4(3H)-он

олин-4(3H)-она (70 мг), ((1-этоксциклопропокси)триметилсилана (0,18 мл),
 цианотригидридобората натрия (22 мг), уксусной кислоты (0,053 мл) и метанола (3
 мл) перемешивали при 60 °С в течение 3 часов и отгоняли летучие компоненты
 при пониженном давлении. Оставшееся вещество очищали с помощью
 колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) и промывали
 полученное твердое вещество этилацетатом с получением указанного в заголовке
 соединения (8 мг).

МС: $[M+H]^+$ 437,3.

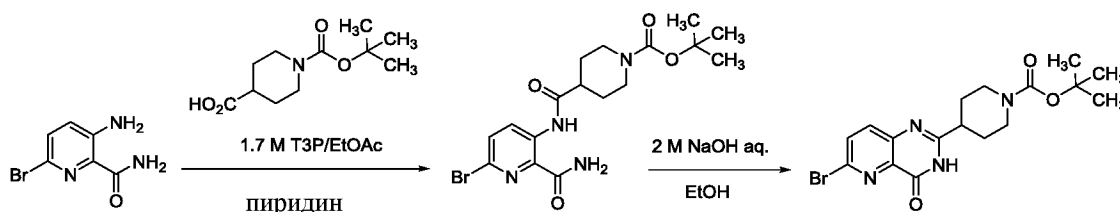
Рабочий пример 106

2-(1-Циклопропилпиперидин-4-ил)-6-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)пирид
 о[3,2-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он

(A)

трет-Бутил

4-(6-бром-4-оксо-3,4-дигидропиридо[3,2-*d*]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксил
 ат

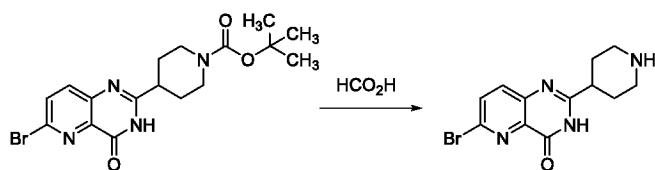


Смесь 1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (1,27 г),
 3-амино-6-бромпиколинамида (1,00 г), 1,7 М раствора ангидрида
 пропилфосфоновой кислоты/этилацетата (4,1 мл) и пиридина (20 мл)
 перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, после чего
 отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся
 твердому веществу добавляли этилацетат и воду, после чего органический слой
 отделяли, промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и
 насыщенным солевым раствором, а затем сушили над безводным сульфатом

магния. После этого отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли этанол (20 мл), после чего их смешивали и дополнительно добавляли при комнатной температуре 2,0 М водный раствор гидроксида натрия (4,63 мл). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и нейтрализовали с использованием 2,0 М хлористоводородной кислоты. Осадок отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (1,20 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,38–1,45 (9H, м), 1,54–1,71 (2H, м), 1,88 (2H, д, $J = 9,1$ Гц), 2,64–2,93 (3H, м), 4,04 (2H, д, $J = 12,5$ Гц), 7,86–7,97 (2H, м), 12,64 (1H, шир. с).

(В) 6-Бром-2-(пиперидин-4-ил)пиродо[3,2- d]пиримидин-4(3H)-он



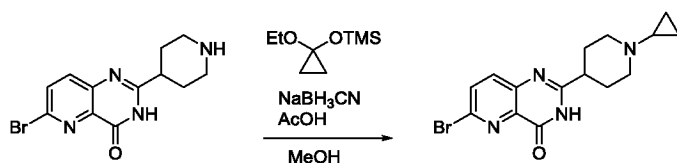
Смесь

трет-бутил

4-(6-бром-4-оксо-3,4-дигидропиродо[3,2- d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,23 г) и муравьиной кислоты (12 мл) перемешивали при 60 °С в течение 10 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. После этого к оставшемуся твердому веществу добавляли 5% раствор гидроксида аммония и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем полученное твердое вещество промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (929 мг).

МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309,2.

(С) 6-Бром-2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)пиродо[3,2- d]пиримидин-4(3H)-он

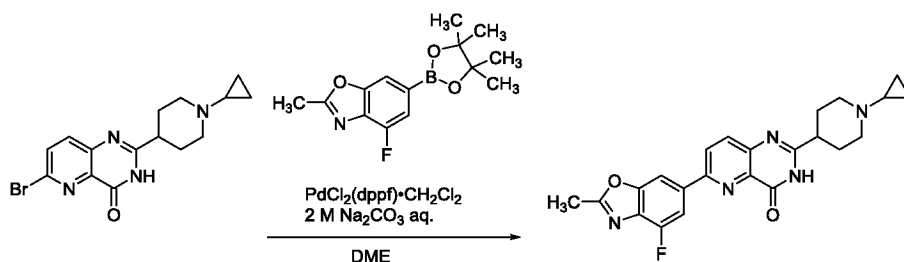


Смесь 6-бром-2-(пиперидин-4-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (929 мг), ((1-этоксциклопропил)окси)(триметил)силана (3,02 мл), цианотригидридобората натрия (378 мг), уксусной кислоты (1,80 мл) и метанола (20 мл) перемешивали при 60 °С в течение 16 часов и охлаждали до комнатной температуры. Полученный осадок отфильтровывали, а затем промывали метанолом и водой с получением указанного в заголовке соединения (630 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 0,24–0,34 (2H, м), 0,37–0,46 (2H, м), 1,55–1,78 (3H, м), 1,80–1,91 (2H, м), 2,12–2,27 (2H, м), 2,54–2,66 (1H, м), 3,02 (2H, д, *J* = 11,3 Гц), 7,93 (2H, с), 12,50 (1H, шир. с). МС: [M+H]⁺ 349,2.

(D)

2-(1-Циклопропилпиперидин-4-ил)-6-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он



Смесь

4-фтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензоксазола (286 мг), 6-бром-2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (300 мг), комплекса дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) дихлорметана (35,1 мг), 2,0 М водного раствора карбоната натрия (1,29 мл) и 1,2-диметоксиэтана (15 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения

при 130 °С в течение 40 минут, после чего осадок отфильтровывали и промывали 1,2-диметоксиэтаном и водой. Полученное твердое вещество растворяли в 7 н. растворе аммиака/метанола и фильтровали смесь через силикагель (NH). Затем из фильтрата отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении.

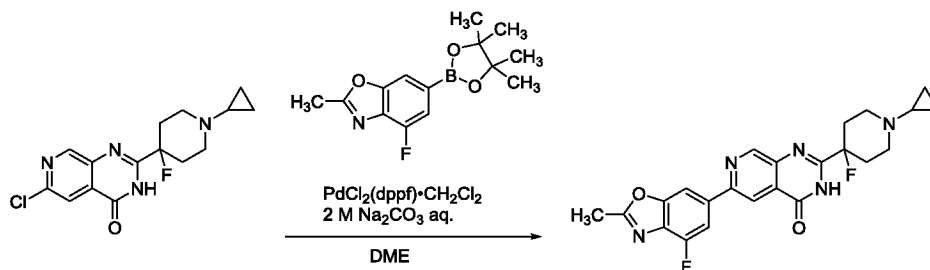
- 5 Оставшееся твердое вещество промывали этилацетатом и этанолом/водой с получением указанного в заголовке соединения (70 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 0,25–0,35 (2H, м), 0,37–0,47 (2H, м), 1,59–1,70 (1H, м), 1,70–1,83 (2H, м), 1,84–1,94 (2H, м), 2,13–2,32 (2H, м), 2,54–2,67 (1H, м), 2,69 (3H, с), 3,03 (2H, д, *J* = 11,3 Гц), 8,06–8,14 (2H, м), 8,38 (1H, д, *J* = 1,1 Гц), 8,48 (1H, д, *J* = 8,7 Гц), 12,30 (1H, шир. с). МС: [M+H]⁺ 420,3.

10

Рабочий пример 107

2-(1-Циклопропил-4-фторпиперидин-4-ил)-6-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он



15

Смесь

4-фтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензоксазол

а (250 мг),

6-хлор-2-(4-фтор-1-циклопропилпиперидин-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он

а (243 мг), комплекса

20

дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладийдихлорметана (30,7 мг),

2,0 М водного раствора карбоната натрия (1,13 мл) и 1,2-диметоксиэтана (15 мл)

перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130 °С в течение

40 минут, после чего осадок отфильтровывали. К полученному твердому

веществу добавляли этилацетат и воду, а затем органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния. После этого отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество промывали этилацетатом, метанолом и
 5 водой с получением указанного в заголовке соединения (40 мг).

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ : 0,30–0,51 (4H, м), 1,67–1,77 (1H, м), 2,01–2,17 (3H, м), 2,19–2,33 (1H, м), 2,53–2,57 (1H, м), 2,68 (3H, с), 2,93 (2H, д, $J = 11,7$ Гц), 8,09 (1H, дд, $J = 11,9, 1,3$ Гц), 8,39 (1H, д, $J = 1,1$ Гц), 8,57 (1H, д, $J = 0,8$ Гц), 9,10 (1H, д, $J = 0,8$ Гц), 12,67 (1H, шир. с). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438,3.

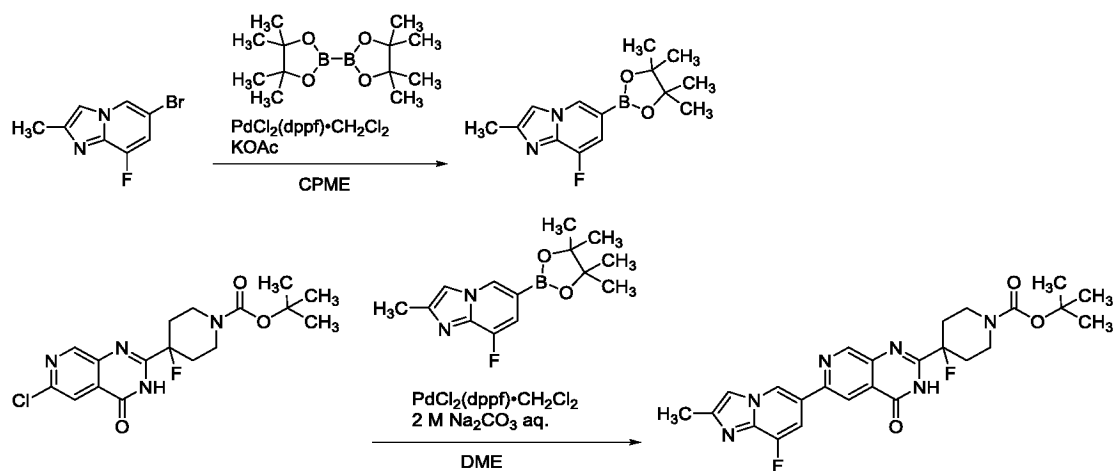
10 Рабочий пример 108

2-(4-Фтор-1-метилпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил) пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он

(A)

трет-Бутил

4-фтор-4-[6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидропирид
 15 о[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



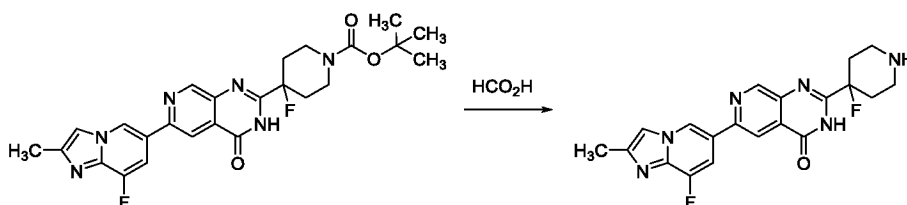
Смесь 6-бром-8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (360 мг), бис(пинаколато)дибора (478 мг), ацетата калия (308 мг), комплекса
 20 дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (64,1 мг) и циклопентилметилового простого эфира (5 мл) перемешивали в условиях

микроволнового излучения при 130 °С в течение 30 минут. После этого полученную смесь фильтровали через целит и отгоняли летучие компоненты из фильтрата при пониженном давлении. Смесь полученного вещества, трет-бутил 4-(6-хлор-4-оксо-3,4-дигидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (600 мг), комплекса дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (64,0 мг), 2,0 М водного раствора карбоната натрия (1,57 мл) и 1,2-диметоксиэтана (9 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130 °С в течение 30 минут. Затем в смесь добавляли воду и удаляли нерастворимые компоненты путем фильтрации, фильтрат экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния. Полученную смесь фильтровали через силикагель (NH) и отгоняли летучие компоненты из фильтрата при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (573 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,43 (9H, с), 1,94–2,30 (4H, м), 2,37 (3H, с), 3,17 (2H, д, *J* = 5,3 Гц), 3,82 (2H, д, *J* = 12,8 Гц), 7,81 (1H, д, *J* = 12,8 Гц), 7,89 (1H, д, *J* = 2,6 Гц), 8,30 (1H, с), 8,87 (1H, с), 9,21 (1H, с). МС: [M+H]⁺ 497,3.

(В)

6-(8-Фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-2-(4-фторпиперидин-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3H)-он



Смесь

трет-бутил

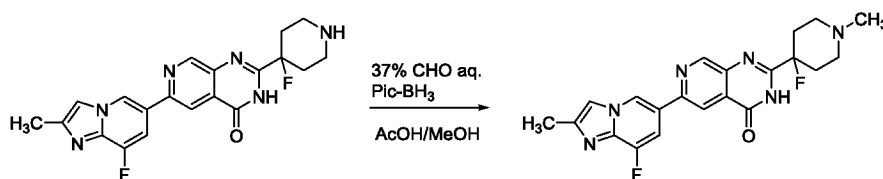
4-фтор-4-[6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидропирид

о[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (573 мг) и муравьиной кислоты (2 мл) перемешивали при 70 °С в течение 30 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли 7 М раствор аммиака/метанола (5 мл) и воду (5 мл), после чего
 5 фильтровали осадок. Полученное твердое вещество промывали этанолом/водой с получением указанного в заголовке соединения (403 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 2,03–2,40 (7H, м), 2,88–3,12 (4H, м), 7,83–7,92 (2H, м), 8,40 (1H, с), 8,99 (1H, с), 9,29 (1H, д, *J* = 1,1 Гц). MS: [M+H]⁺ 397,3.

(C)

- 10 2-(4-Фтор-1-метилпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он



К

смеси

6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-2-(4-фторпиперидин-4-ил)пиридо[

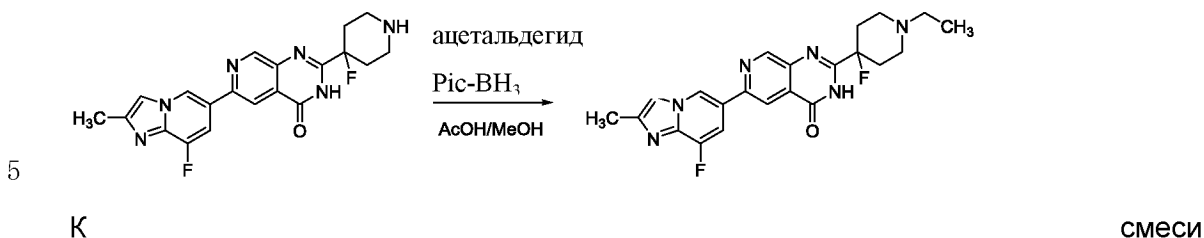
- 15 3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (122 мг), метанола (2 мл), уксусной кислоты (0,2 мл) и 37% водного раствора формальдегида (0,125 мл) добавляли комплекс боран-2-метилпиридина (49,5 мг) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 часов. Из полученной смеси при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты и очищали оставшееся твердое вещество с помощью
 20 колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат). Полученное твердое вещество промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (55,0 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 2,04–2,35 (9H, м), 2,38 (3H, д, *J* = 0,8 Гц), 2,71–2,84 (2H, м), 7,86–7,98 (2H, м), 8,50 (1H, с), 9,10 (1H, с), 9,35 (1H, д, *J* = 1,5 Гц), 12,58 (1H,

с). МС: $[M+H]^+$ 411,3.

Рабочий пример 109

2-(1-Этил-4-фторпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он



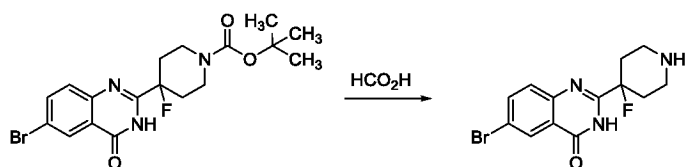
6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(4-фторпиперидин-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (128 мг), метанола (2 мл), уксусной кислоты (0,2 мл) и ацетальдегида (0,18 мл) добавляли комплекс боран-2-метилпиридина (51,7 мг) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 часов. Из полученной смеси при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты и очищали оставшееся твердое вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат). Полученное твердое вещество промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (55,0 мг).

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,05 (3H, т, $J = 7,2$ Гц), 2,04–2,47 (11H, м), 2,87 (2H, д, $J = 9,4$ Гц), 7,91 (2H, дд, $J = 7,2, 4,5$ Гц), 8,49 (1H, с), 9,09 (1H, с), 9,35 (1H, д, $J = 1,1$ Гц), 12,60 (1H, с). МС: $[M+H]^+$ 425,3.

Рабочий пример 110

2-[4-Фтор-1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиназолин-4(3*H*)-он

(А) 6-Бром-2-(4-фторпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3*H*)-он



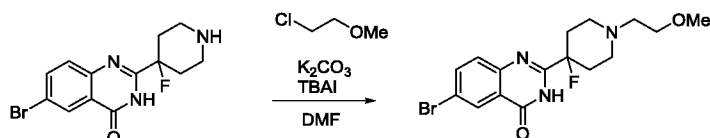
Смесь

трет-бутил

4-(6-бром-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (0,99 г) и муравьиной кислоты (10 мл) перемешивали при 70 °С в течение 30 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли 7 М раствор аммиака/метанола (5 мл) и воду (5 мл), после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Затем оставшееся твердое вещество промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (750 мг).

- ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,90–2,26 (4H, м), 2,82 (2H, тд, *J* = 12,0, 2,8 Гц), 2,89–3,02 (2H, м), 7,58 (1H, д, *J* = 8,7 Гц), 7,92 (1H, дд, *J* = 8,7, 2,3 Гц), 8,18 (1H, д, *J* = 2,3 Гц). МС: [M+H]⁺ 326,1.

(В) 6-Бром-2-[4-фтор-1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]хиназолин-4(3*H*)-он



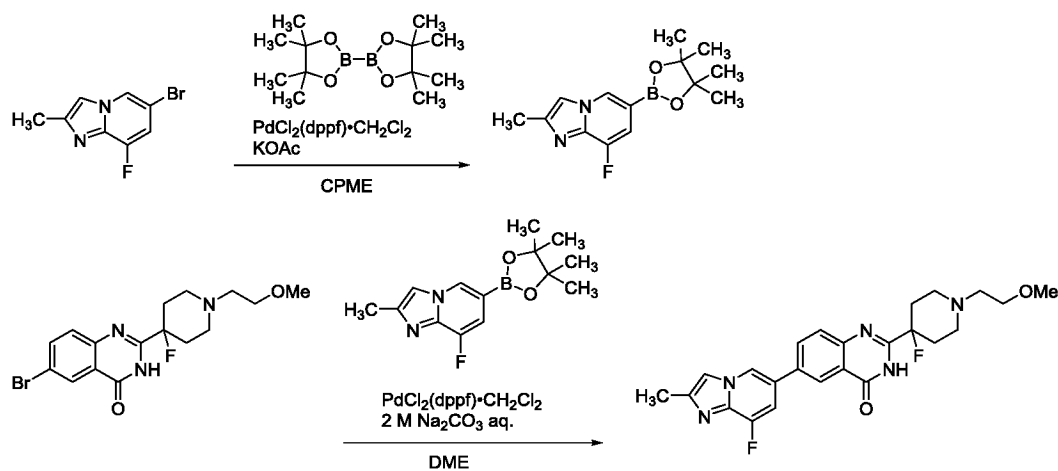
- Затем смесь 6-бром-2-(4-фторпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3*H*)-она (400 мг), 1-хлор-2-метоксиэтана (0,123 мл), карбоната калия (339 мг), тетрабутиламмония йодида (45,3 мг) и ДМФА (5 мл) перемешивали при 90 °С в течение ночи, при комнатной температуре добавляли воду, после чего их смешивали. Смесь экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, а затем сушили над безводным сульфатом магния и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле

(NH, гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг).

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,99–2,38 (6H, м), 2,52–2,58 (2H, м), 2,78–2,92 (2H, м), 3,25 (3H, с), 3,46 (2H, т, $J = 5,9$ Гц), 7,62 (1H, д, $J = 8,7$ Гц), 7,97 (1H, дд, $J = 8,7$, 2,3 Гц), 8,20 (1H, д, $J = 2,3$ Гц), 12,47 (1H, шир. с). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384,2.

(С)

2-[4-фтор-1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиназолин-4(3H)-он



Смесь 6-бром-8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (116 мг), бис(пинаколато)дибора (154 мг), ацетата калия (99,5 мг), комплекса дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (20,7 мг) и циклопентилметилового простого эфира (2 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130 °С в течение 60 минут. После этого смесь фильтровали через целит и отгоняли летучие компоненты из фильтрата при пониженном давлении. Смесь полученного вещества, 6-бром-2-[4-фтор-1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]хиназолин-4(3H)-она (150 мг), комплекса дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (15,9 мг), 2,0 М водного раствора карбоната натрия (0,586 мл) и 1,2-диметоксиэтана (15 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения

при 130 °С в течение 50 минут. После удаления путем фильтрации нерастворимых компонентов к фильтрату добавляли этилацетат и воду, после чего отделяли органический слой. Полученный органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) и промывали этилацетатом и водой с получением указанного в заголовке соединения (97 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 2,02–2,35 (6H, м), 2,38 (3H, с), 2,55 (2H, т, *J* = 5,9 Гц), 2,81–2,93 (2H, м), 3,26 (3H, с), 3,47 (2H, т, *J* = 5,9 Гц), 7,63 (1H, дд, *J* = 12,5, 1,5 Гц), 7,76 (1H, д, *J* = 8,7 Гц), 7,83–7,88 (1H, м), 8,18 (1H, дд, *J* = 8,7, 2,3 Гц), 8,41 (1H, д, *J* = 2,3 Гц), 8,95 (1H, д, *J* = 1,5 Гц), 12,40 (1H, шир. с). МС: [M+H]⁺ 454,3.

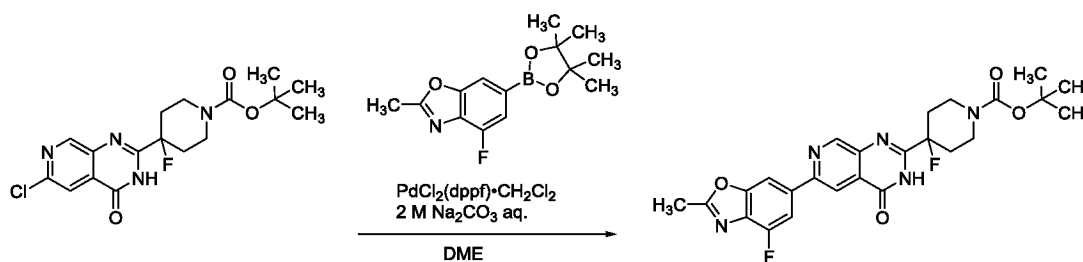
Пример 111

6-(4-фтор-2-мети-1,3-бензоксазол-6-ил)-2-(4-фторпиперидин-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он

(A)

трет-Бутил

4-фтор-4-[6-(4-фтор-2-мети-1,3-бензоксазол-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Смесь

4-фтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензоксазол

а (261 мг), *трет*-бутил

4-(6-хлор-4-оксо-3,4-дигидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-ка

рбоксилата (300 мг), комплекса

дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (72,1

мг), 2,0 М водного раствора карбоната натрия (1,18 мл) и 1,2-диметоксиэтана (15

мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130 °С в течение 40

5 минут. К полученной смеси добавляли этилацетат и воду, после чего отделяли

органический слой. Полученный органический слой промывали водой и

насыщенным солевым раствором, а затем сушили над безводным сульфатом

магния и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся

твердое вещество промывали этилацетатом и этанолом/водой с получением

10 указанного в заголовке соединения (70 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,41–1,49 (9H, м), 2,14 (4H, д, *J* = 17,4 Гц), 2,69 (3H,

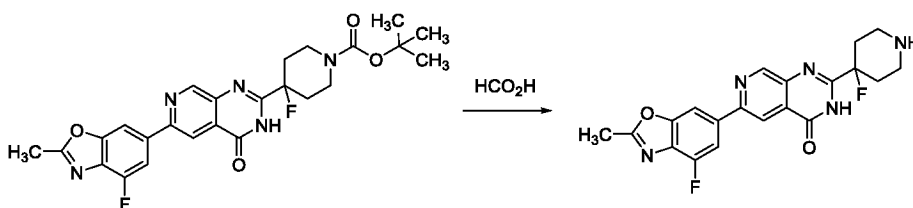
с), 3,12 (2H, шир. с), 3,98 (2H, д, *J* = 14,0 Гц), 8,10 (1H, дд, *J* = 11,7, 1,1 Гц), 8,41 (1H,

д, *J* = 1,1 Гц), 8,59 (1H, д, *J* = 0,8 Гц), 9,13 (1H, с), 12,81 (1H, с).

(В)

15 6-(4-Фтор-2-мети-1,3-бензоксазол-6-ил)-2-(4-фторпиперидин-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пи

римидин-4(3*H*)-он



Смесь

трет-бутил

4-фтор-4-[6-(4-фтор-2-мети-1,3-бензоксазол-6-ил)-4-оксо-3,4-дигидропиридо[3,4-*d*]

20 пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (72 мг) и муравьиной кислоты (1 мл)

перемешивали при 60 °С в течение 10 минут, после чего отгоняли летучие

компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу

добавляли 5% раствор гидроксида аммония, а затем отгоняли летучие

компоненты при пониженном давлении, полученное твердое вещество промывали этилацетатом и водой с получением указанного в заголовке соединения (30,0 мг).

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 2,08–2,41 (4H, м), 2,68 (3H, с), 2,98 (2H, д, $J = 11,7$ Гц), 3,07 (2H, шир. с), 8,04 (1H, дд, $J = 11,9, 1,3$ Гц), 8,33 (1H, д, $J = 1,1$ Гц), 8,48 (1H, д, $J = 0,8$ Гц), 8,96–9,09 (1H, м). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398,3.

