

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292283** (13) **A2**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.30

(51) Int. Cl. **C07D 239/74** (2006.01)
C07D 239/94 (2006.01)
C07D 239/95 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.06.05

(54) СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ХАНТИНГТОНА

(31) **62/514,999**

(32) **2017.06.05**

(33) **US**

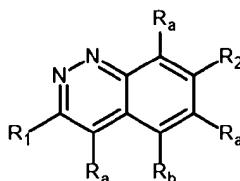
(62) **201992878; 2018.06.05**

(71) Заявитель:
ПИТИСИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Волл Мэтью Дж., Эмидзо Лукиана,
Бабу Суреш, Барраза Скотт Дж.,
Бхатгачарья Анурадха, Кэри
Гари Митчел, Маццоти Энтони Р.,
Нарэсимхен Джейна, Пэтель Джигар,
Тёрнофф Энтони, Сюй Чжэньжун (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям, их формам и фармацевтическим композициям и способам применения таких соединений, их форм или композиций для лечения или облегчения болезни Хантингтона.



В частности, настоящее описание относится к замещенным бициклическим гетероарилловым соединениям с формулой (Ii1), их формам и фармацевтическим композициям и способам применения таких соединений, их форм или композиций для лечения или облегчения болезни Хантингтона.

A2

202292283

202292283

A2

СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ХАНТИНГТОНА

Один аспект настоящего описания относится к соединениям, формам и их фармацевтическим композициям, и способам применения таких соединений, форм или их композиций для лечения или облегчения болезни Хантингтона. В частности, другой аспект настоящего описания относится к соединениям с замещённым бициклическим гетероарилом, их формам и фармацевтическим композициям, и способам применения таких соединений, форм или их композиций для лечения или облегчения болезни Хантингтона.

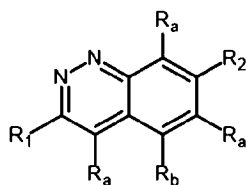
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Болезнь Хантингтона (HD) является прогрессирующим автосомным доминантным нейродегенеративным нарушением головного мозга, имеющим симптомы, характеризующиеся непроизвольными движениями, когнитивным расстройством и разрушением функций головного мозга. Смерть, обычно вызываемая пневмонией или заболеванием коронарной артерии, обычно наступает через 13 - 15 лет после возникновения симптомов. Частота возникновения HD составляет от трёх до семи человек на 100000 жителей западноевропейского происхождения. По оценкам, в Северной Америке 30000 человек страдают HD, и ещё 200000 человек имеют риск наследования заболевания от больных родителей. Заболевание вызывается удлинением непрерывных повторов тринуклеотидных кодонов CAG в «мутантном» гене гентингина (Htt), приводящим к выработке НТТ (белка Htt) с удлинённой полиглутаминовой (polyQ) цепочкой, также известной как последовательность «CAG-повторов». В настоящее время не существует низкомолекулярных средств лечения, направленных на причину, лежащую в основе заболевания, что вызывает высокую неудовлетворённую потребность в лекарственных средствах, которые могут быть использованы для лечения или облегчения HD. Следовательно, сохраняется потребность в идентификации и обеспечении низкомолекулярных соединений для лечения или облегчения HD.

Все другие документы, на которые приведена ссылка в настоящем документе, включены в настоящую заявку путём ссылки, как если бы они были в полном объёме приведены в настоящем документе.

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Аспект настоящего описания включает в себя соединения, содержащие соединение с формулой (Ii1):



(Ii1)

или его форму, при этом R_1 , R_2 , R_a , R_b , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 являются такими, как определено в настоящем документе.

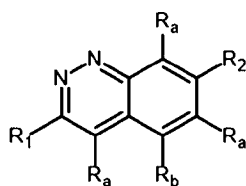
Аспект настоящего описания включает в себя применение соединения с формулой (Ii1) или его формы для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нем.

Аспект настоящего описания включает в себя применение соединения с формулой (Ii1) или его формы для получения лекарственного средства для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нем.

Аспект настоящего описания включает в себя применение соединения с формулой (Ii1) или его формы в комбинированном продукте с одним или более терапевтическими агентами для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нем.

ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Один аспект настоящего описания относится к соединению, содержащему соединение с формулой (Ii1):



(Ii1)

или его форма, где:

R_1 представляет собой гетероциклил, выбранный из азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, азепанила, 1,4-дiazепанила, 1,2,5,6-тетрагидропиридинила, 1,2,3,6-тетрагидропиридинила, гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-(1*H*)-ила,

(3a*S*,6a*S*)-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-(1*H*)-ила,
 (3a*R*,6a*R*)-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-(1*H*)-ила,
 гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-(2*H*)-ила,
 (3a*S*,6a*S*)-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-(2*H*)-ила,
 гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-(1*H*)-ила,
 (3a*R*,6a*S*)-гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-(1*H*)-ила,
 октагидро-5*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридинила, октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридинила,
 (4a*R*,7a*R*)-октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридинила,
 (4a*S*,7a*S*)-октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридинила,
 гексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-(2*H*)-она,
 гексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-(1*H*)-ила,
 (7*R*,8a*S*)-гексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-(1*H*)-ила,
 (8a*S*)-гексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-(1*H*)-ила,
 (8a*R*)-гексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-(1*H*)-ила,
 гексагидро-1*H*-циклобута[1,2-*c*:1,4-*c'*]дипиррол-(3*H*)-ила,
 (8a*S*)-октагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-(1*H*)-ила,
 (8a*R*)-октагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-(1*H*)-ила,
 октагидро-2*H*-пиридо[1,2-*a*]пиразинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексила,
 (1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексила, 8-азабицикло[3.2.1]октила,
 (1*R*,5*S*)-8-азабицикло[3.2.1]октила, 8-азабицикло[3.2.1]окт-2-енила,
 (1*R*,5*S*)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-енила, 9-азабицикло[3.3.1]нонила,
 (1*R*,5*S*)-9-азабицикло[3.3.1]нонила, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептила,
 (1*S*,4*S*)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептила, 1,4-диазабицикло[3.1.1]гептила,
 3,6-диазабицикло[3.2.0]гептила, 2,5-диазабицикло[2.2.2]октила, 1,4-
 диазабицикло[3.2.1]октила, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октила,
 (1*R*,5*S*)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октила, 1,4-диазабицикло[3.2.2]нонила,
 азаспиро[3.3]гептила, 4,7-диазаспиро[2.5]октанила, 2,6-диазаспиро[3.3]гептила, 2,6-
 диазаспиро[3.4]октанила, 1,7-диазаспиро[4.4]нонила, 2,6-диазаспиро[3.5]нонила,
 2,7-диазаспиро[3.5]нонила, 5,8-диазаспиро[3.5]нонила, 2,7-диазаспиро[4.4]нонила,
 2,7-диазаспиро[4.5]деканила или 6,9-диазаспиро[4.5]децила; при этом в
 гетероциклил при необходимости замещен одним, двумя или тремя R₃

заместителями и при необходимости одним дополнительным R₄ заместителем или при этом в качестве альтернативы гетероциклил при необходимости замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R₃ заместителями;

R₂ представляет собой гетероарил, при этом гетероарил при необходимости замещен одним, двумя или тремя R₆ заместителями и при необходимости одним дополнительным R₇ заместителем;

R_a в каждом случае независимо выбран из водорода или C₁-алкила;

R_b в каждом случае независимо выбран из водорода или галогена;

R₃ в каждом случае независимо выбран из циано, галогена, гидроксид, C₁-алкила, гало-C₁-алкила, (C₁-алкил)₂-амино, (C₁-алкил)₂-амино-C₁-алкила и гидроксид-C₁-алкила,;

R₄ представляет собой гетероарил-C₁-алкил; при этом гетероарил при необходимости замещен одним, двумя или тремя R₅ заместителями;

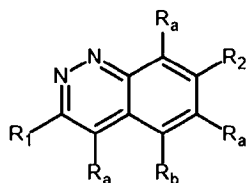
R₅ в каждом случае независимо выбран из галогена, гидроксид, циано, нитро, C₁-алкила, гало-C₁-алкила, C₁-алкокси, гало-C₁-алкокси, гидроксид-C₁-алкила, амино, C₁-алкил-амино, (C₁-алкил)₂-амино, (C₁-алкил)₂-амино-C₁-алкила, C₁-алкил-тио или гетероарил-C₁-алкила;

R₆ в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C₁-алкила, циано-C₁-алкила, гидроксид-C₁-алкила, C₁-алкокси, или (C₁-алкил)₂-амино-C₁-алкокси; и

R₇ представляет собой C₃-14циклоалкил, гетероарил или гетероарил-C₁-алкокси, при этом форма соединения выбрана из группы, состоящей из его соли и гидратной формы.

АСПЕКТЫ ОПИСАНИЯ

1. Другой аспект настоящего описания включает в себя соединение с формулой (I), содержащее соединение с формулой (I1):



(I1)

или его форма, где:

R₁ представляет собой гетероцикл или (гетероцикл)(C₁₋₈алкил)амино, причем гетероцикл необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R₃ и необязательно одним дополнительным заместителем R₄, или, альтернативно, причем гетероцикл необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями R₃;

R₂ представляет собой гетероарил, выбранный из тиенила, 1*H*-пиразолила, 1*H*-имидазолила, 1,3-тиазолила, 1,2,4-оксадиазолила, 1,3,4-оксадиазолила, пиридинила, пиримидинила, 1*H*-индолила, 2*H*-индолила, 1*H*-индазолила, 2*H*-индазолила, индолизинила, бензофуранила, бензотиенила, 1*H*-бензимидазолила, 1,3-бензотиазолила, 1,3-бензоксазолила, 9*H*-пуридила, фуоро[3,2-*b*]пиридинила, фуоро[3,2-*c*]пиридинила, фуоро[2,3-*c*]пиридинила, тиено[3,2-*c*]пиридинила, тиено[2,3-*d*]пиримидинила, 1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридинила, 1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридинила, пирроло[1,2-*a*]пиримидинила, пирроло[1,2-*a*]пиразинила, пирроло[1,2-*b*]пиридазинила, пиразоло[1,5-*a*]пиридинила, 2*H*-пиразоло[3,4-*c*]пиридинила, 2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридинила, 2*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридинила, пиразоло[1,5-*a*]пиразинила, имидазо[1,2-*a*]пиридинила, имидазо[1,2-*a*]пиримидинила, имидазо[1,2-*c*]пиримидинила, имидазо[1,2-*b*]пиридазинила, имидазо[1,2-*a*]пиразинила, 3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридинила, имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазолила, имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолила, [1,3]оксазоло[4,5-*b*]пиридинила, [1,3]оксазоло[4,5-*c*]пиридинила, [1,3]тиазоло[4,5-*c*]пиридинила, [1,3]тиазоло[5,4-*b*]пиридинила, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинила или хиноксалинила; при этом гетероарил при необходимости замещен одним, двумя или тремя R₆ заместителями и при необходимости одним дополнительным R₇ заместителем;

R_a в каждом случае независимо выбран из водорода или C₁-алкила;

R_b в каждом случае независимо выбран из водорода или галогена;

R₃ в каждом случае независимо выбран из циано, галогена, гидроксигруппы, C₁₋₈алкила, гало-C₁₋₈алкила, (C₁₋₈алкил)₂-амино, (C₁₋₈алкил)₂-амино-C₁₋₈алкила и гидроксигруппы-C₁₋₈алкила,;

R₄ представляет собой гетероарил-C₁₋₈алкил; при этом гетероарил при необходимости замещен одним, двумя или тремя R₅ заместителями;

R₅ в каждом случае независимо выбран из галогена, гидроксид, циано, нитро, C₁₋₈алкила, гало-C₁₋₈алкила, C₁₋₈алкокси, гало-C₁₋₈алкокси, гидроксид-C₁₋₈алкила, амина, C₁₋₈алкил-амин, (C₁₋₈алкил)₂-амин, (C₁₋₈алкил)₂-амин-C₁₋₈алкила, C₁₋₈алкил-тио или гетероарил-C₁₋₈алкила;

R₆ в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C₁₋₈алкила, циано-C₁₋₈алкила, гидроксид-C₁₋₈алкила, C₁₋₈алкокси, или (C₁₋₈алкил)₂-амин-C₁₋₈алкокси; и

R₇ представляет собой C₃₋₁₄циклоалкил, гетероарил или гетероарил-C₁₋₈алкокси, при этом форма соединения выбрана из группы, состоящей из его соли и гидратной формы.

Аспект изобретения включает применение соединения для лечения или облегчения болезни Хантингтона (HD) у субъекта, нуждающегося в нем.

Другой аспект изобретения включает применение соединения, причем эффективное количество соединения находится в диапазоне от около 0,001 мг/кг/день до около 500 мг/кг/день.

Еще один аспект изобретения содержит применение соединения для получения лекарственного средства для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нем.

Другой аспект изобретения содержит применение соединения, в котором эффективное количество соединения в лекарственном средстве находится в диапазоне от около 0,001 мг/кг/день до около 500 мг/кг/день.

Еще один аспект изобретения содержит применение соединения для приготовления фармацевтической композиции для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нем.

Аспект изобретения содержит применение соединения, в котором эффективное количество соединения в фармацевтической композиции находится в диапазоне от около 0,001 мг/кг/день до около 500 мг/кг/день.

Другой аспект изобретения содержит фармацевтическую композицию, содержащую соль соединения или ее форму, в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

ХИМИЧЕСКИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Под химическими терминами, используемыми выше и по всему описанию в настоящем документе, если специально не указано иное, специалист в данной области техники должен понимать следующие указанные значения.