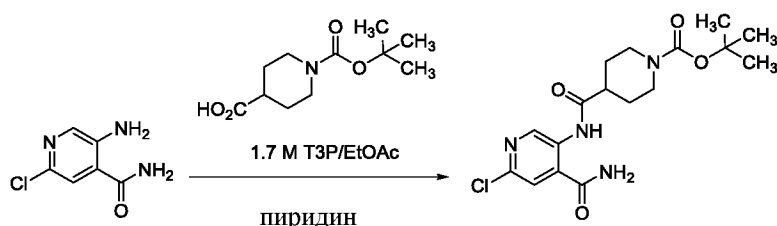
Рабочий пример 112

6-(8-Фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он

(А)

трет-Бутил

10 4-[(4-карбамоил-6-хлорпиридин-3-ил)карбамоил]пиперидин-1-карбоксилат



Смесь 1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (3,38 г), 5-амино-2-хлоризоникотиновой кислоты (2,53 г), 1,7 М раствора ангидрида пропилфосфоновой кислоты/этилацетата (13 мл) и пиридина (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К смеси дополнительно добавляли 0,1 М хлористоводородную кислоту и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, а затем сушили над безводным сульфатом магния и отгоняли летучие

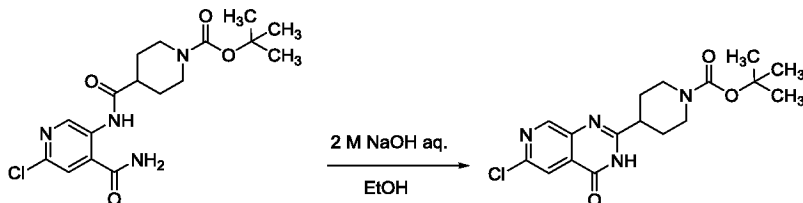
20 компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество промывали диизопропиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (4,94 г).

МС: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 405,3.

(B)

трет-бутил

4-(6-хлор-4-оксо-3,4-дигидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



5

К

трет-бутил

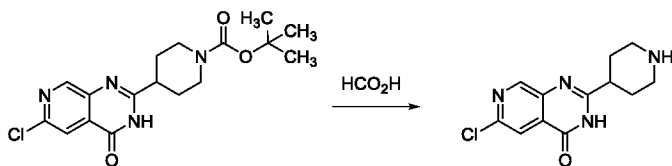
4-[(4-карбамоил-6-хлорпиридин-3-ил)карбамоил]пиперидин-1-карбоксилату (4,94 г) добавляли этанол (40 мл), после чего их смешивали и дополнительно добавляли при комнатной температуре 2,0 М водный раствор гидроксида натрия (19,4 мл). Затем смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 часов и

10 нейтрализовали с использованием 2,0 М хлористоводородной кислоты. К полученной смеси добавляли воду, осадок выделяли путем фильтрации и промывали этанолом/водой (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (4,47 г).

МС: $[M+H]^+$ 365,2.

15

(C) 6-хлор-2-(пиперидин-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он



Смесь

трет-бутил

4-(6-

хлор

-4-оксо-3,4-дигидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (3,41 г) и муравьиной кислоты (15 мл) перемешивали при 70 °С в течение 30 минут,

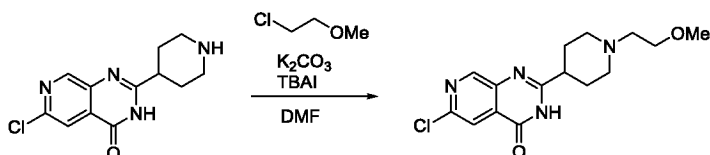
20 после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу добавляли 5% раствор гидроксида аммония, осадок отфильтровывали и промывали водой с получением указанного в

заголовке соединения (2,91 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,64–1,94 (4H, м), 2,57–2,77 (3H, м), 3,11 (2H, д, J = 12,1 Гц), 7,86 (1H, с), 8,75 (1H, д, J = 0,8 Гц). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 265,2.

(D) 6-хлор-2-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]пиридо[3,4- d]пиримидин-4(3H)-он

5



Затем смесь 6-хлор-2-(пиперидин-4-ил)пиридо[3,4- d]пиримидин-4(3H)-она (1,20 г), 1-хлор-2-метоксиэтана (0,455 мл), карбоната калия (1,25 г), тетрабутиламмония йодида (167 мг) и ДМФА (15 мл) перемешивали при 90 °С в течение ночи и дополнительно добавляли при комнатной температуре насыщенный солевой раствор, после чего их смешивали. Смесь экстрагировали ТГФ/1,2-диметоксиэтаном. Полученный органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество промывали диизопропиловым простым эфиром/этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (701 мг).

10

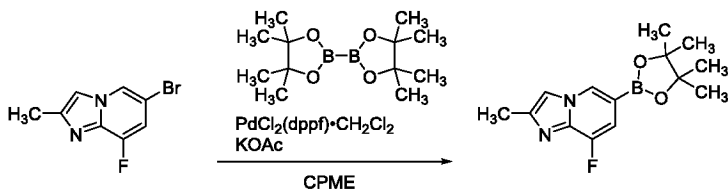
15

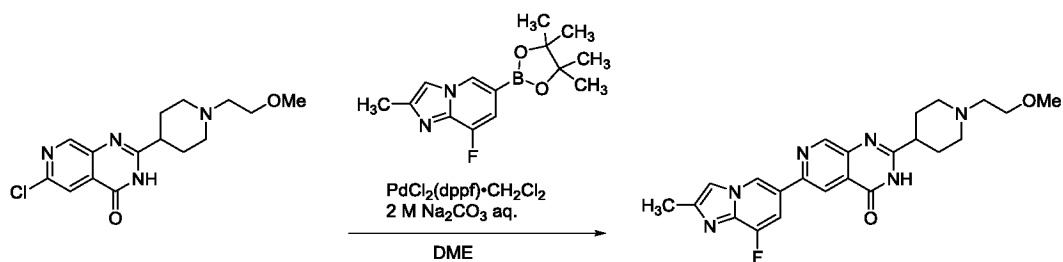
^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,70–1,93 (4H, м), 1,95–2,10 (2H, м), 2,42–2,64 (3H, м), 2,97 (2H, д, J = 11,7 Гц), 3,24 (3H, с), 3,44 (2H, т, J = 5,9 Гц), 7,93 (1H, д, J = 0,8 Гц), 8,84 (1H, д, J = 0,8 Гц), 12,56 (1H, шир. с). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323,2.

(E)

20

6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2- a]пиридин-6-ил)-2-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]пиридо[3,4- d]пиримидин-4(3H)-он





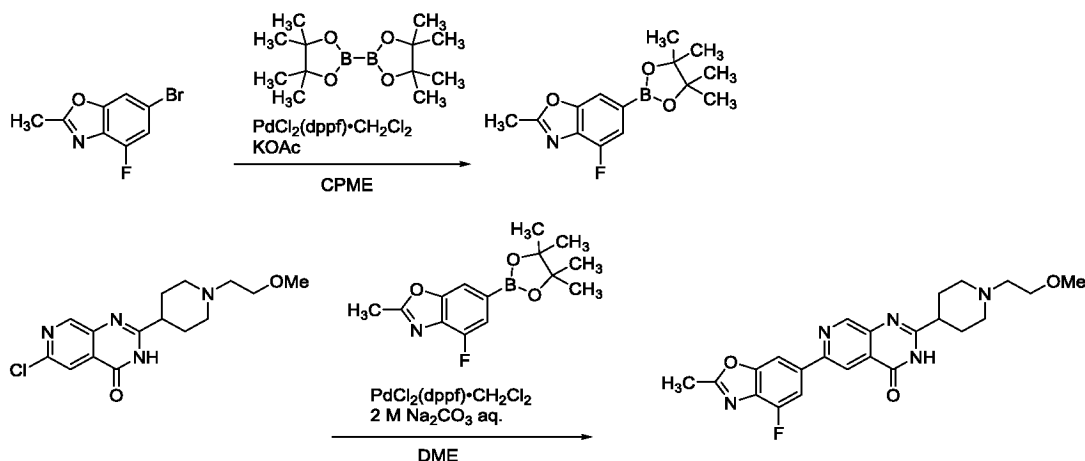
Смесь 6-бром-8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (120 мг), бис(пинаколато)дибора (160 мг), ацетата калия (103 мг), комплекса дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (21,4 мг) и циклопентилметилового простого эфира (3 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130 °С в течение 30 минут. После этого полученную смесь фильтровали через целит и отгоняли летучие компоненты из фильтрата при пониженном давлении. Смесь полученного вещества, 6-хлор-2-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (155 мг), комплекса дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (19,6 мг), 2,0 М водного раствора карбоната натрия (0,48 мл) и 1,2-диметоксиэтана (3 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130 °С в течение 30 минут. Затем в полученную смесь добавляли воду и удаляли нерастворимые компоненты путем фильтрации, фильтрат экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Затем оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат), промывали полученное твердое вещество этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (101 мг).

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,73–1,95 (4H, м), 2,05 (2H, т, $J = 10,8$ Гц), 2,38 (3H, с), 2,42–2,66 (3H, м), 3,00 (2H, д, $J = 11,3$ Гц), 3,25 (3H, с), 3,45 (2H, т, $J = 5,9$ Гц), 7,83–7,94 (2H, м), 8,44 (1H, д, $J = 0,8$ Гц), 9,04 (1H, д, $J = 0,8$ Гц), 9,30 (1H, д, $J = 1,5$

Гц), 12,50 (1H, шир. с). МС: $[M+H]^+$ 437,3.

Рабочий пример 113

6-(4-Фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-2-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он



Смесь 6-бром-4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазола (202 мг),

бис(пинаколато)дибора (268 мг), ацетата калия (173 мг), комплекса дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (35,9

10 мг) и циклопентилметилового простого эфира (3 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130 °С в течение 30 минут. После этого полученную смесь фильтровали через целит и отгоняли летучие компоненты из фильтрата при пониженном давлении. Смесь полученного вещества, 6-хлор-2-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она

15 (200 мг), комплекса дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (101 мг), 2,0 М водного раствора карбоната натрия (0,62 мл) и 1,2-диметоксиэтана (4 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130 °С в течение 30 минут. Затем в полученную смесь добавляли воду и удаляли нерастворимые компоненты путем фильтрации, фильтрат

20 экстрагировали этилацетатом/ТГФ. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния, после чего очищали смесь с помощью колоночной

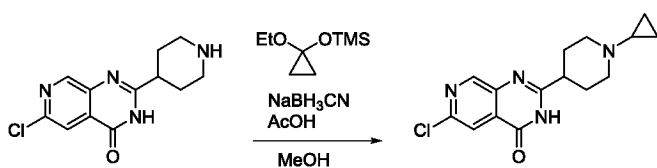
хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) и промывали полученное твердое вещество этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (98,9 мг).

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,73–1,95 (4H, м), 1,97–2,10 (2H, м), 2,57 (3H, д, $J = 11,7$ Гц), 2,68 (3H, с), 2,99 (2H, д, $J = 11,3$ Гц), 3,25 (3H, с), 3,45 (2H, т, $J = 5,9$ Гц), 8,07 (1H, дд, $J = 11,9, 1,3$ Гц), 8,37 (1H, д, $J = 1,5$ Гц), 8,53 (1H, с), 9,06 (1H, с), 12,53 (1H, шир. с). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438,3.

Рабочий пример 114

2-(1-Циклопропилпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он

(A) 6-Хлор-2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он

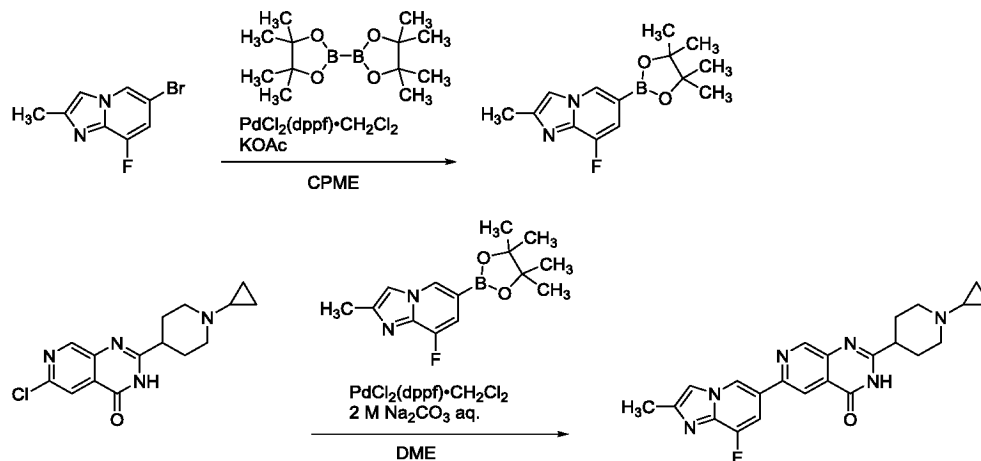


Смесь 6-хлор-2-(пиперидин-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (1,0 г), ((1-этоксциклопропил)окси)(триметил)силана (3,8 мл), цианотригидридобората натрия (475 мг), уксусной кислоты (2,27 мл) и метанола (14 мл) перемешивали при 60 °С в течение 15 часов, после чего при комнатной температуре дополнительно добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смешивали. После этого отделяли органический слой. Полученный органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором, а затем сушили над безводным сульфатом магния и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество промывали диизопропиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (910 мг).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305,2.

(B)

2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он

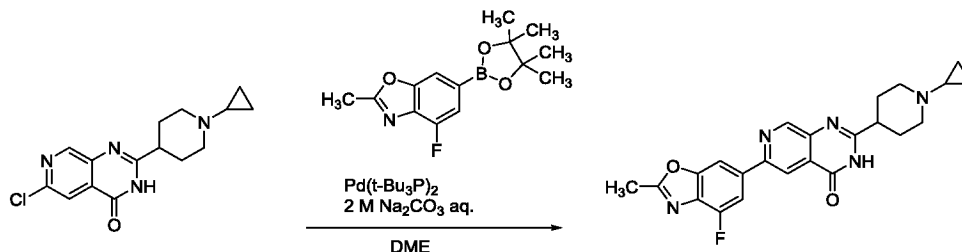


Смесь 6-бром-8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (293 мг), бис(пинаколато)дибора (390 мг), ацетата калия (251 мг), комплекса дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (52,3 мг) и циклопентилметилового простого эфира (3 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130 °С в течение 60 минут. После этого полученную смесь фильтровали через целит и отгоняли летучие компоненты из фильтрата при пониженном давлении. Смесь полученного вещества, 6-хлор-2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (300 мг), комплекса дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (40,2 мг), 2,0 М водного раствора карбоната натрия (1,48 мл) и 1,2-диметоксиэтана (15 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 130 °С в течение 50 минут и отфильтровывали осадок. Фильтрат очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (62 мг).

МС: $[M+H]^+$ 419,3.

Рабочий пример 115

2-(1-Циклопропилпиперидин-4-ил)-6-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он



5 Смесь

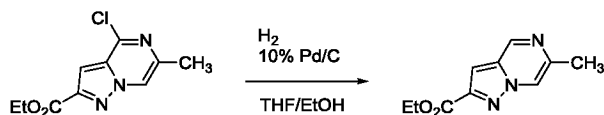
4-фтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензоксазол
а (409 мг),
6-хлор-2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (300
мг), бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладия (0) (50,3 мг), 2,0 М водного раствора
10 карбоната натрия (1,48 мл) и 1,2-диметоксиэтана (15 мл) перемешивали в
условиях микроволнового излучения при 130 °С в течение 50 минут, после чего
осадок отфильтровывали. Фильтрат очищали с помощью колоночной
хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в
заголовке соединения (27 мг).

15 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 0,27–0,50 (4H, м), 1,59–1,70 (1H, м), 1,71–1,84 (2H, м), 1,85–1,95 (2H, м), 2,14–2,30 (2H, м), 2,57–2,65 (1H, м), 2,68 (3H, с), 3,04 (2H, д, *J* = 11,3 Гц), 8,06 (1H, дд, *J* = 11,9, 1,3 Гц), 8,36 (1H, д, *J* = 1,5 Гц), 8,52 (1H, с), 8,97–9,14 (1H, м), 12,51 (1H, шир. с). МС: [M+H]⁺ 420,3.

Рабочий пример 116

20 6-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)-2-(6-метилпиразоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)хиназол
ин-4(3*H*)-он

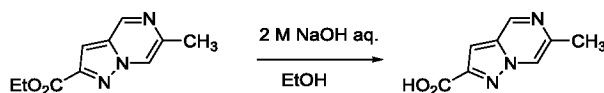
(А) Этил 6-метилпиразоло[1,5-*a*]пиазин-2-карбоксилат



Смесь этил 4-хлор-6-метилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксилата (1 г), палладий-активированного угля (10% палладия) (261 мг), триэтиламина (1,16 мл), этанола (150 мл) и ТГФ (50 мл) перемешивали при нормальном давлении атмосферы водорода при комнатной температуре в течение 13 минут, после чего удаляли катализатор путем фильтрации и отгоняли из фильтрата летучие компоненты при пониженном давлении. Полученное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (553 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,34 (3H, т, *J* = 7,2 Гц), 2,48 (3H, д, *J* = 1,1 Гц), 4,37 (2H, к, *J* = 7,2 Гц), 7,40 (1H, д, *J* = 1,1 Гц), 8,72 (1H, д, *J* = 1,1 Гц), 9,21 (1H, д, *J* = 1,5 Гц). МС: [M+H]⁺ 206,1.

(В) 6-метилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоновая кислота

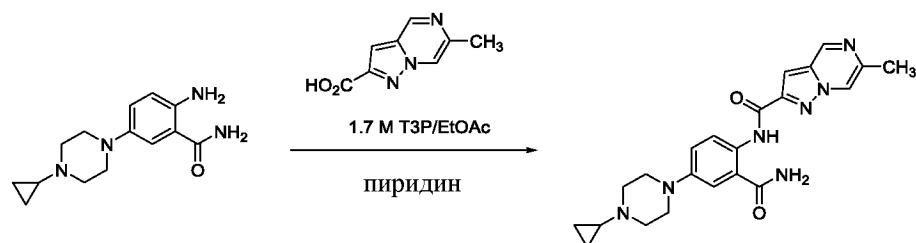


К смеси этил 6-метилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксилата (545 мг) и этанола (6 мл) добавляли а 2,0 М водного раствора гидроксида натрия (6,64 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. После этого отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении и добавляли 2,0 М хлористоводородную кислоту при комнатной температуре для доведения уровня pH до около 3. Полученный осадок отфильтровывали, а затем промывали полученное твердое вещество водой, этанолом и этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (439 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 2,48 (3H, д, *J* = 0,8 Гц), 7,34 (1H, д, *J* = 0,8 Гц), 8,67–8,70 (1H, м), 9,19 (1H, д, *J* = 1,5 Гц), 13,28 (1H, с). МС: [M+H]⁺ 178,1.

(C)

N-[2-карбамоил-4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)фенил]-6-метилпиразоло[1,5-а]п
иразин-2-карбоксамид

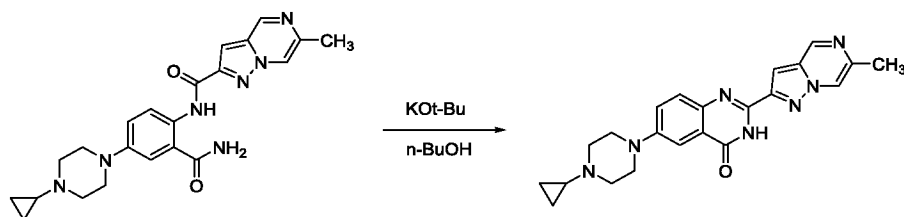


5 Смесь 6-метилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоновой кислоты (300 мг), 1,7 М раствора ангидрида пропилфосфоновой кислоты/этилацетата (1,49 мл) и пиридина (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и дополнительно добавляли в нее 2-амино-5-(4-циклопропилпиперизин-1-ил)бензамид (529 мг). Затем смесь
10 перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут. После того как при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к оставшемуся твердому веществу добавляли воду (2 мл) и 15% водный раствор карбоната калия (1 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. После этого промывали твердое вещество, полученное путем фильтрации осадка,
15 водой, метанолом и этилацетатом. Полученное твердое вещество перемешивали в ТГФ/метаноле и отфильтровывали осадок. Затем полученное твердое вещество промывали метанолом и этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (636 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 0,32–0,49 (4H, м), 1,62–1,72 (1H, м), 2,49 (3H, с),
20 2,62–2,77 (4H, м), 3,10–3,20 (4H, м), 7,15 (1H, дд, *J* = 9,1, 2,6 Гц), 7,31 (1H, д, *J* = 2,6 Гц), 7,36 (1H, д, *J* = 0,8 Гц), 7,62 (1H, шир. с), 8,28 (1H, шир. с), 8,54 (1H, д, *J* = 9,1 Гц), 8,70–8,74 (1H, м), 9,21 (1H, д, *J* = 1,5 Гц), 12,50 (1H, с). МС: [M+H]⁺ 420,2.

(D)

6-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-2-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)хиназол
ин-4(3*H*)-он



Смесь

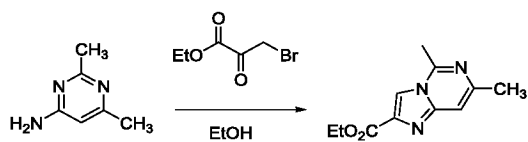
- 5 *N*-[2-карбамоил-4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)фенил]-6-метилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксамида (610 мг), *tert*-бутоксид калия (каталитическое количество) и 1-бутанола (20 мл) перемешивали при 120 °С в течение 10 часов и охлаждали до комнатной температуры. Полученный осадок отфильтровывали, а затем промывали полученное твердое вещество водой, этанолом и этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (405 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 0,45–0,53 (4H, м), 1,64–1,74 (1H, м), 2,59 (3H, д, *J* = 0,8 Гц), 2,77–2,84 (4H, м), 3,29–3,39 (4H, м), 7,41–7,49 (2H, м), 7,67 (1H, д, *J* = 2,6 Гц), 7,72 (1H, д, *J* = 9,1 Гц), 8,17–8,21 (1H, м), 9,07 (1H, д, *J* = 1,1 Гц), 10,02 (1H, шир. с).
МС: [M+H]⁺ 402,2.

- 15 Рабочий пример 117

6-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-2-(5,7-диметилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил)хиназолин-4(3*H*)-он

(А) Этил 5,7-диметилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилат

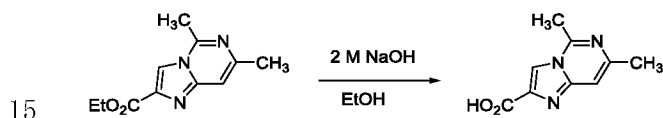


- 20 К смеси 2,6-диметил-4-аминопиримидина (5,0 г) и этанола (20 мл) при комнатной температуре добавляли этил 3-бром-2-оксопропионат (9,9 г) и нагревали смесь до кипения с обратным холодильником в течение 1 часа.

Полученную смесь концентрировали, для чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении, а осадок отфильтровывали. Затем из фильтрата отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К полученному веществу добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором, а затем сушили над безводным сульфатом натрия и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и перекристаллизовывали из этанола/диизопропилового простого эфира с получением указанного в заголовке соединения (837 мг).

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ : 1,33 (3H, т, $J = 7,2$ Гц), 2,42 (3H, д, $J = 0,8$ Гц), 2,80 (3H, с), 4,33 (2H, к, $J = 7,2$ Гц), 7,30–7,33 (1H, м), 8,50 (1H, д, $J = 1,1$ Гц). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 220,1.

(В) 5,7-диметилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота



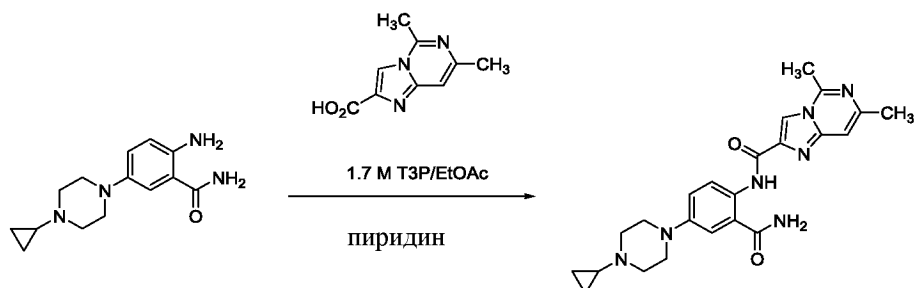
К смеси этил 5,7-диметилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (930 мг) и этанола (10 мл) добавляли 2,0 М водный раствор гидроксида натрия (848 мг), после чего смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и при 50 °С в течение 1 часа. Отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении и добавляли 6,0 М хлористоводородную кислоту при комнатной температуре для доведения уровня pH до 3–4. Смесь очищали на колонке со смолой HP-20 (вода и ацетон) и перекристаллизовывали из воды/ацетона с получением указанного в заголовке соединения (742 мг).

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ : 2,41 (3H, с), 2,77 (3H, с), 7,25 (1H, с), 8,23 (1H, с).

МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 192,1.

(C)

N-[2-карбамоил-4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)фенил]-(5,7-диметилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид



- 5 Смесь 5,7-диметилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновой кислоты (250 мг), 1,7 М раствора ангидрида пропилфосфоновой кислоты/этилацетата (1,25 мл) и пиридина (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, и дополнительно добавляли в нее 2-амино-5-(4-циклопропилпиперидин-1-ил)бензамид (441 мг). Затем смесь
- 10 перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После того как при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к оставшемуся твердому веществу добавляли воду (2 мл) и 15% водный раствор карбоната калия (1 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Осадок отфильтровывали, полученное твердое вещество промывали водой, метанолом и
- 15 диизопропиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (262 мг).

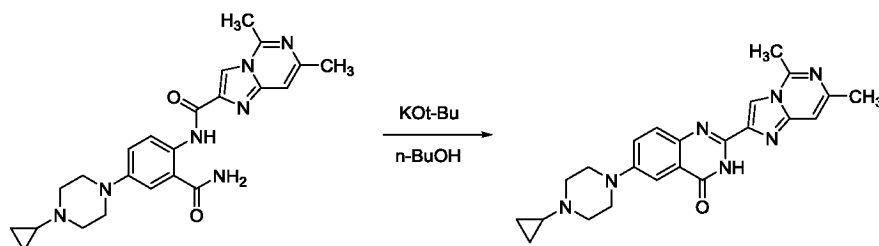
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 0,32–0,49 (4H, м), 1,47–1,71 (1H, м), 2,44 (3H, с), 2,63–2,74 (4H, м), 2,82 (3H,с), 3,06–3,22 (4H, м), 7,14 (1H, дд, *J* = 9,1, 2,6 Гц), 7,28 (1H, д, *J* = 2,6 Гц), 7,37 (1H, с), 7,59 (1H, шир. с), 8,22 (1H, шир. с), 8,42 (1H, д, *J* = 0,8 Гц), 8,55 (1H, д, *J* = 9,4 Гц), 12,32 (1H, с). МС: [M+H]⁺ 434,3.