В контексте настоящего документа термин “С₁-алкил” в общем относится к насыщенным углеводородным радикалам, имеющим от одного до восьми атомов углерода в прямой или разветвлённой конфигурации цепочки, включающим в себя, не ограничиваясь, метил, этил, н-пропил (также называемый как пропил или пропанил), изопропил, н-бутил (также называемый как бутил или бутанил), изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил (также называемый как пентил или пентанил), н-гексил (также называемый как гексил или гексанил), н-гептил (также называемый как гептил или гептанил), н-октил и подобные. В определенных аспектах С₁-алкил включает в себя, не ограничиваясь, С₁₋₆-алкил, С₁₋₄-алкил и тому подобное. Радикал С₁-алкила при необходимости замещен видами заместителей, как описано в настоящем документе, если позволяют доступные валентности.

В контексте настоящего документа термин “С₂-алкенил” в общем относится к частично ненасыщенным углеводородным радикалам, имеющим от двух до восьми атомов углерода в прямой или разветвлённой конфигурации цепочки, и одну или более двойных связей углерод-углерод в ней, включающим в себя, не ограничиваясь, этенил (также называемый как винил), аллил, пропенил и тому подобное. В определенных аспектах С₂-алкенил включает в себя, не ограничиваясь, С₂₋₆-алкенил, С₂₋₄-алкенил и тому подобное. Радикал С₂-алкенила при необходимости замещен видами заместителей, как описано в настоящем документе, если позволяют доступные валентности.

В контексте настоящего документа термин “С₂-алкинил” в общем относится к частично ненасыщенным углеводородным радикалам, имеющим от двух до восьми атомов углерода в прямой или разветвлённой конфигурации цепочки, одну или более тройных связей углерод-углерод в ней, включающим в себя, не ограничиваясь, этинил, пропинил, бутинил и тому подобное. В определенных аспектах С₂-алкинил включает в себя, не ограничиваясь, С₂₋₆-алкинил, С₂₋₄-алкинил и тому подобное. Радикал С₂-алкинила при необходимости замещен видами заместителей, как описано в настоящем документе, если позволяют доступные валентности.

В контексте настоящего документа термин “С₁₋₈алкокси” в общем относится к насыщенным углеводородным радикалам, имеющим от одного до восьми атомов углерода в прямой или разветвлённой конфигурации цепочки, с формулой: -О-С₁₋₈алкил, включающим в себя, не ограничиваясь, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и тому подобное. В определенных аспектах С₁₋₈алкокси включает в себя, не ограничиваясь, С₁₋₆алкокси, С₁₋₄алкокси и тому подобное. Радикал С₁₋₈алкокси при необходимости замещен видами заместителей, как описано в настоящем документе, если позволяют доступные валентности.

В контексте настоящего документа термин “С₃₋₁₄циклоалкил” в общем относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому, бициклическому или полициклическому углеводородному радикалу, включающему в себя, не ограничиваясь, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклооктил, 1*H*-инданил, инденил, тетрагидро-нафталенил и тому подобное. В определенных аспектах С₃₋₁₄циклоалкил включает в себя, не ограничиваясь, С₃₋₈циклоалкил, С₅₋₈циклоалкил, С₃₋₁₀циклоалкил и тому подобное. Радикал С₃₋₁₄циклоалкила при необходимости замещен видами заместителей, как описано в настоящем документе, если позволяют доступные валентности.

В контексте настоящего документа термин “арил” в общем относится к радикалу с моноциклической, бициклической или полициклической структурой ароматического кольца атомов углерода, включающему в себя, не ограничиваясь, фенил, нафтил, антраценил, флуоренил, азуленил, фенантренил и тому подобное. Радикал арила при необходимости замещен видами заместителей, как описано в настоящем документе, если позволяют доступные валентности.

В контексте настоящего документа термин «гетероарил» в общем относится к радикалу с моноциклической, бициклической или полициклической структурой ароматического кольца атомов углерода, в которой один или более элементов кольца атомов углерода заменены, если позволяет стабильность структуры, одним или более гетероатомами, такими как атом О, S или N, включая, не ограничиваясь, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, 1,3-тиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, индолил, индазолил, индолизинил, изоиндолил, бензофуранил,