20

(D)

6-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-2-(5,7-диметилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил)хи

назолин-4(3*H*)-он



Смесь

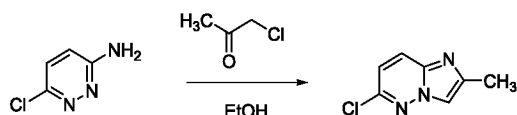
N-[2-карбамоил-4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)фенил]-(5,7-диметилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамида (260 мг), *tert*-бутоксид калия (каталитическое количество) и 1-бутанола (10 мл) перемешивали при 120 °С в течение 10 часов и охлаждали до комнатной температуры. После этого полученный осадок отфильтровывали и промывали этанолом, полученное твердое вещество перекристаллизовывали из ТГФ/метанола/воды с получением указанного в заголовке соединения (148 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 0,44–0,54 (4H, м), 1,65–1,73 (1H, м), 2,54 (3H, с), 2,76–2,85 (4H, м), 2,86 (3H, с), 3,29–3,37 (4H, м), 7,21 (1H, с), 7,43 (1H, дд, *J* = 9,1, 3,0 Гц), 7,63–7,69 (2H, м), 8,23 (1H, д, *J* = 0,8 Гц), 10,31 (1H, шир. с). МС: [M+H]⁺ 416,3.

Рабочий пример 118

6-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)-2-(2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)хиназолин-4(3*H*)-он

(А) 6-Хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин

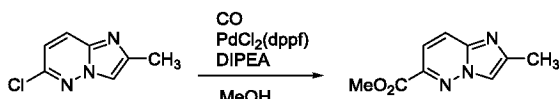


Смесь 3-амино-6-хлорпиридазина (5,5 г), 1-хлорацетона (3,93 г) и этанола (20 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3 часов. В смесь добавляли 1-хлорацетон (1,85 мл) и нагревали до кипения с обратным

холодильником в течение 1 часа. Затем снова добавляли 1-хлорацетон (1,85 г) и нагревали смесь до кипения с обратным холодильником в течение 2 часов, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Полученный осадок отфильтровывали и промывали этанолом и водой, а затем добавляли к
 5 полученному твердому веществу насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Затем смесь экстрагировали этилацетатом/ТГФ. Полученный органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, а затем сушили над безводным сульфатом натрия и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Полученное твердое вещество перекристаллизовывали из
 10 метанола/диизопропилового простого эфира с получением указанного в заголовке соединения (691 мг).

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2,40 (3H, c), 7,28 (1H, д, $J = 9,4$ Гц), 8,08 (1H, д, $J = 9,4$ Гц), 8,11 (1H, c). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 168,1.

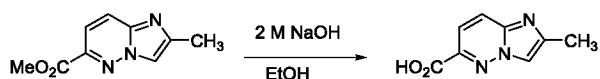
(В) Этил 2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксилат



Смесь 6-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазина (1,38 г), дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (602 мг), диизопропилэтиламина (3,19 г) и метанола (10 мл) перемешивали в атмосфере монооксида углерода (0,5 МПа) при 120 °С в течение 8 часов, после
 20 чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (318 мг).

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2,44 (3H, д, $J = 0,8$ Гц), 3,94 (3H, c), 7,67 (1H, д, $J = 9,4$ Гц), 8,13 (1H, д, $J = 9,4$ Гц), 8,25 (1H, c). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 192,1.

25 (С) 2-Метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоновая кислота

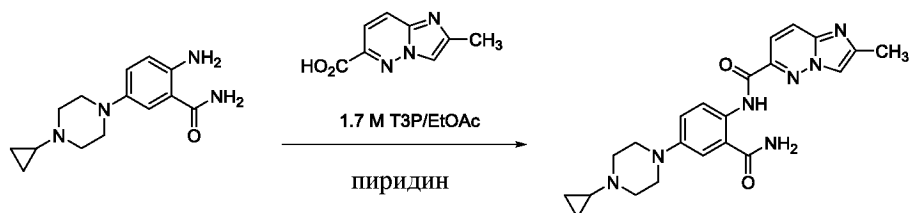


К смеси этил 2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксилата (310 мг) и этанола (4 мл) добавляли 2,0 М водный раствор гидроксида натрия (4,05 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. Отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении и добавляли 2,0 М хлористоводородную кислоту при комнатной температуре для доведения уровня pH до около 3. Полученный осадок отфильтровывали, а затем промывали водой, этанолом и этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (144 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 2,44 (3H, шир. с), 7,65 (1H, д, *J* = 9,1 Гц), 8,10 (1H, д, *J* = 8,3 Гц), 8,21 (1H, шир. с), 13,84 (1H, шир. с). МС: [M+H]⁺ 178,1.

(D)

N-[2-Карбамоил-4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)фенил]-2-метилимидазо[1,2-*b*]пирридазин-2-карбоксаимид



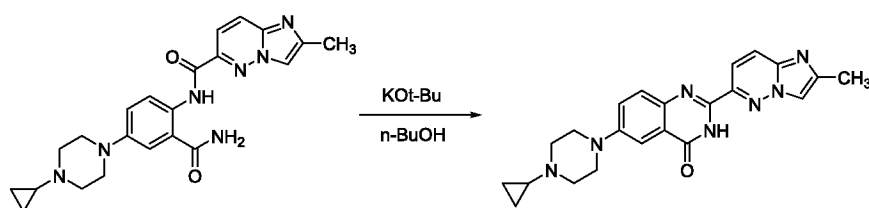
Смесь 2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоновой кислоты (140 мг), 1,7 М раствора ангидрида пропилфосфоновой кислоты/этилацетата (0,65 мл) и пиридина (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и дополнительно добавляли в нее 2-амино-5-(4-циклопропилпиперидин-1-ил)бензамид (229 мг). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После того как при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к оставшемуся твердому веществу добавляли воду (2 мл) и 15% водный раствор карбоната калия (1 мл), и

перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Твердое вещество, полученное путем фильтрации осадка, промывали водой, метанолом и диизопропиловым простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (275 мг).

- 5 ^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,18–0,75 (4H, м), 1,67 (1H, шир. с), 2,46 (3H, шир. с), 2,69 (4H, шир. с), 3,16 (4H, шир. с), 7,17 (1H, д, $J = 7,6$ Гц), 7,34 (1H, шир. с), 7,53–7,87 (2H, м), 8,02–8,25 (2H, м), 8,32 (1H, шир. с), 8,54 (1H, д, $J = 9,1$ Гц), 12,89 (1H, шир. с). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420,2.

(Е)

- 10 6-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)-2-(2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)хиназолин-4(3*H*)-он



Смесь

N-[2-карбамоил-4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)фенил]-2-метилимидазо[1,2-*b*]п

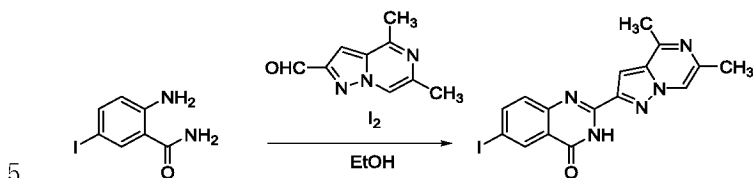
- 15 иридазин-2-карбоксамида (260 мг) и 1-бутанола (10 мл) перемешивали при 120 °С в течение 2 часов, а потом добавляли к ней *трет*-бутоксид калия (каталитическое количество). Затем смесь перемешивали при 120 °С в течение 3 часов и охлаждали до комнатной температуры. Полученный осадок отфильтровывали и промывали этанолом с получением указанного в заголовке соединения (158 мг).

- 20 ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 0,45–0,54 (4H, м), 1,63–1,75 (1H, м), 2,56 (3H, с), 2,76–2,85 (4H, м), 3,32–3,41 (4H, м), 7,44 (1H, дд, $J = 9,1, 3,0$ Гц), 7,68 (1H, д, $J = 3,0$ Гц), 7,74 (1H, д, $J = 9,1$ Гц), 7,79 (1H, с), 7,96 (1H, д, $J = 9,4$ Гц), 8,18 (1H, д, $J = 9,4$ Гц), 10,29 (1H, шир. с). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402,2.

Рабочий пример 119

2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3*H*)-он 2трифторацетат

(А) 2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-йодхиназолин-4(3*H*)-он



К смеси 2-амино-5-йодбензамида (2,00 г),

4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбальдегида (1,34 г) и этанола (65 мл)

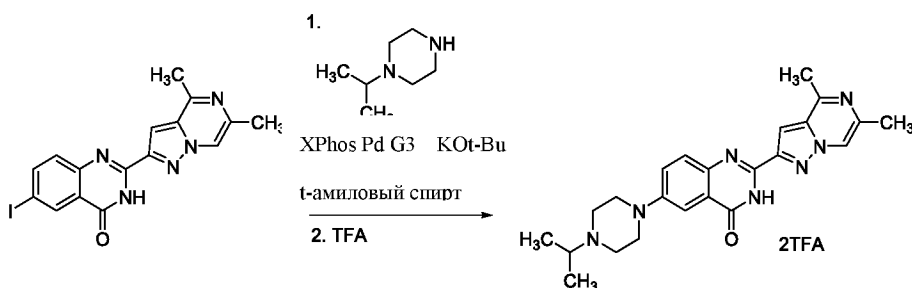
при комнатной температуре добавляли йод (2,91 г) и нагревали смесь до кипения с обратным холодильником в течение 3 дней. Смесь охлаждали до комнатной

10 температуры, после чего полученный осадок отфильтровывали и промывали этанолом. Полученное твердое вещество промывали этанолом/водой (2:1) и этанолом с получением указанного в заголовке соединения (2,86 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 8,55 (1H, с), 8,44 (1H, д, *J* = 1,9 Гц), 8,16 (1H, дд, *J* = 8,5, 2,1 Гц), 7,75 (1H, с), 7,57 (1H, д, *J* = 8,7 Гц), 2,76 (3H, с), 2,48 (3H, с).

15 (В)

2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3*H*)-он бистрифторацетат



Смесь 2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-йодхиназолин-4(3*H*)-она

20 (125 мг), *трет*-бутоксид калия (135 мг),

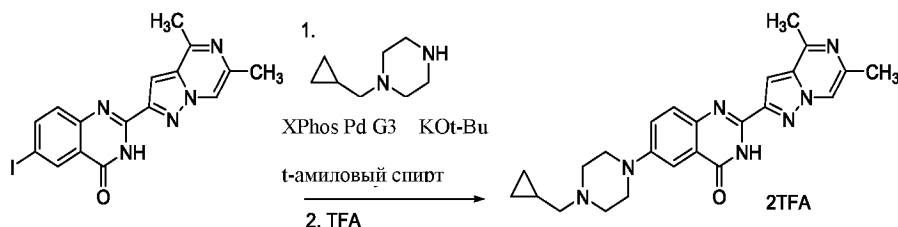
(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) метансульфоната (25,5 мг), *трет*-амилового спирта (1 мл) и 1-изопропилпиперазина (115 мг) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 180 °С в течение 1 часа. Затем добавляли диметилсульфоксид (1

5 мл) и метанол (3 мл), фильтровали смесь через целит и отгоняли летучие компоненты посредством нагревания фильтрата до 60 °С. Полученное вещество очищали с помощью ВЭЖХ [YMC-Triart C18, ацетонитрил с содержанием 0,1% трифторуксусной кислоты/вода с содержанием 0,1% трифторуксусной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (32,6 мг).

10 МС: [M-2 ТФК+H]⁺ 418,2.

Рабочий пример 120

6-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил]-2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)хиназолин-4(3*H*)-он трифторацетат



15 Смесь 2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-йодхиназолин-4(3*H*)-она (83,4 мг), *трет*-бутоксид калия (89,8 мг), (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфоната (17 мг), *трет*-амилового спирта (1 мл) и 1-циклопропилметилпиперазина (84 мг) перемешивали в условиях

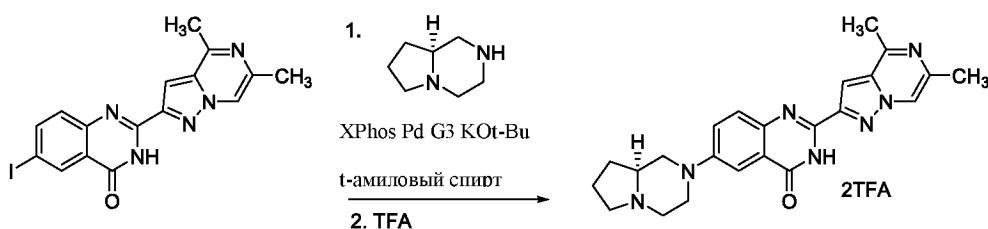
20 микроволнового излучения при 180 °С в течение 1 часа. Затем добавляли диметилсульфоксид (1 мл) и метанол (3 мл), фильтровали смесь через целит и отгоняли летучие компоненты посредством нагревания фильтрата до 60 °С. Полученное вещество очищали с помощью ВЭЖХ [YMC-Triart C18, ацетонитрил с

содержанием 0,1% трифторуксусной кислоты/вода с содержанием 0,1% трифторуксусной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (33,3 мг).

МС: $[M-2 \text{ ТФК}+H]^+$ 430,2.

5 Рабочий пример 121

(S)-2-(4,6-Диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-(гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1H)-ил)хиназолин-4(3H)-он трифторацетат



Смесь 2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-йодхиназолин-4(3H)-она

10 (83,4 мг), *трет*-бутоксид калия (89,8 мг),

(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) метансульфоната (17 мг), *трет*-амилового спирта (1 мл) и

(S)-октагидропирроло[1,2-а]пиразина (76 мг) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 180 °C в течение 1 часа. Затем добавляли

15 диметилсульфоксид (1 мл) и метанол (3 мл), фильтровали смесь через целит и отгоняли летучие компоненты посредством нагревания фильтрата до 60 °C.

Полученное вещество очищали с помощью ВЭЖХ [YMC-Triart C18, ацетонитрил с содержанием 0,1% трифторуксусной кислоты/вода с содержанием 0,1% трифторуксусной кислоты] с получением указанного в заголовке соединения (14,2

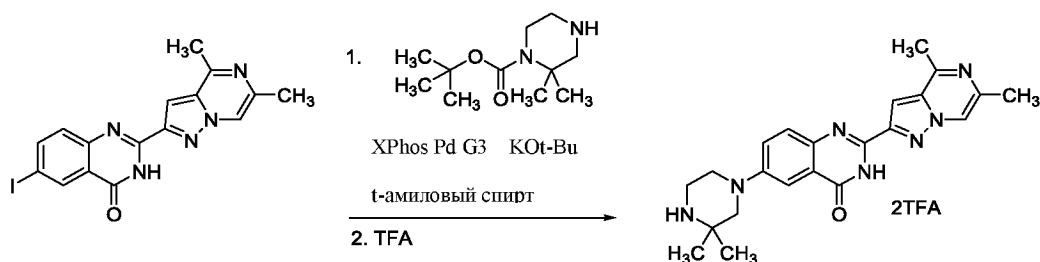
20 мг).

МС: $[M-2 \text{ ТФК}+H]^+$ 416,2.

Рабочий пример 122

6-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)-2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)хиназо

лин-4(3*H*)-он бистрифторацетат



Смесь 2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-йодхиназолин-4(3*H*)-она

(125 мг), *трет*-бутоксид калия (134,7 мг),

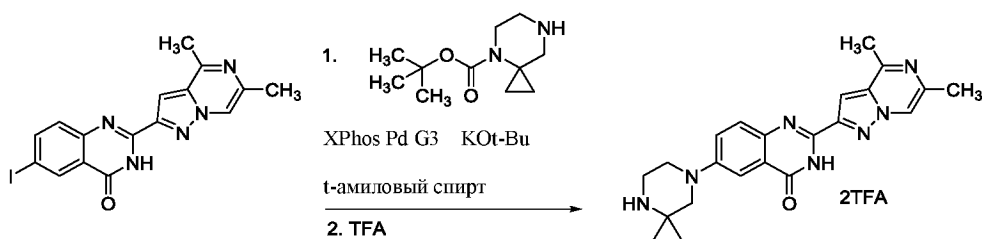
5 (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) метансульфоната (25,5 мг), *трет*-амилового спирта (1 мл) и *трет*-бутил 2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата (193 мг) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 180 °С в течение 1 часа. Затем добавляли диметилсульфоксид (1 мл) и метанол (3 мл), фильтровали смесь через
 10 целит и отгоняли летучие компоненты посредством нагревания фильтрата до 60 °С. Полученное вещество очищали с помощью ВЭЖХ [YMC-Triart C18, ацетонитрил с содержанием 0,1% трифторуксусной кислоты/вода с содержанием 0,1% трифторуксусной кислоты]. Затем к полученному твердому веществу добавляли трифторуксусную кислоту (0,3 мл), перемешивали смесь при
 15 комнатной температуре в течение 1 часа и отгоняли летучие компоненты с получением указанного в заголовке соединения (33,5 мг).

МС: [M-2 ТФК+H]⁺ 404,2.

Рабочий пример 123

2-(4,6-Диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-(4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ил)хин

20 азолин-4(3*H*)-он бистрифторацетат



Смесь 2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-йодхиназолин-4(3H)-она (125 мг), *трет*-бутоксид калия (134,7 мг),

(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-би

5 фенил)]палладия (II) метансульфоната (25,5 мг), *трет*-амилового спирта (1 мл) и

трет-бутил 4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (191 мг) перемешивали в

условиях микроволнового излучения при 180 °С в течение 1 часа. Затем

добавляли диметилсульфоксид (1 мл) и метанол (3 мл), фильтровали смесь через

целит и отгоняли летучие компоненты посредством нагревания фильтрата до

10 60 °С. Полученное вещество очищали с помощью ВЭЖХ [YMC-Triart C18,

ацетонитрил с содержанием 0,1% трифторуксусной кислоты/вода с содержанием

0,1% трифторуксусной кислоты]. Затем к полученному твердому веществу

добавляли трифторуксусную кислоту (0,3 мл), перемешивали смесь при

комнатной температуре в течение 1 часа и отгоняли летучие компоненты с

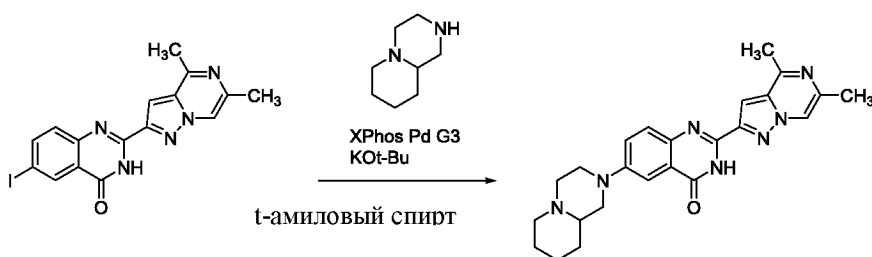
15 получением указанного в заголовке соединения (33,5 мг).

МС: [M-2 ТФК+H]⁺ 402,2.

Рабочий пример 124

2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-(октагидро-2H-пиридо[1,2-а]пирази

н-2-ил)хиназолин-4(3H)-он (эутомер)



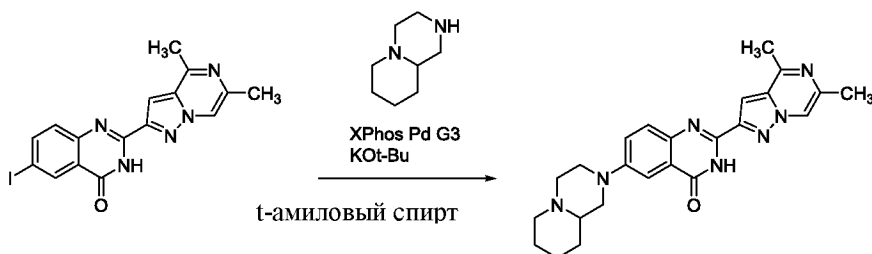
20

Смесь 2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил)-6-йодхинолин-4(3H)-она (83,4 мг), *трет*-бутоксид калия (89,8 мг), (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) метансульфоната (17 мг), *трет*-амилового спирта (1 мл) и октагидро-2H-пиридо[1,2-а]пирозина (84 мг) (рацемат) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 180 °C в течение 1 часа. Затем добавляли диметилсульфоксид (1 мл) и метанол (3 мл), фильтровали смесь через целит и отгоняли летучие компоненты посредством нагревания фильтрата до 60 °C. Полученное вещество очищали с помощью ВЭЖХ [YMC-Triart C18, ацетонитрил с содержанием 0,1% трифторуксусной кислоты/вода с содержанием 0,1% трифторуксусной кислоты]. Полученное твердое вещество подвергали оптическому разделению (CHIRALCEL OJ-H, гексан/этанол/диэтиламин) с получением указанного в заголовке соединения (9,6 мг).

(Эутомер) МС: $[M+H]^+$ 430,3. Время удерживания: TR1 = 14,4 мин.

Рабочий пример 125

2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил)-6-(октагидро-2H-пиридо[1,2-а]пирозин-2-ил)хинолин-4(3H)-он (эутомер) и
2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил)-6-(октагидро-2H-пиридо[1,2-а]пирозин-2-ил)хинолин-4(3H)-он (дистомер)



Смесь 2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил)-6-йодхинолин-4(3H)-она (83,4 мг), *трет*-бутоксид калия (89,8 мг), (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-би

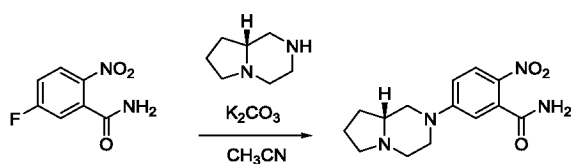
фенил)]палладия (II) метансульфоната (17 мг), *трет*-амилового спирта (1 мл) и октагидро-2*H*-пиридо[1,2-*a*]пиазина (84 мг) (рацемат) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 180 °C в течение 1 часа. Затем добавляли ДМСО (1 мл) и метанол (3 мл), фильтровали смесь через целит и отгоняли летучие
 5 компоненты посредством нагревания фильтрата до 60 °C. Полученное вещество очищали с помощью ВЭЖХ [YMC-Triart C18, ацетонитрил с содержанием 0,1% трифторуксусной кислоты/вода с содержанием 0,1% трифторуксусной кислоты]. Полученное твердое вещество подвергали оптическому разделению (CHIRALCEL OJ-H, гексан/этанол/диэтиламин) с получением указанного в заголовке
 10 соединения (8,8 мг).

(Дистомер) МС: $[M+H]^+$ 430,2. Время удерживания: TR2 = 19,7 мин.

Рабочий пример 126

(*R*)-2-(4,6-диметилпиазоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)-6-(гексагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-2(1*H*)-ил)хиназолин-4(3*H*)-он

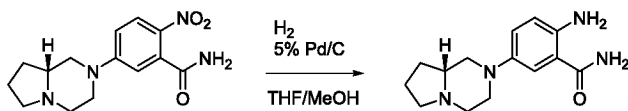
15 (A) (*R*)-5-(гексагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-2(1*H*)-ил)-2-нитробензамид



Смесь этил 5-фтор-2-нитробензамида (5,84 г),

(*R*)-октагидропирроло[1,2-*a*]пиазина (5,20 г), карбоната калия (6,57 г) и ацетонитрила (130 мл) перемешивали при 50 °C в течение ночи. После этого в
 20 смесь добавляли воду (130 мл) и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении, осадок отфильтровывали и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (8,79 г).

(B) (*R*)-2-Амино-5-(гексагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-2(1*H*)-ил)бензамид

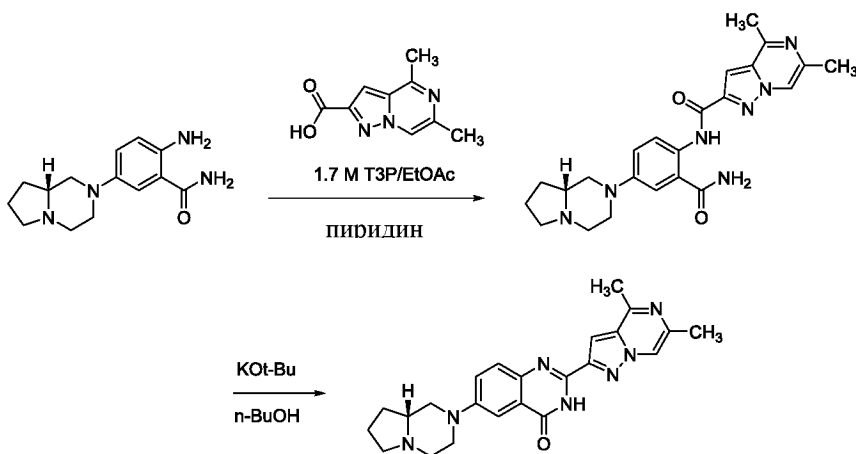


Смесь (R)-5-(гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)-2-нитробензамида (8,79 г), палладий-активированного угля (5% палладия) (879 мг), метанола (90 мл) и ТГФ (90 мл) перемешивали при нормальном давлении атмосферы водорода при комнатной температуре в течение ночи, катализатор удаляли путем фильтрации и промывали фильтрат метанолом. Летучие компоненты отгоняли из фильтрата при пониженном давлении и перекристаллизовывали полученное твердое вещество из этилацетата/гексана) с получением указанного в заголовке соединения (6,21 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 7,74 (1H, с), 7,05 (1H, *J* = 2,6 Гц, д), 6,99 (1H, с), 6,88–6,93 (1H, м), 6,58–6,61 (1H, м), 6,04 (2H, с), 3,51 (1H, *J* = 9,8 Гц, д), 3,29–3,38 (1H, м), 2,96–3,02 (2H, м), 2,57–2,65 (1H, м), 2,18–2,32 (2H, м), 2,01–2,10 (2H, м), 1,66–1,79 (3H, м), 1,28–1,41 (1H, м). МС: [M+H]⁺ 261,2.

(C)

(R)-2-(4,6-Диметилпиазоло[1,5-а]пиазин-2-ил)-6-(гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)хиназолин-4(3H)-он



Смесь 4,6-диметилпиазоло[1,5-а]пиазин-2-карбоновой кислоты (4,55 г), (R)-2-амино-5-(гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)бензамида (6,19 г), 1,7 М раствора ангидрида пропилфосфоновой кислоты/этилацетата (21 мл) и

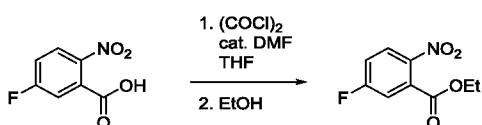
пиридина (60 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к оставшемуся твердому веществу добавляли воду (120 мл) и 15% водный раствор карбоната калия (120 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Твердое вещество, полученное путем фильтрации, промывали водой и диизопропиловым простым эфиром. К полученному твердому веществу добавляли 1-бутанол (150 мл) и *трет*-бутоксид калия (267 мг), после чего смесь перемешивали при 120 °С в течение ночи и охлаждали до 60 °С. К смеси дополнительно добавляли этилацетат (150 мл) и перемешивали при 60 °С в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осадок отфильтровывали, а затем промывали 1-бутанолом/этилацетатом (1/1) и этилацетатом. Полученное твердое вещество перекристаллизовывали из 1-бутанола/гептана с получением указанного в заголовке соединения (6,84 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 12,09 (1H, с), 8,52 (1H, с), 7,62–7,67 (3H, м), 7,49 (1H, с), 3,98 (1H, д, *J* = 9,4 Гц), 3,83 (1H, д, *J* = 11,7 Гц), 3,03–3,14 (2H, м), 2,84–2,92 (1H, м), 2,75 (3H, с), 2,51–2,58 (1H, м), 2,48 (3H, д, *J* = 0,8 Гц), 2,25–2,32 (1H, м), 2,11 (2H, к, *J* = 8,8 Гц), 1,89 (1H, дд, *J* = 15,9, 9,8 Гц), 1,69–1,77 (2H, м), 1,45 (1H, тд, *J* = 11,0, 7,0 Гц). МС: [M+H]⁺ 416,3.

Рабочий пример 127

(S)-6-(2,4-диметилпиперазин-1-ил)-2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил)-хи
назолин-4(3*H*)-он

(A) Этил 5-фтор-2-нитробензоат

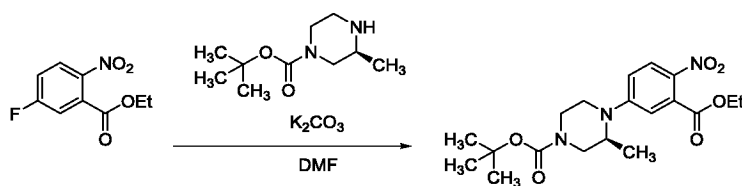


К смеси 5-фтор-2-нитробензойной кислоты (20,0 г), ДМФА (0,084 мл) и ТГФ (100 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям оксалилхлорид (10,4 мл), после чего смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. После того как из полученной смеси при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к ней при комнатной температуре добавляли этанол (50 мл), после чего их смешивали. Смесь перемешивали при той же температуре в течение ночи. К ней дополнительно добавляли при той же температуре насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, после чего экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния, а затем отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (24,5 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 8,22 (1H, *J* = 8,9, 4,7 Гц, дд), 7,77 (1H, *J* = 8,3, 2,6 Гц, дд), 7,65–7,72 (1H, м), 4,34 (2H, *J* = 7,0 Гц, к), 1,29 (3H, *J* = 7,0 Гц, т).

(В)

трет-Бутил(S)-4-(3-этоксикарбонил-4-нитрофенил)-3-метилпиперадин-1-карбоксилат



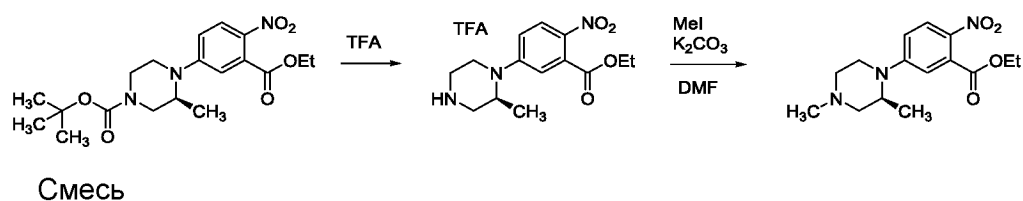
Смесь этил 5-фтор-2-нитробензоата (4,00 г),

трет-бутил(S)-3-метилпиперадин-1-карбоксилата (4,13 г), карбоната калия (3,89 г) и ДМФА (20 мл) перемешивали при 100 °С в течение 1 дня. После добавления в полученную смесь воды при комнатной температуре и экстрагирования смеси этилацетатом, органический слой промывали водой и насыщенным солевым

раствором, а затем сушили над безводным сульфатом магния. Отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении и очищали оставшееся вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (5,76 г).

5 MS: $[M+H]^+$ 394,3.

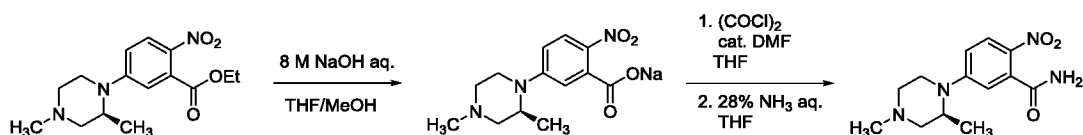
(С) Этил (S)-5-(2,4-диметилпиперадин-1-ил)-2-нитробензоат



- трет*-бутил(S)-4-(3-этоксикарбонил-4-нитрофенил)-3-метилпиперадин-1-карбокс
- 10 илата (3,42 г) и трифторуксусной кислоты (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся веществу добавляли толуол и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся веществу снова добавляли толуол и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К
- 15 смеси полученного вещества и ДМФА (35 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (6,00 г), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 30 минут. Затем к ней дополнительно добавляли йодметан (0,706 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. После добавления в смесь воды при комнатной температуре и экстрагирования
- 20 смеси этилацетатом, органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором. Смесь сушили над безводным сульфатом магния и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,97 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,01 (1H, J = 9,4 Гц, д), 6,99–7,06 (2H, м), 4,30 (3H, J = 7,2 Гц, к), 3,74–3,79 (1H, м), 3,08–3,17 (1H, м), 2,84–2,89 (1H, м), 2,70–2,73 (1H, м), 2,11–2,20 (4H, м), 1,91–1,99 (1H, м), 1,27 (3H, J = 7,2 Гц, т), 1,16 (3H, J = 6,4 Гц, д).
МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 308,2.

5 (D) (S)-5-(2,4-диметилпиперадин-1-ил)-2-нитробензамид

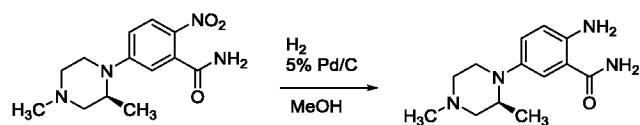


К смеси этил (S)-5-(2,4-диметилпиперадин-1-ил)-2-нитробензоата (1,76 г), метанола (8 мл) и ТГФ (8 мл) при комнатной температуре добавляли 8 М водный раствор гидроксида натрия (0,93 мл), а затем смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 часов. После того как из полученной смеси при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к оставшемуся твердому веществу добавляли толуол/ТГФ, и дополнительно отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу снова добавляли толуол/ТГФ и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К смеси полученного твердого вещества, ДМФА (0,045 мл) и ТГФ (30 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям оксалилхлорид (1,50 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. После того как из полученной смеси при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к ней добавляли ТГФ (30 мл), перемешивали, и при комнатной температуре добавляли смесь по каплям к 28% раствору гидроксида аммония (30 мл). После этого смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. При той же температуре к ней дополнительно добавляли воду, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, а затем отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся вещество очищали с помощью

колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,08 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,95 (1H, $J = 9,4$ Гц, д), 7,85 (1H, с), 7,49 (1H, с), 6,96 (1H, $J = 9,4, 3,0$ Гц, дд), 6,79 (1H, $J = 3,0$ Гц, д), 4,24–4,31 (1H, м), 3,69–3,74 (1H, м), 3,05–3,15 (1H, м), 2,84–2,88 (1H, м), 2,70–2,74 (1H, м), 2,10–2,20 (4H, м), 1,90–1,99 (1H, м), 1,15 (3H, $J = 6,8$ Гц, д). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279,2.

(E) (S)-2-Амино-5-(2,4-диметилпиперадин-1-ил)бензамид



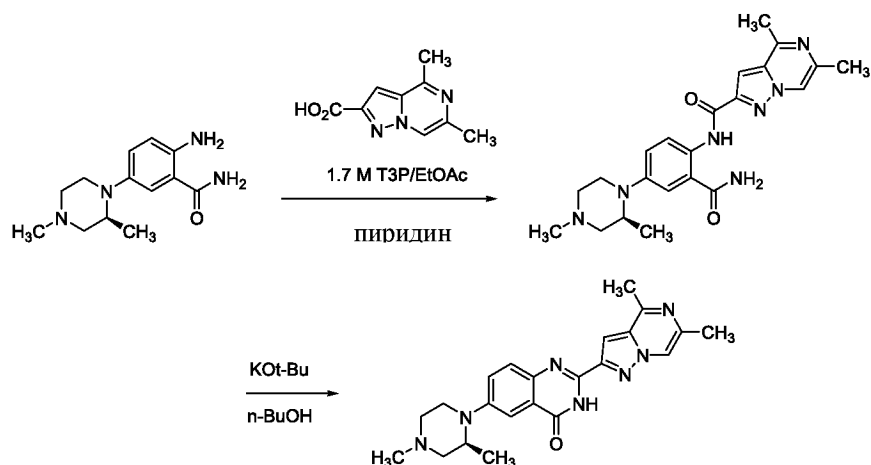
Смесь (S)-5-(2,4-диметилпиперадин-1-ил)-2-нитробензамида (1,24 г),

палладий-активированного угля (5% палладия) (124 мг) и метанола (10 мл) перемешивали при нормальном давлении атмосферы водорода при комнатной температуре в течение ночи, после чего удаляли катализатор путем фильтрации и промывали фильтрат метанолом. Летучие компоненты отгоняли из фильтрата при пониженном давлении и очищали полученное вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,06 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,73 (1H, с), 7,15 (1H, $J = 2,6$ Гц, д), 6,97 (1H, с), 6,91 (1H, $J = 8,7, 2,6$ Гц, дд), 6,61 (1H, $J = 8,7$ Гц, д), 6,18 (2H, с), 3,32–3,38 (1H, м), 2,82–2,96 (2H, м), 2,34–2,44 (2H, м), 2,14–2,20 (4H, м), 0,81 (3H, $J = 6,0$ Гц, д). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 249,2.

(F)

(S)-6-(2,4-Диметилпиперазин-1-ил)-2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)хи назолин-4(3H)-он



Смесь 4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоновой кислоты (0,816 г), (S)-2-амино-5-(2,4-диметилпиперадин-1-ил)бензамида (1,06 г), 1,7 М раствора ангидрида пропилфосфоновой кислоты/этилацетата (3,8 мл) и пиридина (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут. После того как при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к оставшемуся твердому веществу добавляли воду (20 мл) и 15% водный раствор карбоната калия (20 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Твердое вещество, полученное путем фильтрации, промывали водой и диизопропиловым простым эфиром. К полученному твердому веществу добавляли 1-бутанол (30 мл) и *трет*-бутоксид калия (50,0 мг) и перемешивали смесь при 120 °С в течение ночи, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) и перекристаллизовывали полученное твердое вещество из этанола/гексана с получением указанного в заголовке соединения (1,22 г).

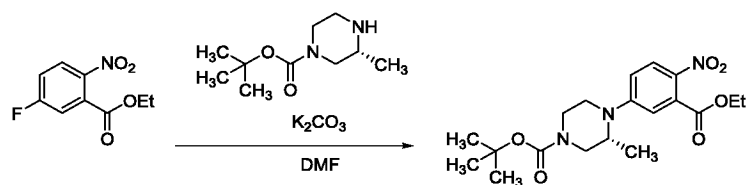
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 12,03 (1H, с), 8,49 (1H, с), 7,62–7,65 (2H, м), 7,53 (1H, *J* = 9,3, 2,8 Гц, дд), 7,40 (1H, *J* = 3,0 Гц, д), 4,18–4,20 (1H, м), 3,43–3,47 (1H, м), 3,03–3,11 (1H, м), 2,85–2,89 (1H, м), 2,69–2,73 (4H, м), 2,45 (3H, с), 2,22–2,28 (4H, м), 2,02–2,10 (1H, м), 1,08 (3H, *J* = 6,8 Гц, д). MS: [M+H]⁺ 404,2.

Рабочий пример 128

(*R*)-6-(2,4-Диметилпиперазин-1-ил)-2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)-*x*иназолин-4(3*H*)-он

(A)

- 5 *трет*-Бутил(*R*)-4-(3-этоксикарбонил-4-нитрофенил)-3-метилпиперадин-1-карбоксилат



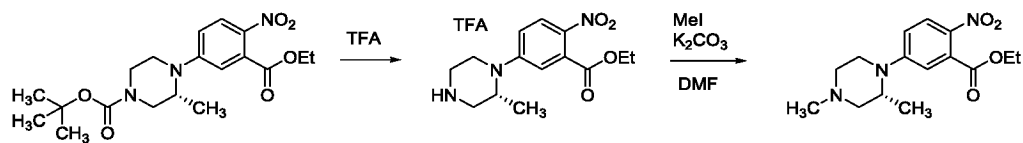
Смесь этил 5-фтор-2-нитробензоата (5,00 г),

трет-бутил(*R*)-3-метилпиперадин-1-карбоксилата (5,17 г), карбоната калия (4,86

- 10 г) и ДМФА (20 мл) перемешивали при 100 °С в течение 12 часов. После добавления в полученную смесь воды при комнатной температуре и экстрагирования смеси этилацетатом, органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором. Смесь сушили над безводным сульфатом магния и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся
- 15 вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (6,07 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 8,03 (1H, *J* = 9,1 Гц, д), 6,99–7,06 (2H, м), 4,27–4,34 (3H, м), 3,75–3,91 (3H, м), 3,10–3,24 (2H, м), 1,42 (9H, с), 1,27 (3H, *J* = 7,0 Гц, т), 1,07 (3H, *J* = 6,4 Гц, д). МС: [M+H]⁺ 394,2.

- 20 (B) Этил (*R*)-5-(2,4-диметилпиперадин-1-ил)-2-нитробензоат



Смесь

трет-бутил(*R*)-4-(3-этоксикарбонил-4-нитрофенил)-3-метилпиперадин-1-карбок

силата (2,95 г) и трифторуксусной кислоты (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся веществу добавляли толуол и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся веществу снова

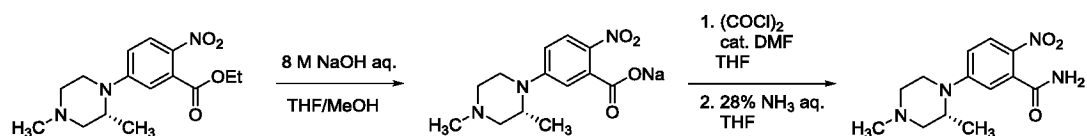
5 добавляли толуол и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К смеси полученного вещества и ДМФА (30 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (5,18 г), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 30 минут. Затем к ней дополнительно добавляли йодметан (0,563 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи.

10 После добавления в полученную смесь воды при комнатной температуре и экстрагирования смеси этилацетатом, органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором. Смесь сушили над безводным сульфатом магния и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH,

15 этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,14 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ : 8,01 (1H, $J = 9,4$ Гц, д), 6,99–7,06 (2H, м), 4,26–4,33 (3H, м), 3,74–3,78 (1H, м), 3,08–3,17 (1H, м), 2,84–2,89 (1H, м), 2,70–2,73 (1H, м), 2,11–2,23 (4H, м), 1,91–1,99 (1H, м), 1,27 (3H, $J = 7,2$ Гц, т), 1,16 (3H, $J = 6,4$ Гц, д).
МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 308,2.

20 (C) (R)-5-(2,4-Диметилпиперадин-1-ил)-2-нитробензамид



К смеси этил (R)-5-(2,4-диметилпиперадин-1-ил)-2-нитробензоата (2,14 г), метанола (10 мл) и ТГФ (10 мл) при комнатной температуре добавляли 8 М водный раствор гидроксида натрия (1,1 мл) и перемешивали смесь при 60 °С в

25 течение ночи. После того как из полученной смеси при пониженном давлении

отгоняли летучие компоненты, к оставшемуся твердому веществу добавляли толуол/ТГФ, и дополнительно отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу снова добавляли толуол/ТГФ и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К смеси полученного

5 твердого вещества, ДМФА (0,054 мл) и ТГФ (20 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям оксалилхлорид (1,83 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. После того как из полученной смеси при

10 пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к ней добавляли ТГФ (30 мл) и перемешивали. Смесь добавляли по каплям к 28% раствору гидроксида

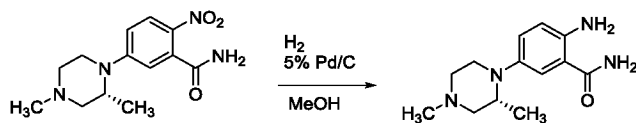
аммония (20 мл) при комнатной температуре. После этого смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. При той же температуре к ней дополнительно добавляли воду, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, а затем отгоняли летучие компоненты

15 при пониженном давлении. Оставшееся вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,12 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,95 (1H, J = 9,4 Гц, д), 7,85 (1H, с), 7,49 (1H, с), 6,96 (1H, J = 9,4, 2,6 Гц, дд), 6,79 (1H, J = 2,6 Гц, д), 4,26–4,31 (1H, м), 3,69–3,73 (1H, м),

20 3,05–3,15 (1H, м), 2,84–2,88 (1H, м), 2,70–2,74 (1H, м), 2,10–2,20 (4H, м), 1,90–1,99 (1H, м), 1,15 (3H, J = 6,4 Гц, д). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279,2.

(D) (*R*)-2-Амино-5-(2,4-диметилпиперадин-1-ил)бензамид



Смесь (*R*)-5-(2,4-диметилпиперадин-1-ил)-2-нитробензамида (1,48 г),

25 палладий-активированного угля (5% палладия) (148 мг), метанола (15 мл)

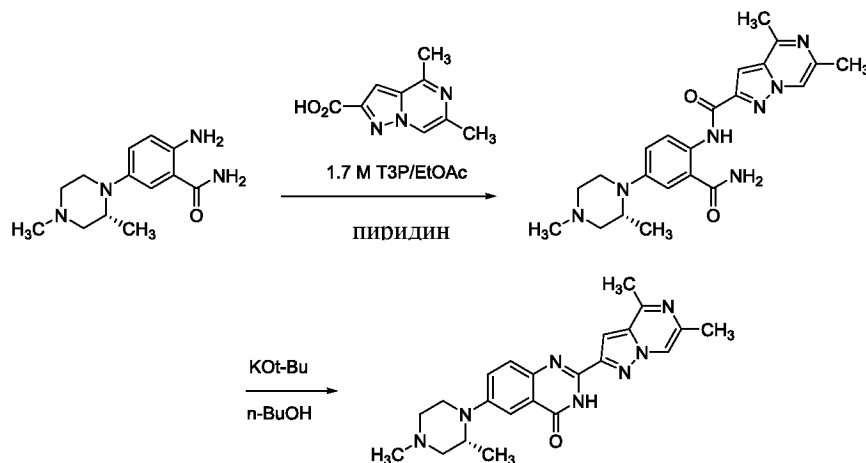
перемешивали при нормальном давлении атмосферы водорода при комнатной температуре в течение ночи, после чего удаляли катализатор путем фильтрации и промывали фильтрат метанолом. Летучие компоненты отгоняли из фильтрата при пониженном давлении и очищали полученное вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,22 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,72 (1H, с), 7,15 (1H, $J = 2,6$ Гц, д), 6,97 (1H, с), 6,91 (1H, $J = 9,1, 2,6$ Гц, дд), 6,61 (1H, $J = 9,1$ Гц, д), 6,18 (2H, с), 3,29–3,39 (2H, м), 2,82–2,96 (2H, м), 2,33–2,46 (2H, м), 2,14–2,20 (4H, м), 0,81 (3H, $J = 6,4$ Гц, д). МС:

$[\text{M}+\text{H}]^+ 249,2$.

(E)

(R)-6-(2,4-диметилпиперазин-1-ил)-2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-хи-назолин-4(3H)-он



Смесь 4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоновой кислоты (0,940 г), (R)-2-амино-5-(2,4-диметилпиперадин-1-ил)бензамида (1,22 г), 1,7 М раствора ангидрида пропилфосфоновой кислоты/этилацетата (4,34 мл) и пиридина (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к оставшемуся твердому веществу добавляли воду (15 мл) и 15% водный раствор карбоната калия (15 мл),

а затем перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Твердое вещество, полученное путем фильтрации, промывали водой и диизопропиловым простым эфиром. К полученному твердому веществу добавляли 1-бутанол (20 мл) и *трет*-бутоксид калия (45,5 мг) и перемешивали смесь при 120 °С в течение ночи, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) и перекристаллизовывали из этилацетата/гексана с получением указанного в заголовке соединения (0,968 г).

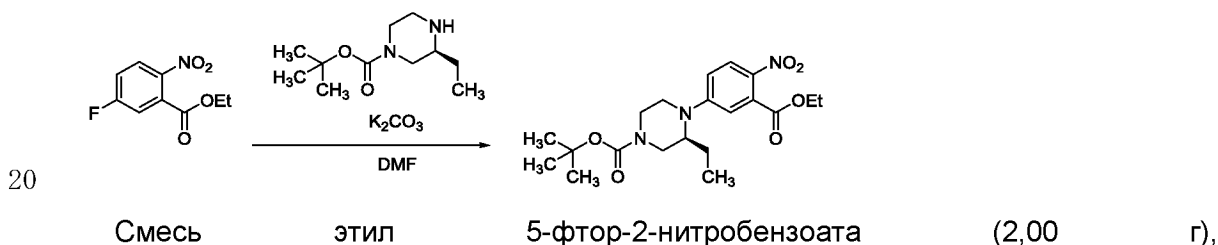
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 12,02 (1H, с), 8,49 (1H, *J* = 0,8 Гц, д), 7,61–7,64 (2H, м), 7,53 (1H, *J* = 9,1, 2,6 Гц, дд), 7,40 (1H, *J* = 2,6 Гц, д), 4,18–4,20 (1H, м), 3,43–3,47 (1H, м), 3,03–3,12 (1H, м), 2,85–2,89 (1H, м), 2,69–2,73 (4H, м), 2,45 (3H, *J* = 0,8 Гц, д), 2,22–2,28 (4H, м), 2,02–2,10 (1H, м), 1,08 (3H, *J* = 6,4 Гц, д). МС: [M+H]⁺ 404,2.

Рабочий пример 129

(*S*)-2-(4,6-Диметилпиразоло[1,5-*a*]пирозин-2-ил)-6-(2-этил-4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3*H*)-он

(A)

трет-Бутил(*S*)-4-(3-этоксикарбонил-4-нитрофенил)-3-этилпиперадин-1-карбоксилат

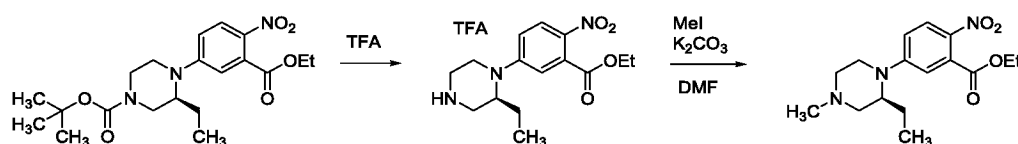


трет-бутил(*S*)-3-этилпиперадин-1-карбоксилата (2,21 г), карбоната калия (1,95 г) и ДМФА (10 мл) перемешивали при 100 °С в течение 1 дня. После добавления в полученную смесь воды при комнатной температуре и экстрагирования смеси

этилацетатом, органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором. Затем смесь сушили над безводным сульфатом магния и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,02 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ : 8,02 (1H, $J = 9,4$ Гц, д), 6,99–7,06 (2H, м), 4,27–4,36 (2H, м), 3,99–4,07 (3H, м), 3,91–3,96 (1H, м), 3,78–3,83 (1H, м), 3,13–3,16 (3H, м), 1,46–1,63 (1H, м), 1,44 (9H, с), 1,27 (3H, $J = 7,2$ Гц, т), 0,88 (3H, $J = 7,2$ Гц, т). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408,3.

10 (В) Этил (S)-5-(2-этил-4-метилпиперадин-1-ил)-2-нитробензоат



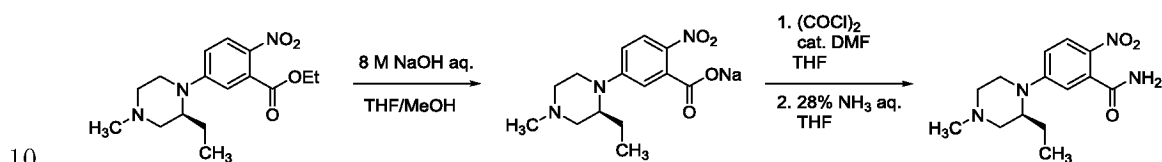
Смесь

трет-бутил(S)-4-(3-этоксикарбонил-4-нитрофенил)-3-этилпиперадин-1-карбоксилата (2,02 г) и трифторуксусной кислоты (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся веществу добавляли толуол и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся веществу снова добавляли толуол и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К смеси полученного вещества и ДМФА (10 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (2,74 г), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 30 минут. Затем к ней добавляли йодметан (0,372 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. После добавления в полученную смесь воды при комнатной температуре и экстрагирования смеси этилацетатом, органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором. Затем смесь сушили над безводным

сульфатом магния и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,36 г).

- 5 ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,99 (1H, J = 9,1 Гц, д), 6,98–7,05 (2H, м), 4,26–4,34 (2H, м), 4,04 (1H, J = 7,2 Гц, т), 3,78–3,83 (1H, м), 3,09–3,19 (1H, м), 2,82–2,85 (2H, м), 2,19 (3H, с), 1,88–2,04 (2H, м), 1,73–1,86 (1H, м), 1,48–1,62 (1H, м), 1,25–1,30 (3H, м), 0,83 (3H, J = 7,4 Гц, т). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322,2.

(С) (S)-5-(2-Этил-4-метилпиперадин-1-ил)-2-нитробензамид

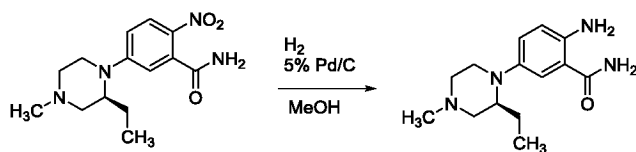


- К смеси этил (S)-5-(2-этил-4-метилпиперадин-1-ил)-2-нитробензоата (1,35 г), метанола (6 мл) и ТГФ (6 мл) при комнатной температуре добавляли 8 М водный раствор гидроксида натрия (0,68 мл) и перемешивали смесь при 60 °С в течение 12 часов. После того как из полученной смеси при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к оставшемуся твердому веществу добавляли толуол/ТГФ, и дополнительно отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу снова добавляли толуол/ТГФ и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К смеси полученного твердого вещества, ДМФА (0,033 мл) и ТГФ (25 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям оксалилхлорид (1,10 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. После того как из полученной смеси при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к ней добавляли ТГФ (30 мл), и при комнатной температуре добавляли смесь по каплям к 28% раствору гидроксида аммония (25 мл). После этого смесь перемешивали при той же

температуре в течение 1 часа. При той же температуре к ней дополнительно добавляли воду, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, а затем отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,11 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,93 (1H, $J = 9,4$ Гц, д), 7,83 (1H, с), 7,48 (1H, с), 6,95 (1H, $J = 9,6, 2,8$ Гц, дд), 6,77 (1H, $J = 3,0$ Гц, д), 3,99–4,04 (1H, м), 3,73–3,78 (1H, м), 3,08–3,17 (1H, м), 2,82–2,86 (2H, м), 2,19 (3H, с), 1,74–2,03 (3H, м), 1,46–1,60 (1H, м), 0,84 (3H, $J = 7,4$ Гц, т). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293,2.

(D) (S)-2-Амино-5-(2-этил-4-метилпиперадин-1-ил)бензамид



Смесь (S)-5-(2-этил-4-метилпиперадин-1-ил)-2-нитробензамида (1,10 г), палладий-активированного угля (5% палладий) (110 мг), метанола (10 мл) перемешивали при нормальном давлении атмосферы водорода при комнатной температуре в течение ночи, после чего удаляли катализатор путем фильтрации и промывали фильтрат метанолом. Летучие компоненты отгоняли из фильтрата при пониженном давлении и очищали полученное вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,965 г).

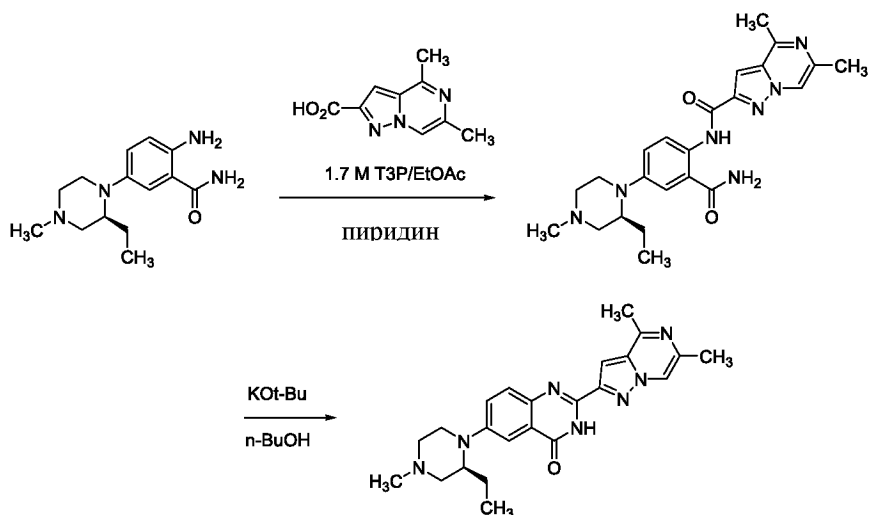
^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,72 (1H, с), 7,11 (1H, $J = 2,6$ Гц, д), 6,97 (1H, с), 6,89 (1H, $J = 8,7, 2,6$ Гц, дд), 6,60 (1H, $J = 8,7$ Гц, д), 6,13 (2H, с), 3,14–3,21 (1H, м),

2,84–2,98 (2H, м), 2,43–2,47 (1H, м), 2,24–2,40 (2H, м), 2,19 (3H, с), 1,35–1,50 (1H, м), 1,13–1,27 (1H, м), 0,73 (3H, $J = 7,6$ Гц, т). МС: $[M+H]^+$ 263,3.

(Е)

(S)-2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-(2-этил-4-метилпиперазин-1-ил)

5 хиназолин-4(3H)-он



Смесь 4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоновой кислоты (0,703 г), (S)-2-амино-5-(2-этил-4-метилпиперадин-1-ил)бензамида (0,965 г), 1,7 М раствора ангидрида пропилфосфоновой кислоты/этилацетата (3,2 мл) и пиридина (10 мл)

10 перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут. После того как при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к оставшемуся твердому веществу добавляли воду (20 мл) и 15% водный раствор карбоната калия (20 мл), а затем перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Твердое вещество, полученное путем фильтрации, промывали

15 водой и диизопропиловым простым эфиром. К полученному твердому веществу добавляли 1-бутанол (25 мл) и *трет*-бутоксид калия (41,3 мг) и перемешивали смесь при 120 °С в течение ночи, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Полученное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, метанол/этилацетат) и

перекристаллизовывали из этанола/гексана с получением указанного в заголовке соединения (0,753 г).

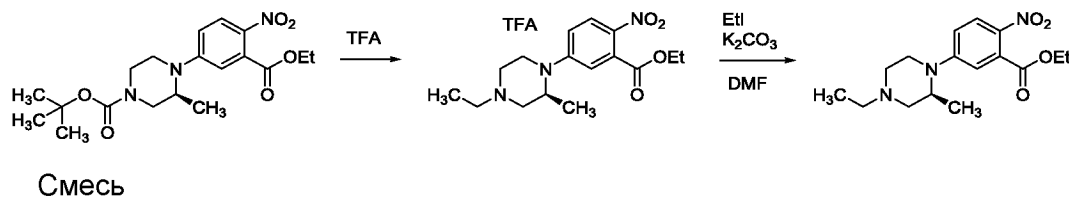
^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 12,02 (1H, с), 8,50 (1H, с), 7,60–7,63 (2H, м), 7,52 (1H, $J = 9,3, 2,8$ Гц, дд), 7,37 (1H, $J = 3,0$ Гц, д), 3,86–3,88 (1H, м), 3,48–3,52 (1H, м), 3,06–3,14 (1H, м), 2,84–2,88 (2H, м), 2,73 (3H, с), 2,45 (3H, с), 2,22 (3H, с), 2,01–2,15 (2H, м), 1,77–1,87 (1H, м), 1,33–1,42 (1H, м), 0,85 (3H, $J = 7,6$ Гц, т). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418,2.

Рабочий пример 130

(S)-2-(4,6-Диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-(4-этил-2-метилпиперазин-1-ил)

хиназолин-4(3H)-он

(A) Этил (S)-5-(4-этил-2-метилпиперадин-1-ил)-2-нитробензоат



трет-бутил(S)-4-(3-этоксикарбонил-4-нитрофенил)-3-метилпиперадин-1-карбокс

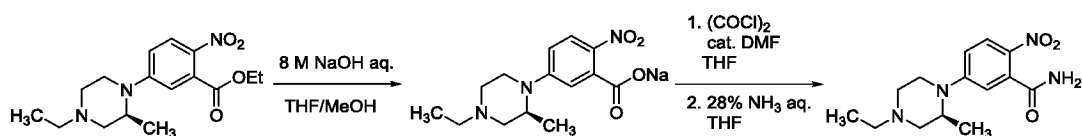
илата (2,34 г) и трифторуксусной кислоты (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся веществу добавляли толуол и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся веществу снова добавляли толуол и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К смеси полученного вещества и ДМФА (25 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (5,31 г), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 30 минут. Затем к ней дополнительно добавляли йодметан (0,577 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов.

После добавления в полученную смесь воды при комнатной температуре и экстрагирования смеси этилацетатом, органический слой промывали водой и

насыщенным соевым раствором. Затем смесь сушили над безводным сульфатом магния и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,46 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,01 (1H, J = 9,1 Гц, д), 6,98–7,06 (2H, м), 4,26–4,33 (3H, м), 3,76–3,80 (1H, м), 3,06–3,15 (1H, м), 2,93–2,97 (1H, м), 2,79–2,83 (1H, м), 2,25–2,42 (2H, м), 2,09–2,14 (1H, м), 1,92–2,01 (1H, м), 1,28 (3H, J = 7,2 Гц, т), 1,15 (3H, J = 6,4 Гц, д), 1,03 (3H, J = 7,2 Гц, т). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322,2.

10 (В) (S)-5-(4-Этил-2-метилпиперадин-1-ил)-2-нитробензамид

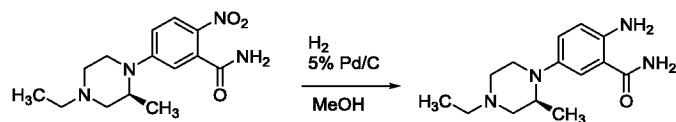


К смеси этил (S)-5-(4-этил-2-метилпиперадин-1-ил)-2-нитробензоата (1,45 г), метанола (10 мл) и ТГФ (10 мл) при комнатной температуре добавляли 8 М водный раствор гидроксида натрия (0,73 мл) и перемешивали смесь при 60 °С в течение ночи. После того как из полученной смеси при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к полученному твердому веществу добавляли толуол/ТГФ, и дополнительно отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К полученному твердому веществу снова добавляли толуол/ТГФ и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К смеси полученного твердого вещества, ДМФА (0,035 мл) и ТГФ (20 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям оксалилхлорид (1,18 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. После того как из полученной смеси при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к ней добавляли ТГФ (30 мл) и перемешивали. Смесь при комнатной температуре добавляли по каплям к 28% раствору гидроксида аммония (20 мл), после чего полученную смесь

перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. При той же температуре к ней дополнительно добавляли воду, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали насыщенным соевым раствором. Затем смесь сушили над безводным сульфатом магния и отгоняли летучие
 5 компоненты при пониженном давлении. Оставшееся вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,988 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 7,95 (1H, *J* = 9,4 Гц, д), 7,85 (1H, с), 7,49 (1H, с), 6,95 (1H, *J* = 9,4, 2,6 Гц, дд), 6,78 (1H, *J* = 2,6 Гц, д), 4,28–4,29 (1H, м), 3,71–3,75 (1H, м),
 10 3,04–3,13 (1H, м), 2,94–2,98 (1H, м), 2,79–2,83 (1H, м), 2,28–2,39 (2H, м), 2,09–2,14 (1H, м), 1,91–1,99 (1H, м), 1,14 (3H, *J* = 4,2 Гц, д), 1,03 (3H, *J* = 7,2 Гц, т). МС: [M+H]⁺ 293,2.

(C) (S)-2-Амино-5-(4-этил-2-метилпиперадин-1-ил)бензамид



Смесь (S)-5-(4-этил-2-метилпиперадин-1-ил)-2-нитробензамида (0,988 г),
 палладий-активированного угля (5% палладия) (98,8 мг) и метанола (10 мл)
 перемешивали при нормальном давлении атмосферы водорода при комнатной
 температуре в течение ночи, после чего удаляли катализатор путем фильтрации
 и промывали фильтрат метанолом. Летучие компоненты отгоняли из фильтрата
 20 при пониженном давлении и очищали полученное вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,755 г).

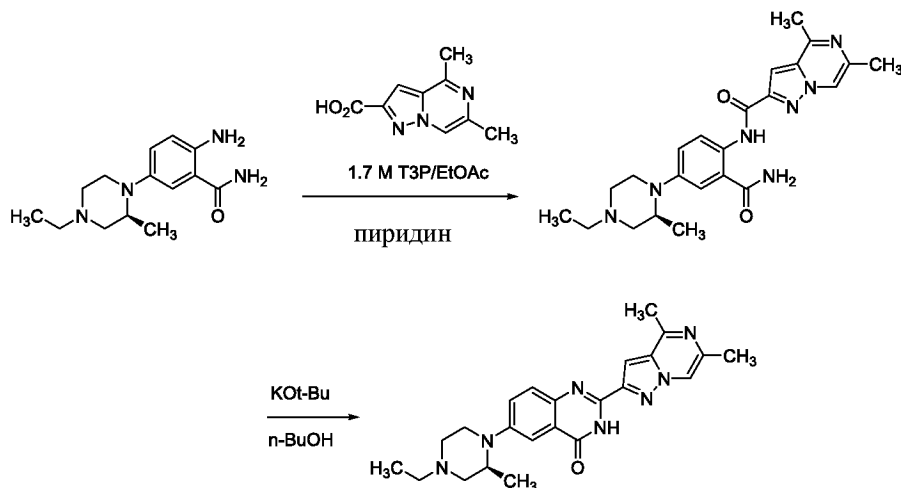
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 7,72 (1H, с), 7,17 (1H, *J* = 2,6 Гц, д), 6,97 (1H, с), 6,92 (1H, *J* = 8,7, 2,6 Гц, дд), 6,60 (1H, *J* = 8,7 Гц, д), 6,20 (2H, с), 3,31–3,35 (1H, м),

2,82–2,96 (2H, м), 2,55–2,59 (1H, м), 2,41–2,46 (2H, м), 2,24–2,38 (2H, м), 2,14–2,19 (1H, м), 1,01 (3H, $J = 7,2$ Гц, т), 0,81 (3H, $J = 6,4$ Гц, д). МС: $[M+H]^+$ 263,3.

(D)

(S)-2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-(4-этил-2-метилпиперазин-1-ил)

5 хиназолин-4(3H)-он



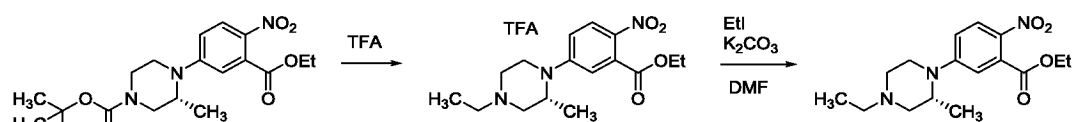
Смесь 4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоновой кислоты (0,547 г), (S)-2-амино-5-(4-этил-2-метилпиперадин-1-ил)бензамида (0,750 г), 1,7 М раствора ангидрида пропилфосфоновой кислоты/этилацетата (2,52 мл) и пиридина (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к оставшемуся твердому веществу добавляли воду (10 мл) и 15% водный раствор карбоната калия (10 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Твердое вещество, полученное путем фильтрации, промывали водой и диизопропиловым простым эфиром. К полученному твердому веществу добавляли 1-бутанол (15 мл) и *трет*-бутоксид калия (28,9 мг), после чего смесь перемешивали при 120 °С в течение ночи. После этого отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество перекристаллизовывали из этанола/гексана с получением указанного в заголовке соединения (0,700 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 12,01 (1H, с), 8,48 (1H, с), 7,61–7,64 (2H, м), 7,53 (1H, $J = 9,3, 2,6$ Гц, дд), 7,39 (1H, $J = 2,6$ Гц, д), 4,19–4,21 (1H, м), 3,45–3,49 (1H, м), 3,02–3,10 (1H, м), 2,94–2,98 (1H, м), 2,78–2,82 (1H, м), 2,73 (3H, с), 2,45 (3H, с), 2,30–2,41 (2H, м), 2,22–2,27 (1H, м), 2,03–2,10 (1H, м), 1,03–1,09 (6H, м). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418,2.

Рабочий пример 131

(*R*)-2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-(4-этил-2-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3*H*)-он

(А) Этил (*R*)-5-(4-этил-2-метилпиперадин-1-ил)-2-нитробензоат



Смесь

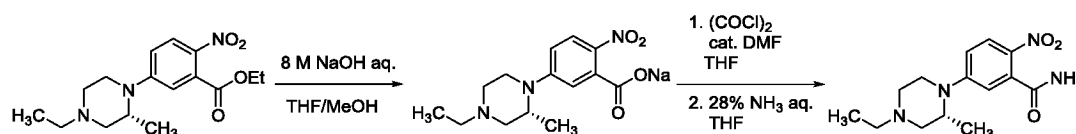
трет-бутил(*R*)-4-(3-этоксикарбонил)

-4-нитрофенил)-3-метилпиперадин-1-карбоксилата (3,02 г) и трифторуксусной кислоты (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся веществу добавляли толуол и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся веществу снова добавляли толуол и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К смеси полученного вещества и ДМФА (30 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (5,31 г), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 30 минут. Затем к ней добавляли йодметан (0,807 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. К полученной смеси при комнатной температуре добавляли воду и экстрагировали смесь этилацетатом. Затем органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором. Затем смесь сушили над безводным сульфатом магния и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся вещество очищали с помощью колоночной хроматографии

на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,16 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,02 (1H, $J = 9,4$ Гц, д), 6,98–7,06 (2H, м), 4,26–4,33 (3H, м), 3,76–3,80 (1H, м), 3,06–3,15 (1H, м), 2,93–2,97 (1H, м), 2,79–2,83 (1H, м), 2,25–2,39 (2H, м), 2,09–2,14 (1H, м), 1,92–2,01 (1H, м), 1,28 (3H, $J = 7,2$ Гц, т), 1,15 (3H, $J = 6,8$ Гц, д), 1,03 (3H, $J = 7,2$ Гц, т). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322,2.

(В) (*R*)-5-(4-этил-2-метилпиперадин-1-ил)-2-нитробензамид



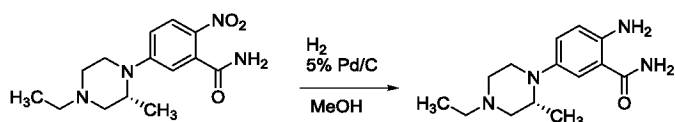
К смеси этил (*R*)-5-(4-этил-2-метилпиперадин-1-ил)-2-нитробензоата (2,16 г), метанола (10 мл) и ТГФ (10 мл) при комнатной температуре добавляли 8 М водный раствор гидроксида натрия (1,1 мл), после чего смесь перемешивали при 60 °С в течение ночи. После того как из полученной смеси при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к оставшемуся твердому веществу добавляли толуол/ТГФ, и дополнительно отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу снова добавляли толуол/ТГФ и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К смеси полученного твердого вещества, ДМФА (0,052 мл) и ТГФ (20 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям оксалилхлорид (1,76 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. После того как из полученной смеси при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к ней добавляли ТГФ (30 мл) и перемешивали. Смесь добавляли по каплям к 28% раствору гидроксида аммония (20 мл) при комнатной температуре. После этого смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. При той же температуре к ней дополнительно добавляли воду, и экстрагировали смесь этилацетатом.

Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором

хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом магния, после чего отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,54 г).

- 5 ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,95 (1H, J = 9,1 Гц, д), 7,85 (1H, с), 7,49 (1H, с), 6,96 (1H, J = 9,1, 2,6 Гц, дд), 6,78 (1H, J = 2,6 Гц, д), 4,22–4,28 (1H, м), 3,71–3,75 (1H, м), 3,04–3,13 (1H, м), 2,94–2,99 (1H, м), 2,79–2,83 (1H, м), 2,28–2,42 (2H, м), 2,09–2,14 (1H, м), 1,91–1,99 (1H, м), 1,14 (3H, J = 4,5 Гц, д), 1,03 (3H, J = 7,2 Гц, т). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293,2.

- 10 (С) (*R*)-2-амино-5-(4-этил-2-метилпиперадин-1-ил)бензамид

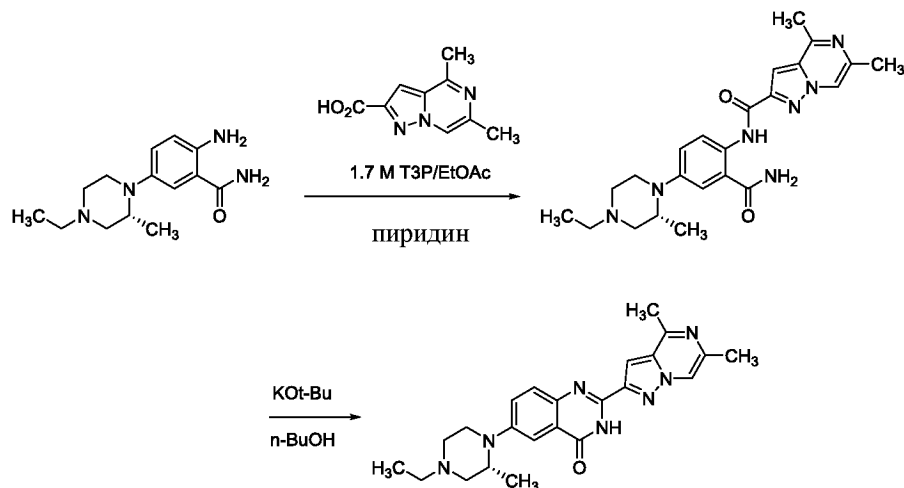


Смесь (*R*)-5-(4-этил-2-метилпиперадин-1-ил)-2-нитробензамида (1,54 г), палладий-активированного угля (5% палладия) (154 мг) и метанола (15 мл) перемешивали при нормальном давлении атмосферы водорода при комнатной температуре в течение ночи, после чего удаляли катализатор путем фильтрации и промывали фильтрат метанолом. Летучие компоненты отгоняли из фильтрата при пониженном давлении и очищали полученное вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,21 г).

- 20 ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,72 (1H, с), 7,17 (1H, J = 2,3 Гц, д), 6,96 (1H, с), 6,92 (1H, J = 8,7, 2,3 Гц, дд), 6,61 (1H, J = 8,7 Гц, д), 6,20 (2H, с), 3,32–3,33 (1H, м), 2,82–2,96 (2H, м), 2,55–2,59 (1H, м), 2,41–2,46 (2H, м), 2,24–2,38 (2H, м), 2,14–2,19 (1H, м), 1,02 (3H, J = 7,0 Гц, т), 0,82 (3H, J = 6,2 Гц, д). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263,3.

(D)

(*R*)-2-(4,6-Диметилпиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)-6-(4-этил-2-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3*H*)-он



- 5 Смесь 4,6-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-карбоновой кислоты (0,881 г), (*R*)-2-амино-5-(4-этил-2-метилпиперадин-1-ил)бензамида (1,21 г), 1,7 М раствора ангидрида пропилфосфоновой кислоты/этилацетата (4,1 мл) и пиридина (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к оставшемуся твердому
- 10 веществу добавляли воду (15 мл) и 15% водный раствор карбоната калия (15 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Твердое вещество, полученное путем фильтрации, промывали водой и диизопропиловым простым эфиром. К полученному твердому веществу добавляли 1-бутанол (20 мл) и *трет*-бутоксид калия (43,5 мг), после чего смесь перемешивали при 120 °С в
- 15 течение ночи. После этого отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество перекристаллизовывали из этанола/гексана с получением указанного в заголовке соединения (0,987 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 12,02 (1H, с), 8,49 (1H, с), 7,62–7,64 (2H, м), 7,53 (1H, *J* = 9,1, 3,0 Гц, дд), 7,40 (1H, *J* = 3,0 Гц, д), 4,19–4,21 (1H, м), 3,45–3,49 (1H, м),

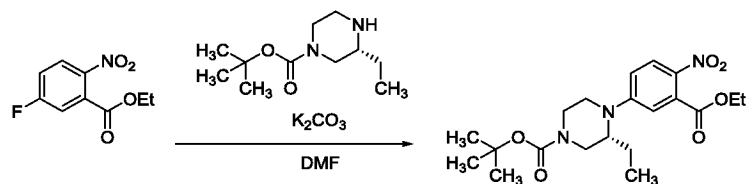
3,02–3,11 (1H, м), 2,95–2,98 (1H, м), 2,78–2,82 (1H, м), 2,73 (3H, с), 2,45 (3H, с), 2,30–2,39 (2H, м), 2,22–2,27 (1H, м), 2,03–2,10 (1H, м), 1,03–1,09 (6H, м). МС: $[M+H]^+$ 418,2.

Рабочий пример 132

5 (R)-2-(4,6-Диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-(2-этил-4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он

(A)

трет-Бутил(R)-4-(3-этоксикарбонил-4-нитрофенил)-3-этилпиперадин-1-карбоксилат



Смесь этил 5-фтор-2-нитробензоата (3,00 г),

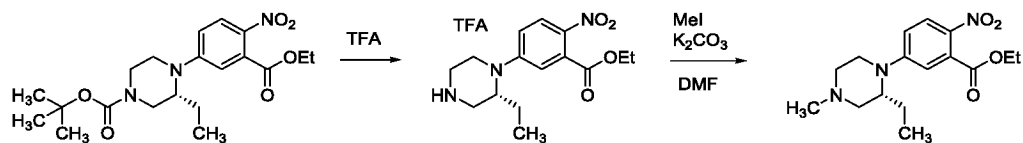
трет-бутил(R)-3-этилпиперадин-1-карбоксилата (3,32 г), карбоната калия (2,92 г)

и ДМФА (15 мл) перемешивали при 100 °С в течение 1 дня. После добавления в полученную смесь воды при комнатной температуре и экстрагирования смеси

15 этилацетатом, органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором. Затем смесь сушили над безводным сульфатом магния и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (4,13 г).

20 МС: $[M+H]^+$ 408,3.

(B) Этил (R)-5-(2-этил-4-метилпиперадин-1-ил)-2-нитробензоат

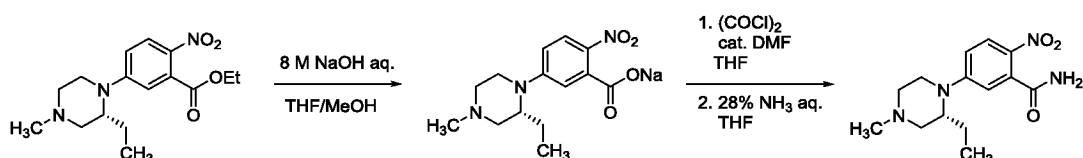


Смесь

трет-бутил(*R*)-4-(3-этоксикарбонил-4-нитрофенил)-3-этилпиперадин-1-карбоксил
ата (4,13 г) и трифторуксусной кислоты (40 мл) перемешивали при комнатной
температуре в течение 1 часа, после чего отгоняли летучие компоненты при
5 пониженном давлении. К оставшемуся веществу добавляли толуол и отгоняли
летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся веществу снова
добавляли толуол и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К
смеси полученного вещества и ДМФА (45 мл) при комнатной температуре
добавляли карбонат калия (6,98 г), и перемешивали смесь при той же
10 температуре в течение 30 минут. Затем к ней дополнительно добавляли йодметан
(0,758 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. К
полученной смеси добавляли йодметан (0,189 мл) и перемешивали смесь при
комнатной температуре в течение 2 часов. Затем к ней дополнительно добавляли
йодметан (0,189 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в
15 течение 1 часа. После добавления в полученную смесь воды при комнатной
температуре и экстрагирования смеси этилацетатом, органический слой
промывали водой и насыщенным солевым раствором. Затем смесь сушили над
безводным сульфатом магния и отгоняли летучие компоненты при пониженном
давлении. Оставшееся вещество очищали с помощью колоночной хроматографии
20 на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке
соединения (2,41 г).

МС: $[M+H]^+$ 322,2.

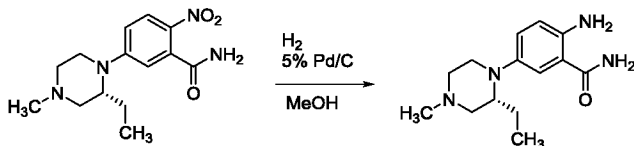
(C) (*R*)-5-(2-Этил-4-метилпиперадин-1-ил)-2-нитробензамид



К смеси этил (*R*)-5-(2-этил-4-метилпиперадин-1-ил)-2-нитробензоата (2,41 г), метанола (10 мл) и ТГФ (10 мл) при комнатной температуре добавляли 8 М водный раствор гидроксида натрия (1,2 мл) и перемешивали смесь при 60 °С в течение ночи. После того как из полученной смеси при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к оставшемуся твердому веществу добавляли толуол/ТГФ, и дополнительно отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К оставшемуся твердому веществу снова добавляли толуол/ТГФ и отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. К смеси полученного твердого вещества, ДМФА (0,058 мл) и ТГФ (25 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям оксалилхлорид (1,97 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. После того как из полученной смеси при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к ней добавляли ТГФ (30 мл) и перемешивали. Смесь добавляли по каплям к 28% раствору гидроксида аммония (25 мл) при комнатной температуре. После этого смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. При той же температуре к ней дополнительно добавляли воду, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, а затем отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,42 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 7,93 (1H, *J* = 9,4 Гц, д), 7,83 (1H, с), 7,48 (1H, с), 6,95 (1H, *J* = 9,4, 2,6 Гц, дд), 6,77 (1H, *J* = 2,6 Гц, д), 3,99–4,06 (1H, м), 3,73–3,78 (1H, м), 3,08–3,17 (1H, м), 2,82–2,86 (2H, м), 2,19 (3H, с), 1,89–2,03 (2H, м), 1,74–1,86 (1H, м), 1,46–1,60 (1H, м), 0,84 (3H, *J* = 7,6 Гц, т). MS: [M+H]⁺ 293,2.

(D) (*R*)-2-Амино-5-(2-этил-4-метилпиперадин-1-ил)бензамид

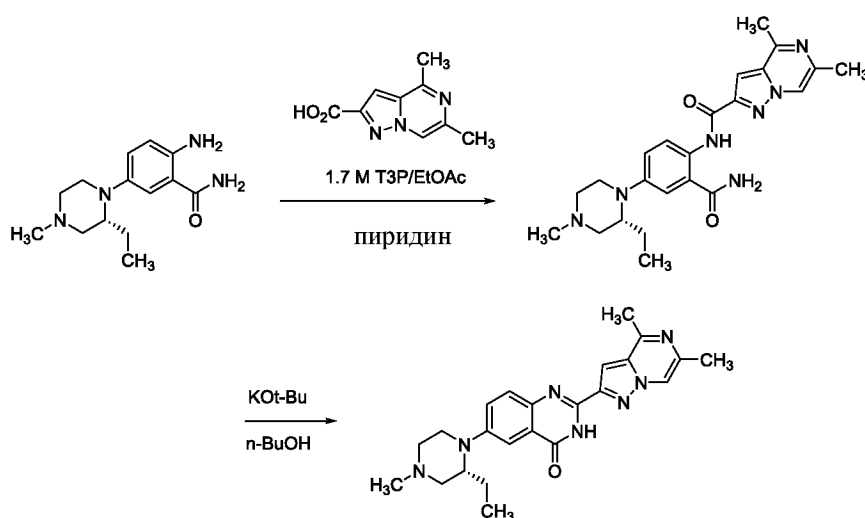


Смесь (R)-5-(2-этил-4-метилпиперадин-1-ил)-2-нитробензамида (1,42 г), палладий-активированного угля (5% палладия) (142 мг) и метанола (15 мл) перемешивали при нормальном давлении атмосферы водорода при комнатной температуре в течение ночи, после чего удаляли катализатор путем фильтрации и промывали метанолом. Летучие компоненты отгоняли из фильтрата при пониженном давлении и очищали полученное вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,984 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 7,72 (1H, с), 7,10 (1H, *J* = 2,6 Гц, д), 6,97 (1H, с), 6,89 (1H, *J* = 8,7, 2,6 Гц, дд), 6,60 (1H, *J* = 8,7 Гц, д), 6,13 (2H, с), 3,17–3,20 (1H, м), 2,84–2,98 (2H, м), 2,24–2,51 (4H, м), 2,19 (3H, с), 1,35–1,48 (1H, м), 1,15–1,27 (1H, м), 0,73 (3H, *J* = 7,6 Гц, т). МС: [M+H]⁺ 263,3.

(E)

(R)-2-(4,6-Диметилпиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил)-6-(2-этил-4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он



Смесь 4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пирозин-2-карбоновой кислоты (0,714 г),

(*R*)-2-амино-5-(2-этил-4-метилпиперадин-1-ил)бензамида (0,980 г), 1,7 М раствора ангидрида пропилфосфоновой кислоты/этилацетата (3,30 мл) и пиридина (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как при пониженном давлении отгоняли летучие компоненты, к оставшемуся твердому 5 веществу добавляли воду (10 мл) и 15% водный раствор карбоната калия (10 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Твердое вещество, полученное путем фильтрации, промывали водой и диизопропиловым простым эфиром. К полученному твердому веществу добавляли 1-бутанол (15 мл) и *трет*-бутоксид калия (34,8 мг), после чего смесь перемешивали при 120 °С в 10 течение ночи. После этого отгоняли летучие компоненты при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество перекристаллизовывали из этанола/гексана с получением указанного в заголовке соединения (0,674 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 12,01 (1H, с), 8,49 (1H, с), 7,60–7,63 (2H, м), 7,51 (1H, *J* = 9,3, 2,8 Гц, дд), 7,37 (1H, *J* = 2,6 Гц, д), 3,86–3,90 (1H, м), 3,48–3,52 (1H, м), 15 3,07–3,14 (1H, м), 2,84–2,88 (2H, м), 2,73 (3H, с), 2,45 (3H, с), 2,22 (3H, с), 2,00–2,14 (2H, м), 1,74–1,89 (1H, м), 1,31–1,42 (1H, м), 0,85 (3H, *J* = 7,4 Гц, т). МС: [M+H]⁺ 418,2.

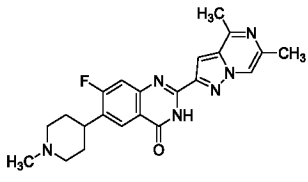
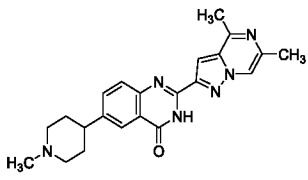
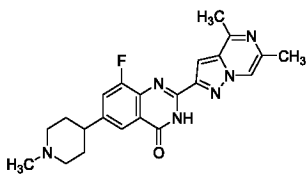
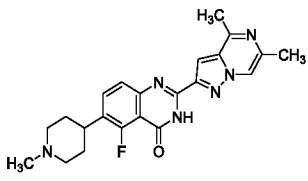
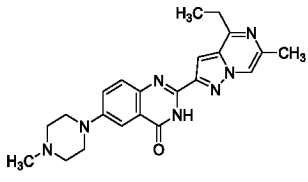
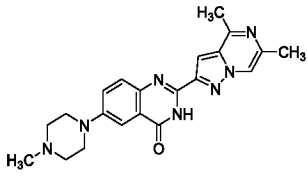
[2] Список соединений

20 Соединения, использованные в качестве примеров, приведены в таблице ниже. МС в таблицах обозначает измеренное значение. Соединения из примеров, приведенные ниже таблице 1, были получены с использованием способа, описанного в одном из приведенных выше примеров, или с помощью аналогичных способов.

25 [0373]

[Таблица 1]

Пр. №	Название по IUPAC	Структурная формула	Соль	МС
----------	-------------------	------------------------	------	----

1	2-(4,6-диметилпиразол о[1,5-а]пиразин-2-ил)-7- фтор-6-(1-метилпипери дин-4-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			407,2
2	2-(4,6-диметилпиразол о[1,5-а]пиразин-2-ил)-6- (1-метилпиперидин-4-и л)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			389,2
3	2-(4,6-диметилпиразол о[1,5-а]пиразин-2-ил)-8- фтор-6-(1-метилпипери дин-4-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			407,2
4	2-(4,6-диметилпиразол о[1,5-а]пиразин-2-ил)-5- фтор-6-(1-метилпипери дин-4-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			407,2
5	2-(4-этил-6-метилпираз оло[1,5-а]пиразин-2-ил)- 6-(4-метилпиперазин-1 -ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			404,3
6	2-(4,6-диметилпиразол о[1,5-а]пиразин-2-ил)-6- (4-метилпиперазин-1-и л)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он дигидрохлорид		2HCl	390,3

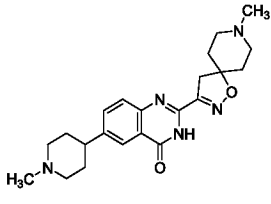
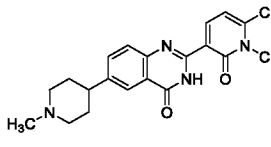
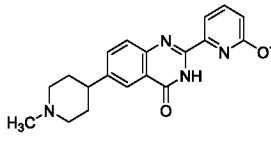
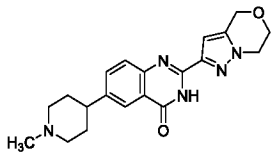
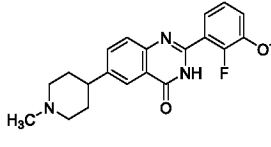
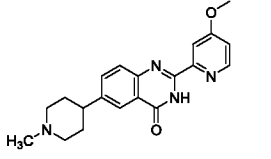
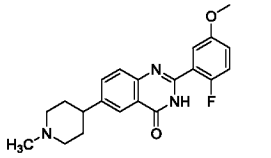
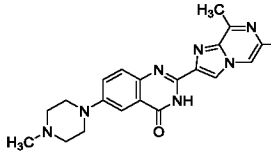
7	2-(4,6-диметилпиразол о[1,5-а]пиразин-2-ил)-7- фтор-6-(4-метилпипера зин-1-ил)хиназолин-4(3 H)-он			408,1
8	2-(4,6-диметилпиразол о[1,5-а]пиразин-2-ил)-6- (4-метилпиперазин-1-и л)хиназолин-4(3H)-он			390,3
9	6-(2-метилимидазо[1,2- а]пиридин-6-ил)-2-(1-ме тилпиперидин-4-ил)хин азолин-4(3H)-он			374,2
10	6-(8-фтор-2-метилимид азо[1,2-а]пиридин-6-ил) -2-(1-метилпиперидин-4 -ил)хиназолин-4(3H)-он			392,1
11	2-(4,6-диметилфуоро[3,2 -с]пиридин-2-ил)-6-(4-м етилпиперазин-1-ил)хи назолин-4(3H)-он			390,0
12	2-(4,6-диметилпиразол о[1,5-а]пиразин-2-ил)-6- (4-этилпиперазин-1-ил) хиназолин-4(3H)-он			404,4
13	6-(2-метил-1,3-бензокса зол-6-ил)-2-(1-метилпип еридин-4-ил)хиназолин -4(3H)-он			375,3
14	6-(2-метил-1,3-бензоти азол-6-ил)-2-(1-метилпи перидин-4-ил)хиназоли н-4(3H)-он			391,3

15	2-(1-метилпиперидин-4-ил)-6-(3-метилпирроло[1,2-а]пиразин-7-ил)хиназолин-4(3H)-он			374,3
16	2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-(пиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он дигидрохлорид		2HCl	376,3
17	6-(8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он			408,3
18	6-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он			393,3
19	8-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он			388,3
20	6-(1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиразин-7-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он			388,3
21	2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-8-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он			404,4
22	6-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он			404,3

	ОН			
23	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он			388,1
24	8-фтор-6-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он			411,3
25	2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)хиназолин-4(3H)-он			407,3
26	7-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он			374,2
27	2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-6-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)хиназолин-4(3H)-он			419,3
28	2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-8-фтор-6-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)хиназолин-4(3H)-он			437,3

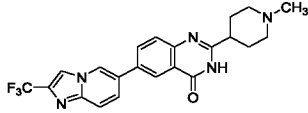
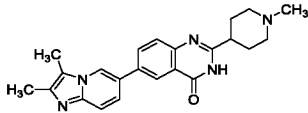
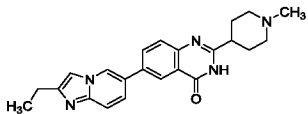
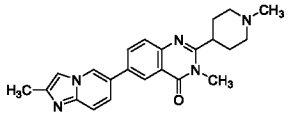
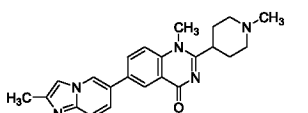
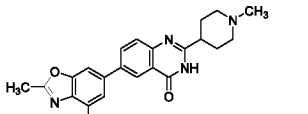
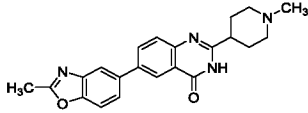
29	7-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он			393,3
30	8-фтор-6-(2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он			393,3
31	2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-8-фтор-6-(2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)хиназолин-4(3H)-он			419,3
32	2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-6-(3-метилпирроло[1,2-а]пиазин-7-ил)хиназолин-4(3H)-он ацетат		AcOH	400,4
33	2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-8-фтор-6-(3-метилпирроло[1,2-а]пиазин-7-ил)хиназолин-4(3H)-он ацетат		AcOH	418,3
34	3-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-7-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)хиназолин-4(3H)-он			419,3
35	2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-8-фтор-6-(3-фтор-4-метоксифенил)хиназолин-4(3H)-он			412,3

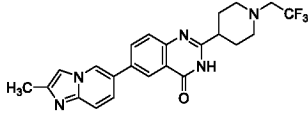
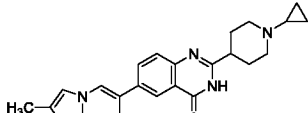
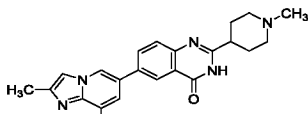
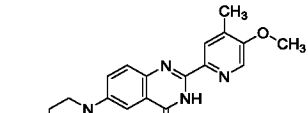
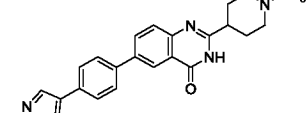
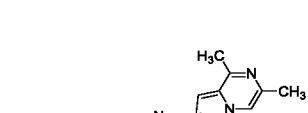
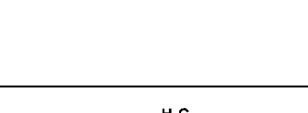
36	6-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			416,4
37	2-(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			392,2
38	6-(4-Фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-2-(1-изопропилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			421,3
39	3-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-7-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			418,3
40	2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-8-метилхиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			432,3
41	7-метил-2-(2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-6-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			389,2
42	2-(8-метил-1-окса-2,8-дiazаспиро[4,5]дец-2-ен-3-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			397,2

43	2-(8-метил-1-окса-2,8-диазаспиро[4,5]дец-2-ен-3-ил)-6-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			396,2
44	2-(1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			365,2
45	2-(6-метоксипиридин-2-ил)-6-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			351,2
46	2-(6,7-дигидро-4 <i>H</i> -пирозоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-ил)-6-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			366,1
47	2-(2-фтор-3-метоксифенил)-6-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			368,1
48	2-(4-Метоксипиридин-2-ил)-6-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			351,2
49	2-(2-фтор-5-метоксифенил)-6-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			368,1
50	2-(6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			390,1

51	2-(4,6-диметилпиразол о[1,5-а]пиразин-2-ил)-7- метокси-6-(1-метилпипе ридин-4-ил)хиназолин- 4(3H)-он			419,3
52	2-(4,6-диметилпиразол о[1,5-а]пиразин-2-ил)-8- метокси-6-(1-метилпипе ридин-4-ил)хиназолин- 4(3H)-он			419,3
53	2-(8-фтор-2-метилимид азо[1,2-а]пиридин-6-ил) -6-(4-метилпиперазин-1 -ил)хиназолин-4(3H)-он			393,3
54	6-(4-метилпиперазин-1- ил)-2-(4,6,7-триметилпи разоло[1,5-а]пиразин-2- ил)хиназолин-4(3H)-он			404,2
55	2-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он			389,3
56	7-фтор-2-(8-фтор-2-мет илимидазо[1,2-а]пирид ин-6-ил)-6-(4-метилпип еразин-1-ил)хиназолин- 4(3H)-он			411,2
57	2-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-7-ф тор-6-(4-метилпиперази н-1-ил)хиназолин-4(3H) -он			407,2

58	2-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он		375,2
59	2-(6-фтор-1,3-диметил-1H-индазол-5-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он		407,3
60	5-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он		388,3
61	6-(2,5-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он		388,2
62	7-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он		388,1
63	6-(2,7-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он		388,4
64	2-(1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиазин-7-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он		389,2
65	6-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он		360,3

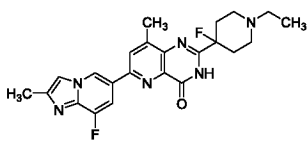
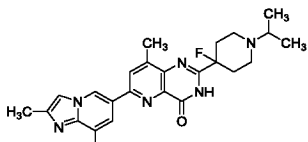
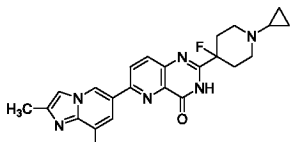
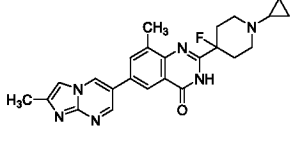
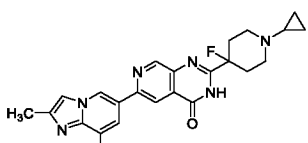
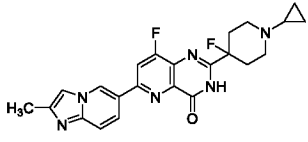
66	2-(1-метилпиперидин-4-ил)-6-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]хиназолин-4(3H)-он			428,3
67	6-(2,3-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он			388,3
68	6-(2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он			388,3
69	3-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он			388,3
70	1-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(1H)-он			388,3
71	6-(2,4-диметил-1,3-бензоксазол-6-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он			389,3
72	6-(2-метил-1,3-бензоксазол-5-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он			375,3

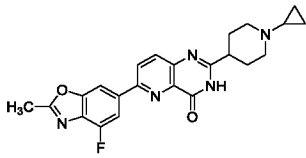
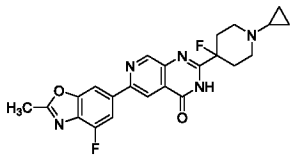
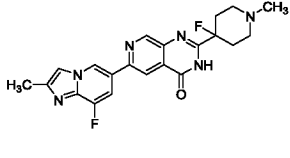
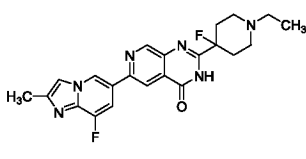
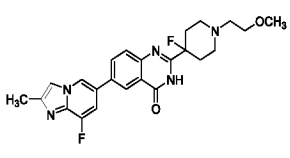
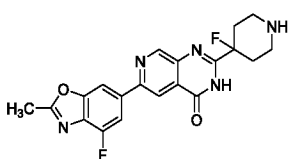
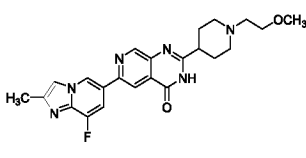
73	6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-[1-(2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]хиназолин-4(3H)-он		442,3
74	2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиназолин-4(3H)-он		400,3
75	2-(1-метилпиперидин-4-ил)-6-[2-метил-8-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]хиназолин-4(3H)-он		442,3
76	2-(5-метокси-4-метилпиперидин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он		366,3
77	2-(1-метилпиперидин-4-ил)-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]хиназолин-4(3H)-он		400,3
78	2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он		404,3
79	2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-(морфолин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он		377,2

80	6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он			374,3
81	6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)хиназолин-4(3H)-он			361,3
82	2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]хиназолин-4(3H)-он			434,3
83	2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-6-(2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)хиназолин-4(3H)-он			401,3
84	2-(1,4-диметилпиперидин-4-ил)-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиназолин-4(3H)-он			388,3
85	2-(4-фтор-1-циклопропилпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиназолин-4(3H)-он			436,3
86	2-(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиназолин-4(3H)-он			410,3

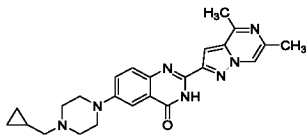
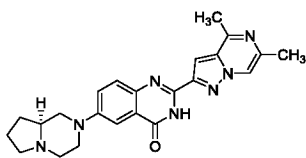
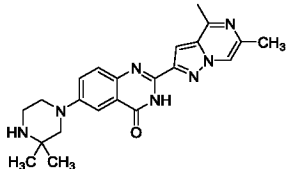
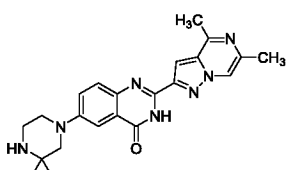
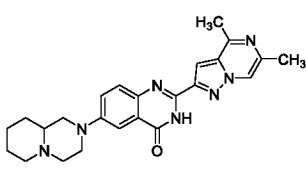
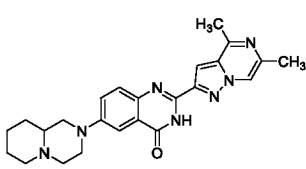
87	8-фтор-6-(3-фтор-4-метоксифенил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он			386,2
88	2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он сукцинат		Янтарная кислота (C ₄ H ₆ O ₄)	390,2
89	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он			424,3
90	2-(1-этил-4-фторпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он			438,3
91	2-(4-фтор-1-изопропилпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиназолин-4(3H)-он			438,3
92	2-(1-Этил-4-фторпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиназолин-4(3H)-он			424,3

93	2-[1-(2,2-дифторэтил)-4-фторпиперидин-4-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			460,3
94	8-фтор-2-(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			410,3
95	2-(1-этил-4-фторпиперидин-4-ил)-8-фтор-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			424,3
96	8-фтор-2-(4-фтор-1-изопропилпиперидин-4-ил)-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			438,3
97	8-фтор-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			428,3
98	2-(1-этил-4-фторпиперидин-4-ил)-8-фтор-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			442,3
99	8-фтор-2-(4-фтор-1-изопропилпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			456,3

100	2-(1-этил-4-фторпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-8-метилпиридо[3,2-с]пиримидин-4(3H)-он			439,3
101	2-(4-фтор-1-изопропилпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-8-метилпиридо[3,2-с]пиримидин-4(3H)-он			453,4
102	2-(1-циклопропил-4-фторпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридо[3,2-с]пиримидин-4(3H)-он			437,3
103	2-(1-циклопропил-4-фторпиперидин-4-ил)-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он			433,3
104	2-(1-циклопропил-4-фторпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридо[3,4-с]пиримидин-4(3H)-он			437,2
105	2-(1-циклопро-4-фторпиперидин-4-ил)-8-фтор-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиримидин-6-ил)хиназолин-4(3H)-он			437,3

106	2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-6-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)пиридо[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4(3H)-он			420,3
107	2-(1-циклопропил-4-фторпиперидин-4-ил)-6-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3H)-он			438,3
108	2-(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-6-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3H)-он			411,3
109	2-(1-этил-4-фторпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-6-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3H)-он			425,3
110	2-[4-фтор-1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-6-ил)хи-назолин-4(3H)-он			454,3
111	6-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-2-(4-фторпиперидин-4-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3H)-он			398,3
112	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-6-ил)-2-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3H)-он			437,3

113	6-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-2-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он			438,3
114	2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-6-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он			419,3
115	2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-6-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)пиридо[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-он			420,3
116	6-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-2-(6-метилпиразоло[1,5- <i>a</i>]пиразин-2-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			402,2
117	6-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-2-(5,7-диметилимидазо[1,2- <i>c</i>]пиримидин-2-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			416,3
118	6-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-2-(2-метилимидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-6-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он			402,2
119	2-(4,6-диметилпиразоло[1,5- <i>a</i>]пиразин-2-ил)-6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он бистрифторацетат		2 ТФК	418,2

120	6-[4-(циклопропилмети л)пиперазин-1-ил]-2-(4, 6-диметилпиразоло[1,5- а]пиразин-2-ил)хиназол ин-4(3 <i>H</i>)-он бистрифторацетат		2 ТФК	430,2
121	(S)-2-(4,6-диметилпира золо[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-(гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1 <i>H</i>)-ил) хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он бистрифторацетат		2 ТФК	416,2
122	6-(3,3-Диметилпипераз ин-1-ил)-2-(4,6-диметил пиразоло[1,5-а]пиразин -2-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)- он бистрифторацетат		2 ТФК	404,2
123	2-(4,6-диметилпиразол о[1,5-а]пиразин-2-ил)-6- (4,7-дiazаспиро[2.5]окт ан-7-ил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он бистрифторацетат		2 ТФК	402,2
124	2-(4,6-диметилпиразол о[1,5-а]пиразин-2-ил)-6- (октагидро-2 <i>H</i> -пиридо[1 ,2-а]пиразин-2-ил)хиназ олин-4(3 <i>H</i>)-он (эутомер)			430,3
125	2-(4,6-диметилпиразол о[1,5-а]пиразин-2-ил)-6- (октагидро-2 <i>H</i> -пиридо[1 ,2-а]пиразин-2-ил)хиназ олин-4(3 <i>H</i>)-он (дистомер)			430,2

126	(R)-2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-(гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1H)-ил)хиназолин-4(3H)-он			416,3
127	(S)-6-(2,4-диметилпиразин-1-ил)-2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)хиназолин-4(3H)-он			404,2
128	(R)-6-(2,4-диметилпиразин-1-ил)-2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)хиназолин-4(3H)-он			404,2
129	(S)-2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-(2-этил-4-метилпиразин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он			418,2
130	(S)-2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-(4-этил-2-метилпиразин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он			418,2
131	(R)-2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-(4-этил-2-метилпиразин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он			418,2
132	(R)-2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-6-(2-этил-4-метилпиразин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он			418,2

[Экспериментальный пример 2] Анализ живых клеток для измерения изменений

уровней мРНК после воздействия соединений

В этом примере каждое тестируемое соединение вводили в культивируемые клетки и с помощью ПЦР исследовали изменения уровней экспрессии транскриптов мРНК SMN, то есть FL-SMN, содержащих экзоны 7 и 8, и Delta7 с пропущенным экзоном 7. В принципе, как показано на Фиг. 3В и 3D, FL-SMN и Delta7 отличались друг от друга благодаря использованию праймера (003-Fw-FL-SMN), соответствующего последовательности в экзоне 7, для исследования экспрессии FL-SMN, и праймера (006-Fw-delta7) с нуклеотидной последовательностью, охватывающей соединение между экзонами 6 и 8, для исследования экспрессии Delta7.

[0374]

(Экспериментальные способы)

Фибробласты, полученные от пациентов со СМА (GM03813) (Coriell Cell Repositories), культивировали с пересевами с использованием среды DMEM с высоким содержанием глюкозы (Life Technologies) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS) (Life Technologies). Клетки высевали в 96-луночные планшеты, обработанные для культивирования ткани (Corning) в концентрации 1,5 или $0,5 \times 10^4$ клеток/лунка в 100 мкл среды. Клетки инкубировали в 5% CO₂ в течение 6 часов, и среду заменяли 100 мкл среды (с ДМСО, конечная концентрация 0,1%), содержащей каждое из соединений, приведенных в разделе «Примеры». После дополнительной инкубации в течение 24 часов в тех же условиях, клетки промывали один раз D-PBS(–) (Wako) и добавляли 25 мкл/лунка раствора для лизиса (с реагентом для удаления гДНК), содержащегося в наборе для кПЦР SuperPrep (зарегистрированная торговая марка) Cell Lysis & RT (Toyobo life science) в соответствии с инструкциями производителя, с целью лизиса клеток и разложения геномной ДНК. Кроме того, добавляли 5 мкл содержащегося в наборе раствора STOP (с ингибитором РНКазы) с получением растворов, содержащих РНК. Каждый из РНК-содержащих растворов в объеме шести микролитров смешивали с 14 мкл раствора для обратной транскрипции, содержащего транскриптазу вместе с dNTP, случайными праймерами и праймером oligodT. Обратную транскрипцию проводили при 37°C (15 мин), 50 °C (5 мин) и 98 °C (5 мин) с получением общих кДНК. Общие кДНК разбавляли в 30 раз сверхчистой водой (Invitrogen) для измерения уровней экспрессии FL-SMN, delta7 и GAPDH. Для количественной ПЦР (кПЦР) раствор для ПЦР готовили в соответствии с инструкциями производителя смеси зондов кПЦР THUNDERBIRD (зарегистрированная торговая марка) (Toyobo life science). Каждый из разбавленных растворов общей кДНК и стандартных растворов олиго-ДНК

объемом по пять микролитров, содержащих либо 001-стандарт FL-SMN (SEQ ID NO. 1) или 002-стандарт delta7 (SEQ ID NO. 2), смешивали с 10 мкл каждого из растворов для ПЦР, содержащих зонд для кПЦР, праймеры и фермент для ПЦР. На Фиг. 1 показаны нуклеотидные последовательности 001-стандарт FL-SMN и 002-стандарт delta7. Стандартные растворы олигоДНК были приготовлены как растворы, содержащие один из вариантов количества копий: 5×10^8 , 5×10^7 , 5×10^6 , 5×10^5 , 5×10^4 , 5×10^3 , 5×10^2 , 5×10 , 5 или 0. В качестве стандартов, праймеров и зондов олигонуклеотидов использовали олигонуклеотиды, синтезированные в компании Integrated DNA Technologies, Inc. (IDT). На Фиг. 2 показаны нуклеотидные последовательности праймеров и зондов, используемых для обнаружения FL-SMN, содержащего экзон 7 и 8 SMN, а также праймеры и зонды для обнаружения Delta7 SMN с отсутствующим экзоном 7. На Фиг. 3В и 3D показаны механизмы их обнаружения. Конечные концентрации добавленных праймеров и зондов составляли 0,4 мкМ и 0,15 мкМ соответственно. кПЦР выполняли на оборудовании ViiA7 (Applied Biosystems) в описанных ниже условиях: первый этап: 95 °C (1 мин) → второй этап: 95 °C (15 с) → третий этап: 60 °C (1 мин) → 40 повторные циклы второго и третьего этапов. мРНК GAPDH использовали в качестве внутреннего контроля, и коммерчески доступный анализ ПЦР экспрессии 20× генов (Life Technologies, 4326317E, Hs99999905_m1) и стандартный GAPDH (SEQ ID NO. 7) (см. Фиг. 1) использовали для определения количества копий этого гена. Значения измерений, полученные для исследуемых образцов, были стандартизированы относительно соответствующего значения, полученного для GAPDH.

[0375]

(Создание калибровочных кривых)

Как описано выше, комбинация (В) праймеров и зонда обнаруживает кДНК, полученную из мРНК FL-SMN, содержащей экзон 7, тогда как комбинация (D) праймеров и зонда обнаруживает кДНК, полученную из мРНК delta7 без экзона 7.

[0376]

Сначала была проведена ПЦР с использованием стандартного раствора олиго-ДНК и каждой пары праймер-зонд, и на основе полученных значений Ct были построены калибровочные кривые. На Фиг. 3С и 3Е показаны результаты, полученные для экспериментов с использованием 001-стандарта FL-SMN и 002-стандарта delta7 в качестве матрицы, соответственно.

[0377]

Как показано на Фиг. 3С для матрицы 001-стандарт FL-SMN,

эффективность ПЦР составляла не менее 95%, и для комбинации (B) можно было линейно обнаружить от 5 до 5×10^8 копий матрицы, тогда как для комбинации (D) значение Ct не было определено (обозначено на фигуре как «Н/О»). Кроме того, как показано на Фиг. 3Е для матрицы 002-стандарт delta7, эффективность ПЦР составляла не менее 95%, и для комбинации (D) можно было линейно обнаружить от 5 до 5×10^8 копий матрицы, тогда как для комбинации (B) значение Ct составляло 23,5 для 5×10^8 копий матрицы. Это соответствует $1,9 \times 10^4$ копий на основе стандартной кривой, полученной для комбинации (D); таким образом, селективность для комбинации (D) была в 26 316 раз выше, чем для комбинации (B).

[0378]

Таким образом, комбинации праймеров и зондов (B) и (D) специфическим образом обнаруживают 001-стандарт FL-SMN и 002-стандарт delta7, соответственно, и могут линейно обнаруживать по меньшей мере от 5 до 5×10^8 копий матрицы.

[0379]

Затем аналогичные эксперименты были выполнены для GAPDH с использованием вышеупомянутых матриц и ПЦР-анализа на экспрессию 20× генов. Как показано на Фиг. 4, эффективность ПЦР составляла по меньшей мере 95%, и можно было линейно обнаружить от 5 до 5×10^8 копий матрицы.

[0380]

(Результаты экспериментов, проведенных с соединениями)

Используя вышеупомянутые анализы, оценивали активность соединений из примеров. В частности, процентные значения показателей FL-SMN и delta7, полученные с использованием ДМСО без соединений и стандартизованные по GAPDH, были приняты за 100%, и эти значения показателей FL-SMN и delta7 были получены во время введения соединений и стандартизованы по GAPDH. В таблице 2 показаны результаты расчетов для мПНК FL-SMN в концентрации 1 мкМ для соединений, полученных в рабочих примерах с 1 по 132. В таблице 2 результаты расчетов для мПНК FL-SMN, равные или превышающие 100%, но ниже 120%, обозначены одной звездочкой (*), те, которые равны или превышают 120%, но ниже 150%, обозначены двойной звездочкой (**), значения, равные или превышающие 150%, но менее 180%, обозначены тройной звездочкой (***), а значения, равные или превышающие 180%, с четырьмя звездочками (****).

[0381]

Следует отметить, что для измерений delta7 были выбраны

репрезентативные соединения, и результаты, полученные при различных концентрациях в определенном диапазоне (от 30 нМ до 3 мкМ), представлены ниже вместе с результатами, полученными для FL-SMN, измеренными в тех же условиях, а также результатами, относящимися к экспрессии белка, описанной ниже.

[0382]

[Таблица 2]

Пример №	Процент увеличения	Пример №	Процент увеличения
1	****	67	**
2	****	68	*
3	****	69	**
4	****	70	*
5	***	71	*
6	****	72	*
7	***	73	*
8	****	74	**
9	****	75	**
10	****	76	*
11	***	77	*
12	****	78	*
13	****	79	*
14	***	80	*
15	****	81	*
16	****	82	**
17	***	83	**
18	****	84	*
19	****	85	****
20	****	86	***
21	****	87	****
22	****	88	****
23	***	89	****
24	****	90	****
25	****	91	****
26	****	92	****
27	****	93	***

28	****	94	***
29	****	95	***
30	****	96	***
31	****	97	****
32	****	98	****
33	***	99	****
34	****	100	****
35	****	101	***
36	****	102	**
37	***	103	**
38	****	104	***
39	***	105	**
40	****	106	**
41	*	107	**
42	*	108	**
43	*	109	***
44	**	110	**
45	**	111	****
46	*	112	****
47	*	113	****
48	*	114	****
49	*	115	****
50	**	116	****
51	*	117	****
52	**	118	***
53	**	119	****
54	*	120	****
55	**	121	****
56	**	122	****
57	**	123	****
58	**	124	***
59	*	125	**
60	**	126	****
61	*	127	***
62	*	128	****

63	*	129	***
64	*	130	***
65	**	131	***
66	*	132	***

Как показано в таблице 2, уровень экспрессии FL-SMN увеличивали все соединения из примеров. Следовательно, соединения по настоящему изобретению можно использовать в качестве терапевтических агентов при спинальной мышечной атрофии.

[0383]

[Экспериментальный пример 3] Анализ живых клеток для измерения изменений экспрессии белка после воздействия соединений

В этом примере репрезентативные тестируемые соединения вводили в культивируемые клетки в различных концентрациях, а изменения уровней экспрессии белка SMN исследовали с помощью вестерн-блоттинга.

[0384]

(Экспериментальный способ)

Фибробласты, полученные от пациентов со CMA (GM03813) (Coriell Cell Repositories), культивировали с пересевами с использованием среды DMEM с высоким содержанием глюкозы (Life Technologies) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS) (Life Technologies). Клетки высевали в каждую лунку 96-луночного планшета, обработанного для культивирования тканей в концентрации (Corning) $1,5 \times 10^4$ или $0,5 \times 10^4$ клеток в 100 мкл. Через шесть часов среду заменяли средой с ДМСО (конечная концентрация 0,1%), каждая из которых содержала одно из соединений, приведенных в примерах, в концентрации от 30 нМ до 3 мкМ. Через 24 часа или 3 дня клетки промывали один раз D-PBS (–) (Wako) и собирали из 3–4 лунок в 50 мкл раствора для лизиса [буфер RIPA (Wako), содержащий смесь ингибиторов протеазы (Roche, PhosSTOP (Roche))]. Проводили количественное определение белков в супернатантах, полученных посредством центрифугирования при 150 000 об/мин в течение 15 минут при 4 °C, с использованием набора BCA (Wako). Готовили образцы для вестерн-блоттинга объемом 15 мкл с использованием белка в количестве с 0,1–0,2 мкг, 1 × буфера для образцов LDS (Invitrogen, NP0007) и 12,5 mM DTT, и нагревали при 95 °C в течение 5 минут. Образцы добавляли в Perfect NT 7,5–15% гель (DRC, NTH-7E7HP10) в концентрации 10–15 мкл/лунка (1,0–2,0 мкг/лунка) и подвергали электрофорезу при 150 В в течение 60–70 минут. Затем проводили блоттинг с

использованием устройства для блоттинга Criterion blotter, в котором белки переносили из геля на мембрану для переноса Immobilon Transfer (Millipore, номер по каталогу IPVH00010) при 25 В в течение 180–240 минут с использованием раствора для переноса [1720 мл воды MilliQ, 200 мл метанол а и 80 мл 25 × буфера (LC3675, Invitrogen)]. Затем мембрану блокировали в течение 1 часа с использованием безбелкового блокирующего реагента T20 (Pierce, продукт № 37571). Затем мембрану инкубировали с первичным антителом, разбавленным раствором Can Get Signal 1, при комнатной температуре в течение 1 часа. Используемое первичное антитело представляло собой либо антитело к SMN (BD, BD610646, 1000-кратное разведение), либо антитело GAPDH (Wako, номер по каталогу 016-25523, 2000-кратное разведение). Затем мембраны инкубировали со вторичным антителом, разбавленным раствором Can Get Signal 2, при комнатной температуре в течение 1 часа. В качестве вторичного антитела использовали HRP-конъюгированные антитела IgG к антигенам мыши (GE healthcare, HRP антимышиный IgG, HRP-связанный фрагмент F(ab')₂ овцы, NA9310-1ML, 5000-кратное разведение). Хемилюминесценцию, полученную с помощью реагента Immunostar Zeta (Wako), детектировали с помощью прибора LAS-4000 (GE Healthcare).

[0385]

(Результаты экспериментов, проведенных с соединениями)

Используя вышеупомянутые системы, оценивали активность соединений из репрезентативных примеров. В частности, процентные значения уровней экспрессии белка SMN, полученные с использованием ДМСО без соединений и стандартизованные по GAPDH, были приняты за 100%, и указанные значения уровней экспрессии белка SMN были получены во время введения соединений и стандартизованы по GAPDH. Затем результаты наносили на графики вместе с результатами, полученными для delta7 и FL-SMN. Использовали метод, аналогичный описанному в экспериментальном примере 2.

Как показано на Фиг. 5, тестируемые соединения увеличивали количество мРНК FL-SMN зависимым от концентрации способом, уменьшали количество мРНК delta7 и увеличивали количество белка SMN. Повышение уровня экспрессии мРНК FL-SMN было почти обратно пропорционально снижению уровня экспрессии мРНК delta7. Результаты продемонстрировали, что интересующие соединения регулируют сплайсинг, тем самым увеличивая мРНК FL-SMN, которая является нормальным продуктом сплайсинга. Таким образом, соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в качестве регуляторов сплайсинга для генов *SMN*, в частности, мутированных генов *SMN*.

Более того, увеличение концентрации FL-SMN было почти пропорционально увеличению уровня экспрессии белка SMN, демонстрируя, что мРНК FL-SMN, продуцируемая после регуляции соединениями, транслировалась в нормальный белок.

5

[Применимость в промышленном производстве]

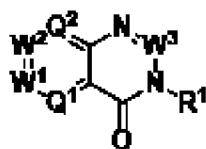
[0386]

Настоящее изобретение сделало возможным создание агентов для профилактики или лечения спинальной мышечной атрофии.

Формула изобретения

1. Соединение, представленное формулой (I), или его соль:

[Химическая формула 1]



(I)

где:

каждый из W^1 , W^2 и W^3 независимо выбран из группы, состоящей из $C-R^2$, $C-R^3$, $C-R^c$ и $C-R^d$, и определяется одним из следующих пунктов от (i) до (iv):

- (i) когда W^3 представляет собой $C-R^2$, тогда W^1 представляет собой $C-R^3$, W^2 представляет собой $C-R^c$ или N, и R^1 представляет собой атом водорода;
- (ii) когда W^3 представляет собой $C-R^3$, тогда W^1 представляет собой $C-R^2$, W^2 представляет собой $C-R^c$ или N, и R^1 представляет собой атом водорода, C_{1-8} алкил или C_{1-8} алкокси;
- (iii) когда W^1 представляет собой $C-R^2$, тогда W^2 представляет собой $C-R^c$ или N, W^3 представляет собой $C-R^d$, и R^1 представляет собой алифатический гетероцикл, содержащий один или более атомов азота, причем алифатический гетероцикл необязательно замещен неароматическим заместителем; и
- (iv) когда W^2 представляет собой $C-R^2$, W^1 представляет собой $C-R^c$, W^3 представляет собой $C-R^d$, и R^1 представляет собой алифатический гетероцикл, содержащий один или более атомов азота, причем алифатический гетероцикл необязательно замещен неароматическим заместителем;

R^2 представляет собой 6- или более-членное ароматическое кольцо, необязательно замещенное неароматическим заместителем;

R^3 представляет собой алифатический гетероцикл, содержащий один или более атомов азота, причем алифатический гетероцикл необязательно замещен неароматическим заместителем;

Q^1 выбран из $C-R^a$ и N;

Q^2 выбран из $C-R^b$ и N; и

каждый из R^a , R^b , R^c и R^d независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси и цианогруппы.

2. Соединение или его соль по п. 1, отличающиеся тем, что

R^2 представляет собой 8–10-членную азотсодержащую ароматическую гетероциклическую группу, содержащую два или более гетероатомов, причем 8–10-членная азотсодержащая ароматическая гетероциклическая группа необязательно замещена неароматическим заместителем; и

R^3 представляет собой 3–14-членную неароматическую гетероциклическую группу, содержащую один или более атомов азота, причем 3–14-членная неароматическая гетероциклическая группа необязательно замещена неароматическим заместителем.

3. Соединение или его соль по п. 1 или 2, отличающиеся тем, что

R^2 представляет собой ароматический гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из индазолила, бензимидазолила, пирроло[1,2-а]пиазанила, пирроло[1,2-*b*]пиридазинила, пирроло[1,2-*c*]пиримидинила, пирроло[1,2-*b*]пиримидинила, имидазо[1,2-а]пиридинила, пиаразоло[1,5-а]пиридинила, имидазо[1,5-а]пиридинила, пирроло[3,2-*b*]пиридинила, пирроло[3,2-*c*]пиридинила, пирроло[2,3-*c*]пиридинила, пирроло[2,3-*b*]пиридинила, 1,3-бензоксазолила, 1,2-бензизоксазолила, 2,1-бензизоксазолила, фууро[3,2-*b*]пиридинила, фууро[3,2-*c*]пиридинила, фууро[2,3-*c*]пиридинила, фууро[2,3-*b*]пиридинила, пиаразоло[3,4-*b*]пиридинила, 1*H*-пиаразоло[3,4-*b*]пиридинила, пиаразоло[3,4-*c*]пиридинила, 1*H*-пиаразоло[3,4-*c*]пиридинила, пиаразоло[4,3-*c*]пиридинила, пиаразоло[4,3-*b*]пиридинила, пиаразоло[1,5-а]пиазанила, пиаразоло[1,5-а]пиримидинила, пиаразоло[1,5-*c*]пиримидинила, пиаразоло[1,5-*b*]пиридазинила, имидазо[4,5-*b*]пиридинила, имидазо[4,5-*c*]пиридинила, имидазо[1,2-а]пиримидинила, имидазо[1,2-а]пиазанила, имидазо[1,2-*c*]пиримидинила, имидазо[1,2-*b*]пиридазинила, имидазо[1,5-а]пиримидинила, имидазо[1,5-а]пиазанила, имидазо[1,5-*c*]пиримидинила, имидазо[1,5-*b*]пиридазинила, пирроло[3,2-*c*]пиридазинила, пирроло[3,2-*d*]пиримидинила, пирроло[2,3-*b*]пиазанила, пирроло[2,3-*d*]пиридазинила, пирроло[2,3-*d*]пиримидинила, пирроло[2,3-*c*]пиридазинила, оксазоло[5,4-*b*]пиридинила, оксазоло[5,4-*c*]пиридинила, оксазоло[4,5-*c*]пиридинила, оксазоло[4,5-*b*]пиридинила, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинила, [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридинила, пуридила, пиаразоло[3,4-*d*]пиримидила, пиаразоло[4,3-*d*]пиримидила, изоксазоло[5,4-*d*]пиримидинила, изоксазоло[4,5-*d*]пиримидинила, оксазоло[4,5-*d*]пиримидинила и оксазоло[5,4-*d*]пиримидинила, причем ароматический гетероцикл необязательно замещен одной – тремя группами R^4 ;

R^3 представляет собой алифатический гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, азепанила, 1,4-дiazепанила, 1,4-оксазепанила, октагидропирроло[3,4-*b*]пирролила, октагидропирроло[3,4-*c*]пирролила, октагидропирроло[3,2-*b*]пирролила, октагидро-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридинила, октагидро-5*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридинила, октагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридинила, октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридинила, октагидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридинила, октагидро-1*H*-циклопентапиразина, октагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]пиразинила, декагидро-2,6-нафтиридинила, декагидро-2,7-нафтиридинила, декагидро-1,6-нафтиридинила, декагидро-1,7-нафтиридинила, декагидро-хиноксалинила, октагидро-2*H*-пиридо[1,2-*a*]пиразинила, 3-азабицикло[3.1.0]гексила, 1-азабицикло[2.2.1]гептила, 2-азабицикло[2.2.1]гептила, 7-азабицикло[2.2.1]гептила, 1-азабицикло[2.2.2]октила, 2-азабицикло[2.2.2]октила, 1-азабицикло[3.2.1]октила, 2-азабицикло[3.2.1]октила, 3-азабицикло[3.2.1]октила, 6-азабицикло[3.2.1]октила, 8-азабицикло[3.2.1]октила, 1-азабицикло[3.2.2]нонила, 2-азабицикло[3.2.2]нонила, 3-азабицикло[3.2.2]нонила, 6-азабицикло[3.2.2]нонила, 1-азабицикло[3.3.1]нонила, 2-азабицикло[3.3.1]нонила, 3-азабицикло[3.3.1]нонила, 9-азабицикло[3.3.1]нонила, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептила, 1,4-дiazабицикло[2.2.2]октила, 2,5-дiazабицикло[2.2.2]октила, 1,4-дiazабицикло[3.2.1]октила, 2,6-дiazабицикло[3.2.1]октила, 3,6-дiazабицикло[3.2.1]октила, 3,8-дiazабицикло[3.2.1]октила, 1,4-дiazабицикло[3.2.2]нонила, 1,5-дiazабицикло[3.2.2]нонила, 2,6-дiazабицикло[3.2.2]нонила, 3,6-дiazабицикло[3.2.2]нонила, 6,8-дiazабицикло[3.2.2]нонила, 1-азаспиро[3.3]гептила, 2-азаспиро[3.3]гептила, 1-азаспиро[3.4]октила, 2-азаспиро[3.4]октила, 5-азаспиро[3.4]октила, 6-азаспиро[3.4]октила, 1-азаспиро[4.4]нонила, 2-азаспиро[4.4]нонила, 1-азаспиро[4.5]деканила, 2-азаспиро[4.5]деканила, 6-азаспиро[4.5]деканила, 7-азаспиро[4.5]деканила, 8-азаспиро[4.5]деканила, 1,6-дiazаспиро[3.3]гептила, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептила, 1,7-дiazаспиро[4.4]нонила, 2,7-дiazаспиро[4.4]нонила, 1,6-дiazаспиро[3.5]нонила, 1,7-дiazаспиро[3.5]нонила, 2,5-дiazаспиро[3.5]нонила, 2,6-дiazаспиро[3.5]нонила, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонила, 5,8-дiazаспиро[3.5]нонила, 1,7-дiazаспиро[4.5]децила, 1,8-дiazаспиро[4.5]децила, 2,6-дiazаспиро[4.5]децила, 2,7-дiazаспиро[4.5]децила, 2,8-дiazаспиро[4.5]децила и 6,9-дiazаспиро[4.5]децила, причем алифатический гетероцикл необязательно замещен одной – тремя группами R^5 и необязательно содержит от одной до трех двойных связей, при этом алифатический гетероцикл необязательно содержит от одной до трех карбонильных групп, при этом каждая

из карбонильных групп имеет атом углерода в кольце алифатического гетероцикла;

R^4 и R^5 выбраны из группы, состоящей из:

- (I) галогена;
- (II) цианогруппы;
- (III) нитрогруппы;
- (IV) гидроксигруппы, необязательно замещенной C_{1-6} алкильной или C_{1-10} циклоалкильной группой, необязательно замещенной одним – пятью заместителями, выбранными из группы, состоящей из:
 - (a) галогена;
 - (b) цианогруппы;
 - (c) нитрогруппы;
 - (d) C_{1-6} алкоксигруппы;
 - (e) C_{1-6} алкиламиногруппы; и
 - (f) C_{1-6} алкил(C_{1-6} алкил)аминогруппы;
- (V) аминогруппы, необязательно замещенной C_{1-6} алкильной или C_{1-10} циклоалкильной группой, необязательно замещенной одним – пятью заместителями, выбранными из группы, состоящей из:
 - (a) галогена;
 - (b) цианогруппы;
 - (c) нитрогруппы;
 - (d) C_{1-6} алкоксигруппы;
 - (e) C_{1-6} алкиламиногруппы; и
 - (f) C_{1-6} алкил(C_{1-6} алкил)аминогруппы; и
- (VI) C_{1-6} алкильной или C_{1-10} циклоалкильной группы, необязательно замещенной одним – пятью заместителями, выбранными из группы, состоящей из:
 - (a) галогена;
 - (b) цианогруппы;
 - (c) нитрогруппы;
 - (d) C_{1-6} алкоксигруппы;
 - (e) C_{1-6} алкиламиногруппы; и
 - (f) C_{1-6} алкил(C_{1-6} алкил)аминогруппы.

4. Соединение или его соль по п. 1 или 2, отличающиеся тем, что W^2 представляет собой $C-R^2$, W^1 представляет собой $C-R^c$ или N, W^3 представляет собой $C-R^d$, и R^1 представляет собой алифатический гетероцикл, содержащий

один или более атомов азота, причем алифатический гетероцикл необязательно замещен неароматическим заместителем.

5. Соединение или его соль по п. 1 или 2, отличающиеся тем, что W^3 представляет собой $C-R^3$, W^1 представляет собой $C-R^2$, W^2 представляет собой $C-R^c$ или N, и R^1 представляет собой атом водорода.

6. Соединение или его соль по п. 1 или 2, отличающиеся тем, что W^3 представляет собой $C-R^2$, W^1 представляет собой $C-R^3$, W^2 представляет собой $C-R^c$ или N, и R^1 представляет собой атом водорода.

7. Соединение или его соль по п. 1 или 2, отличающиеся тем, что соединение представляет собой (S)-6-(2,4-диметилпиперазин-1-ил)-2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиазин-2-ил)хиназолин-4(3H)-он.

8. Соединение или его соль по п. 1 или 2, отличающиеся тем, что соединение представляет собой (R)-6-(2,4-диметилпиперазин-1-ил)-2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиазин-2-ил)хиназолин-4(3H)-он.

9. Соединение или его соль по п. 1 или 2, отличающиеся тем, что соединение представляет собой 2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиазин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4(3H)-он.

10. Соединение или его соль по п. 1 или 2, отличающиеся тем, что соединение представляет собой 6-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-2-(4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиазин-2-ил)хиназолин-4(3H)-он.

11. Лекарственное средство, содержащее в качестве активного ингредиента соединение или его соль по любому из пп. 1–10.

12. Лекарственное средство по п. 11, отличающееся тем, что указанное лекарственное средство является регулятором сплайсинга или усилителем экспрессии, который усиливает экспрессию мРНК SMN с нормальной функцией и/или белка SMN с нормальной функцией.

13. Лекарственное средство по п. 11, отличающееся тем, что указанное лекарственное средство является агентом для профилактики или лечения

спинальной мышечной атрофии.

14. Регулятор сплайсинга, содержащий в качестве активного ингредиента соединение или его соль по любому из пп. 1–10.

15. Усилитель экспрессии, который усиливает экспрессию мРНК SMN с нормальной функцией и/или белка SMN с нормальной функцией, причем усилитель экспрессии содержит в качестве активного ингредиента соединение или его соль по любому из пп. 1–10.

16. Агент для профилактики или лечения спинальной мышечной атрофии, причем указанный агент содержит в качестве активного ингредиента соединение или его соль по любому из пп. 1–10.

17. Способ профилактического или терапевтического лечения спинальной мышечной атрофии, причем указанный способ включает: введение эффективного количества соединения или его соли по любому из пп. 1–10 млекопитающему (кроме человека), имеющему спинальную мышечную атрофию.

18. Соединение или его соль по любому из пп. 1–10 для применения в профилактическом или терапевтическом лечении спинальной мышечной атрофии.

19. Использование соединения или его соли по любому из пп. 1–10 для производства агента для профилактики или лечения спинальной мышечной атрофии.

20. Способ исследования того, усиливает ли соединение или его соль по п. 1 экспрессию мРНК SMN с нормальной функцией и/или белка SMN с нормальной функцией.

21. Способ по п. 20, включающий этапы:

приведение клетки в контакт с соединением или его солью, где клетка содержит ген *SMN* с мутацией нуклеотида в положении 6 в экзоне 7 с заменой цитозина на тимин; и

проверка того, повышает ли соединение или его соль уровень экспрессии в клетке мРНК SMN, содержащей экзон 7, или белка SMN, содержащего

аминокислотную последовательность, кодируемую экзоном 7.

22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что экспрессию проверяют с помощью ПЦР или вестерн-блоттинга.

ФИГ. 1

Стандарт FL-SMN:

5' -TCAGATAACATCAAGCCCCAAATCTGCTCCATGGAACTCTTTTCTCC
CTCCACCACCCCCCATGCCAGGGCCAAGACTGGGACCAGGAAAGATAAT
TCCCCCACCACCTCCCATATGTCCAGATTCTCTTGATGATGCTGATGCT
TTGGGAAAGTATGTTAATTTTCATGGTACATGAGTGGCTATCATACTGGCT
ATTATATGGGTTTCAGACAAAATCAAAAAGAAGGAAGGTGCTCACATTCT
CTTAAATTAAAGGAGAAATGCTGGCATAGAGCAGCACTAAATGACACCAC
TAAAGAAACGATCAGACAGATCTGGAATGTGAAGCGTTATAGAAGATAA
CTGGCCTCATTTCTTCAAAAATATCAAGTGTTGGGAAAGAAAAAAGGAAG
TGGAATGGGTAACTCTTCTTGATTAAAAAGTTATGTAATAACCAAAATGCA
ATGTGAAATATTTTACTGGACTCTATTTTGAAAAACCATCTGTAAAAAGA
CTGGGGTGGGGGT-3' (SEQ ID NO:1)

Стандарт delta7:

5' -ACCACCCCCCATGCCAGGGCCAAGACTGGGACCAGGAAAGCCAGGT
CTAAAATTCAATGGCCCCACCACCGCCACCGCCACCACCACCCCACT
TACTATCATGCTGGCTGCCTCCATTTCTTCTGGACCACCAATAATTCC
CCCACCACCTCCCATATGTCCAGATTCTCTTGATGATGCTGATGCTTTG
GGAAGTATGTTAATTTTCATGGTACATGAGTGGCTATCATACTGGCTATT
ATATGGAAATGCTGGCATAGAGCAGCACTAAATGACACCACCTAAAGAAA
CGATCAGACAGATCTGGAATGTGAAGCGTTATAGAAGATAAAGTGGCCTC
ATTTCTTCAAAAATATCAAGTGTTGGGAAAGAAAAAAGGAAGTGGAATGG
GTAACCTCTTCTTGATTAAAAAGTTATGTAATAACCAAAATGCAATGTGAAA
TATTTTACTGGACTCTATTTTGAAAAACCATCTGTAAAAGACTGGGGTG
GGGGTGGGAGGCC-3' (SEQ ID NO:2)

Стандарт GAPDH:

5' -AAATTGAGCCCGCAGCCTCCCGCTTCGCTCTCTGCTCCTCCTGTTT
GACAGTCAGCCGCATCTTCTTTTGGCTCGCCAGCCGAGCCACATCGCTC
AGACACCATGGGGAAGGTGAAGGTGGGAGTCAACGGATTTGGTCGTATT
GGGCGCCTGGTCACCAGGGCTGCTTTTAACTCTGGTAAAGTGGATATTG
TTGCCATCAATGACCCCTTCATTGACCTCAACTACATGGTTTACATGTT
CCAATATGATTCCACCCATGGCAAAATTCATGGCACCGTCAAGGCTGAG
AACGGGAAGCTTGTTCATCAATGGAAATCCCATCACCATCTTCCAGGAGC
GAGATCCCTCCAAAATCAAGTGGGGCGATGCTGGCGCTGAGTACGTCGT
GGAGTCCACTGGCGTCTTCACCACCATGGAGAAGGCTGGGGCTCATTTG
CAGGGGGGAGCCAAAAGGGTCATCATCTCTGCCCCCTCTGCTGATGCCC
CCATGTTCTGTCAT-3' (SEQ ID NO:7)

ФИГ. 2

(A) для обнаружения FL-SMN

003-Fw-FL-SMN :

5' -GCTCACAATTCCTTAAATTAAAGGAGAAA-3' (SEQ ID NO:3)

005-Rv-SMN :

5' -TCCAGATCTGTCTGATCGTTTCTT-3') (SEQ ID NO:5)

004-Probe-SMN :

5' -/56-FAM/CTGGCATAG/ZEN/AGCAGCACTAAATGACACCAC/31
ABkFQ/-3' (SEQ ID NO:4)

(B) для обнаружения Delta 7

006-Fw-delta7 :

5' -TGGCTATCATACTGGCTATTATATGGAA-3' (SEQ ID NO:6)

005-Rv-SMN :

5' -TCCAGATCTGTCTGATCGTTTCTT-3') (SEQ ID NO:5)

004-Probe-SMN :

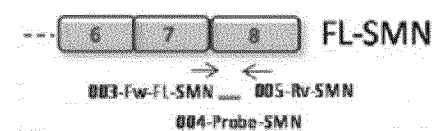
5' -/56-FAM/CTGGCATAG/ZEN/AGCAGCACTAAATGACACCAC/31
ABkFQ/-3' (SEQ ID NO:4)

ФИГ. 3

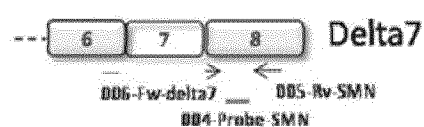
(A)



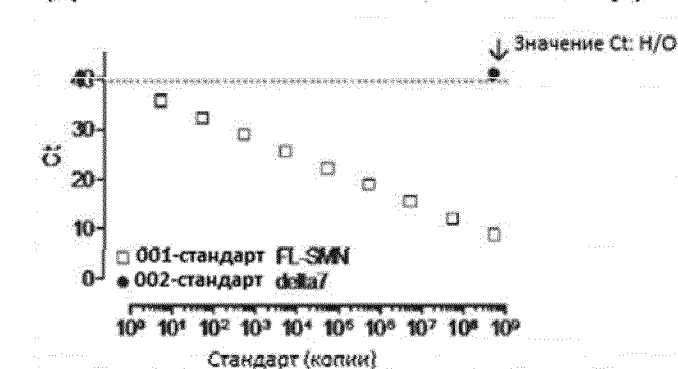
(B)



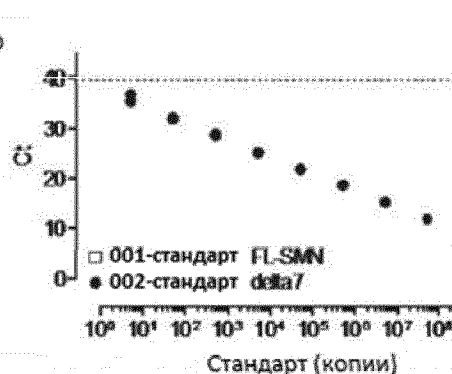
(D)

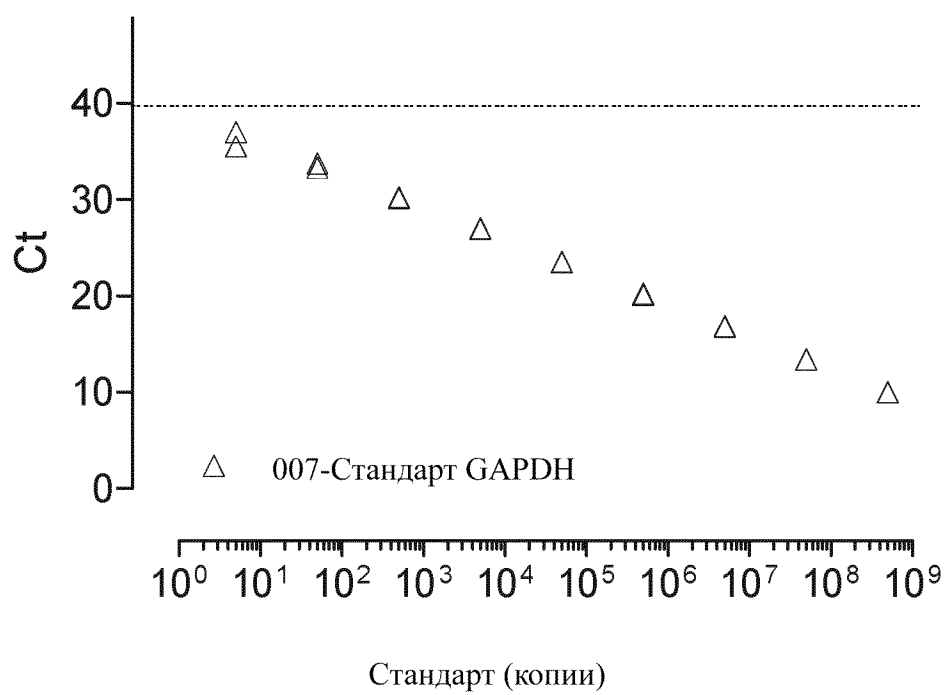


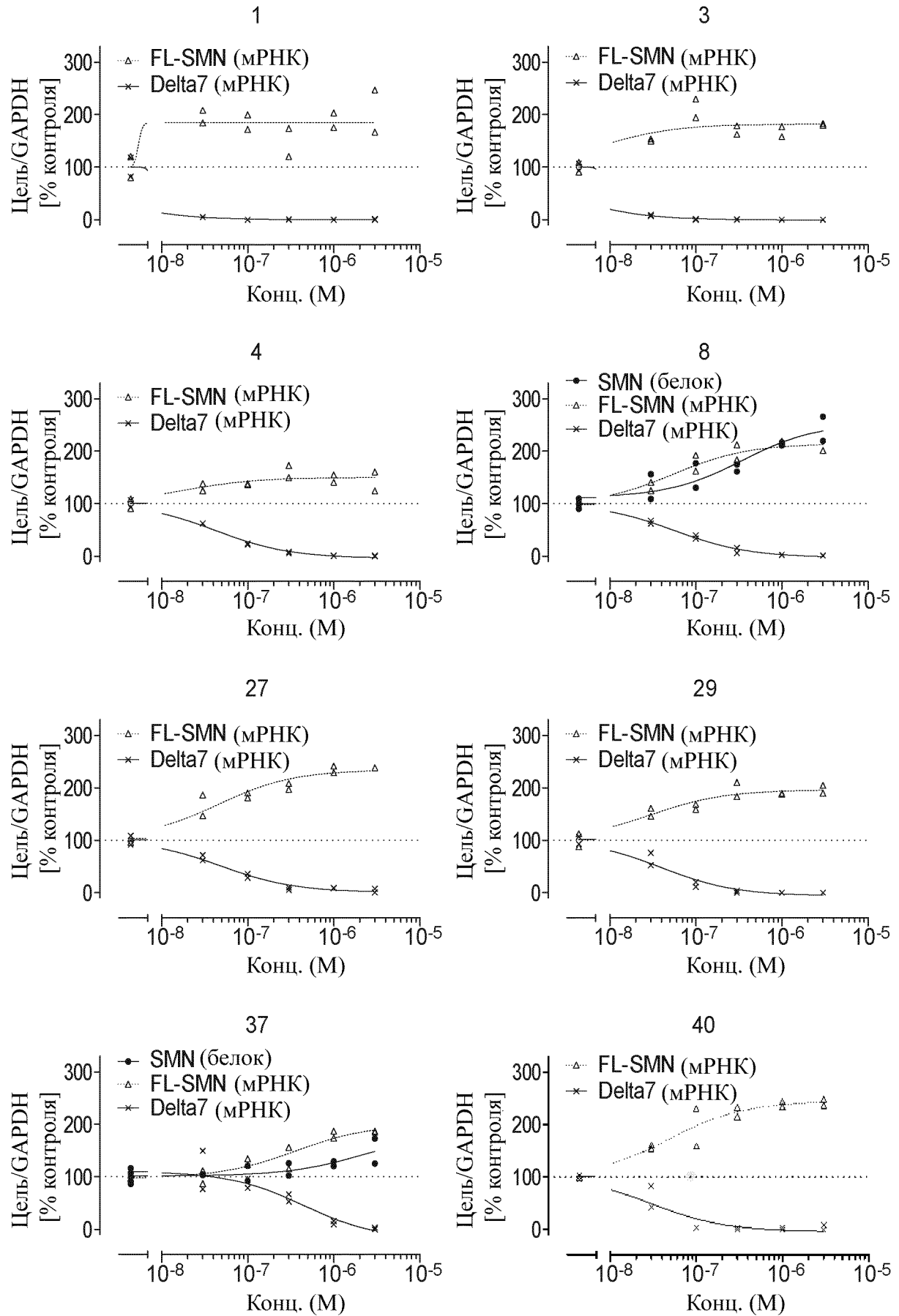
(C)



(E)

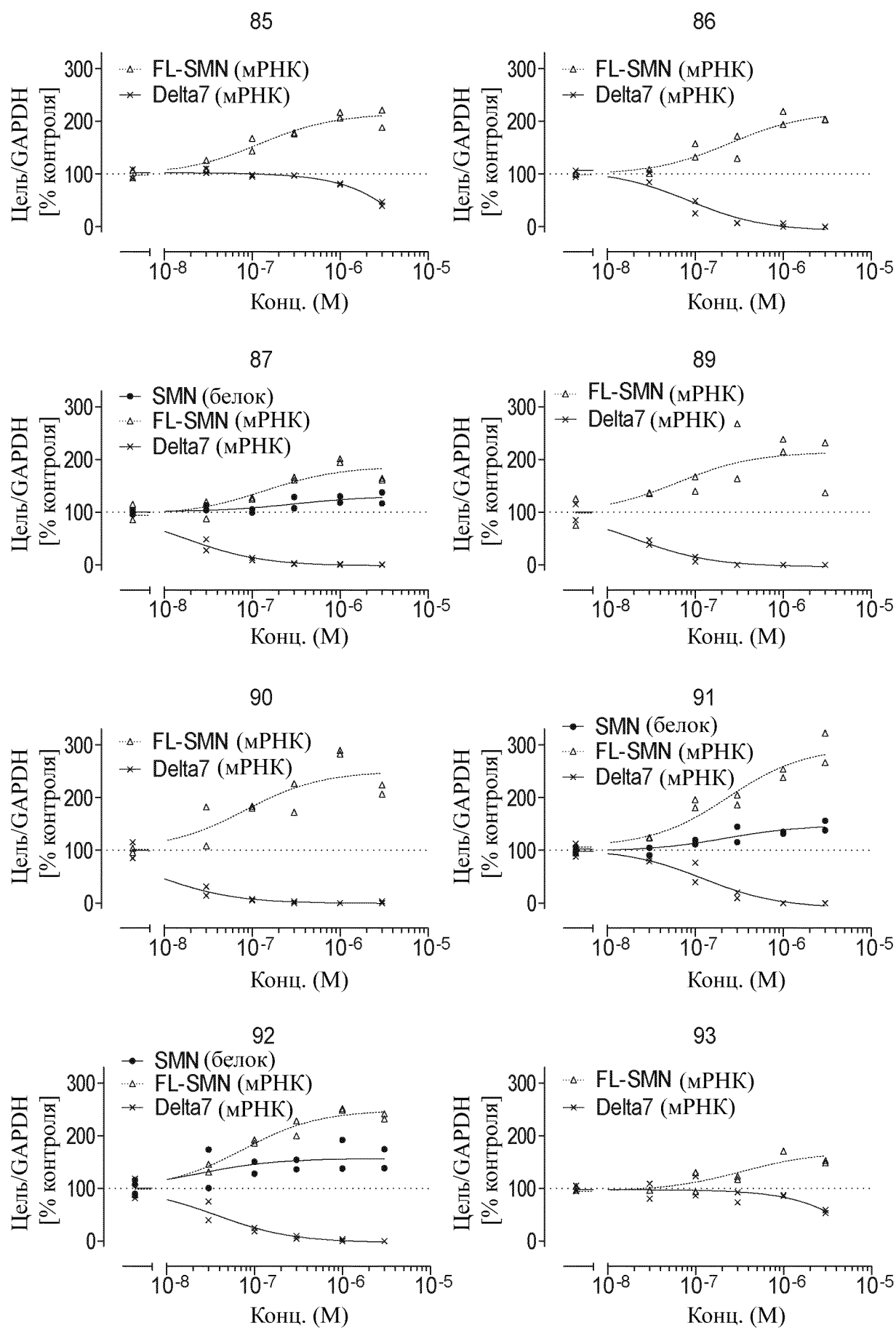


**ФИГ. 4**



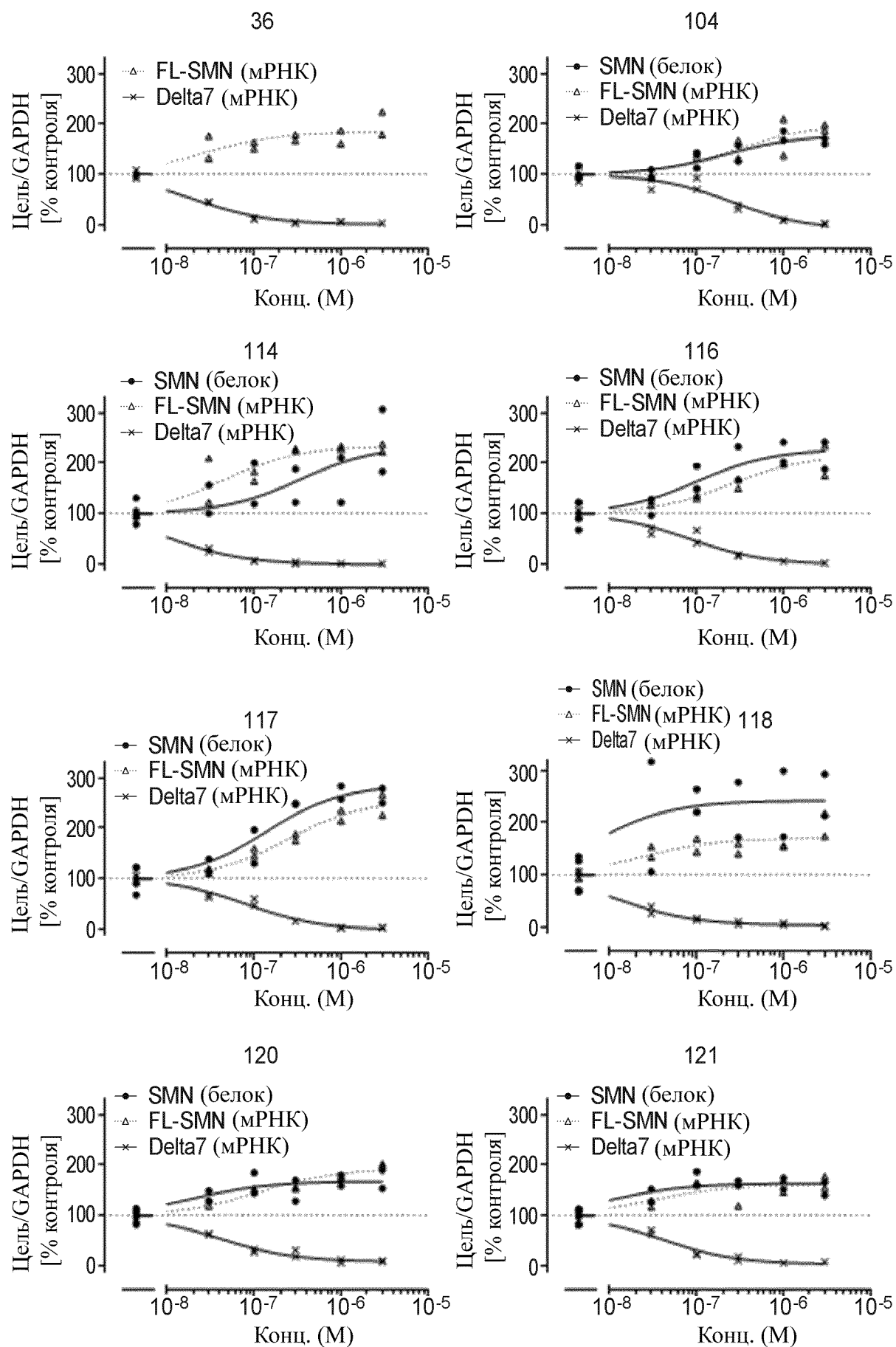
ФИГ. 5-1

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ЧЕРТЕЖЕЙ



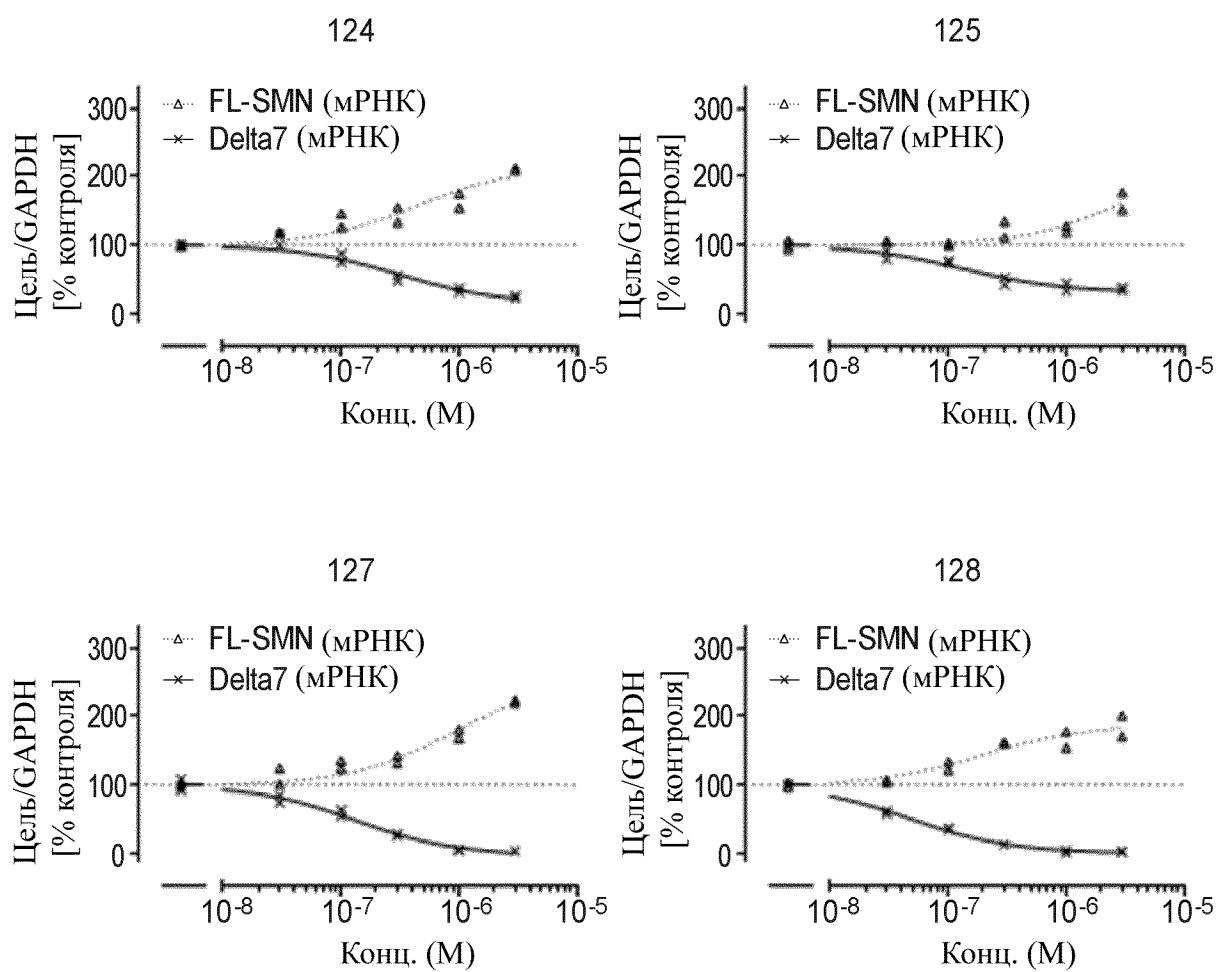
ФИГ. 5-2

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ЧЕРТЕЖЕЙ



ФИГ. 5-3

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ЧЕРТЕЖЕЙ



ФИГ. 5-4