бензотиенил, бензоимидазолил, 1,3-бензотиазолил, 1,3-бензоксазолил, пуринил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, 1,3-дiazинил, 1,2- diaзинил, 1,2-диазолил, 1,4-дiazанафталил, акридинил, фуоро[3,2-*b*]пиридинил, фуоро[3,2-*c*]пиридинил, фуоро[2,3-*c*]пиридинил, 6*H*-тиено[2,3-*b*]пирролил, тиено[3,2-*c*]пиридинил, тиено[2,3-*d*]пиримидинил, 1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридинил, 1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридинил, 1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридинил, пирроло[1,2-*a*]пиразинил, пирроло[1,2-*b*]пиридазинил, пиразоло[1,5-*a*]пиридинил, пиразоло[1,5-*a*]пиразинил, имидазо[1,2-*a*]пиридинил, 3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридинил, имидазо[1,2-*a*]пиримидинил, имидазо[1,2-*c*]пиримидинил, имидазо[1,2-*b*]пиридазинил, имидазо[1,2-*a*]пиразинил, имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазолил, имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолил, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридинил и тому подобное. Радикал гетероарила при необходимости замещён на углеродном или азотном элементе атомного кольца видами заместителей, как описано в настоящем документе, если позволяют доступные валентности.

В определенных аспектах номенклатура радикала гетероарила может отличаться, например, в неограничивающих примерах, где фуранил может также называться фурилом, тиенил может также называться тиофенилом, пиридинил может также называться пиридиллом, бензотиенил может также называться бензотиофенилом, и 1,3-бензоксазолил также может называться 1,3-бензооксазолилом.

В некоторых других аспектах термин радикала гетероарила может также включать в себя другие региоизомеры, например, в неограничивающих примерах, где термин пирролил может также включать в себя 2*H*-пирролил, 3*H*-пирролил и тому подобное, термин пиразолил может также включать в себя 1*H*-пиразолил и тому подобное, термин имидазолил может также включать в себя 1*H*-имидазолил и тому подобное, термин триазолил может также включать в себя 1*H*-1,2,3-триазолил и тому подобное, термин оксадиазолил может также включать в себя 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил и тому подобное, термин тетразолил может также включать в себя 1*H*-тетразолил, 2*H*-тетразолил и тому подобное, термин индолил может также включать в себя 1*H*-индолил и тому подобное, термин индазолил может также включать в себя 1*H*-индазолил, 2*H*-индазолил и тому подобное, термин бензоимидазолил может также включать в себя 1*H*-бензоимидазолил, и термин пуринил может также включать в себя 9*H*- пуринил и тому подобное.

В контексте настоящего документа термин «гетероцикл» в общем относится к насыщенному или частично ненасыщенному радикалу с моноциклической, бициклической или полициклической структурой кольца атомов углерода, в котором один или более элементов кольца атомов заменены, если позволяет стабильность структуры, гетероатомом, таким как атом O, S или N, включая, не ограничиваясь, оксиранил, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролинил, пирролидинил, пиразолинил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, триазолинил, триазолидинил, оксадиазолинил, оксадиазолидинил, тиадиазолинил, тиадиазолидинил, тетразолинил, тетразолидинил, пиранил, дигидро-2*H*-пиранил, тиопиранил, 1,3-диоксанил, 1,2,5,6-тетрагидропиридинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-дiazепанил, 1,3-бензодиоксилил, 1,4-бензодиоксанил, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинил, гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-(1*H*)-ил, (3*aS*,6*aS*)-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-(1*H*)-ил, (3*aR*,6*aR*)-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-(1*H*)-ил, гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-(2*H*)-ил, (3*aS*,6*aS*)-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-(2*H*)-ил, (3*aR*,6*aR*)-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-(2*H*)-ил, гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-(1*H*)-ил, (3*aR*,6*aS*)-гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-(1*H*)-ил, (3*aR*,6*aR*)-гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-(1*H*)-ил, октагидро-5*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридинил, октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридинил, (4*aR*,7*aR*)-октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридинил, (4*aS*,7*aS*)-октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридинил, гексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-(1*H*)-ил, (7*R*,8*aS*)-гексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-(1*H*)-ил, (8*aS*)-гексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-(1*H*)-ил, (8*aR*)-гексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-(1*H*)-ил, (8*aS*)-октагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-(1*H*)-ил, (8*aR*)-октагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-(1*H*)-ил, гексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-(2*H*)-он, октагидро-2*H*-пиридо[1,2-*a*]пиразинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексил,

(1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексил, 8-азабицикло[3.2.1]октил,
 (1*R*,5*S*)-8-азабицикло[3.2.1]октил, 8-азабицикло[3.2.1]окт-2-енил,
 (1*R*,5*S*)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-енил, 9-азабицикло[3.3.1]нонил,
 (1*R*,5*S*)-9-азабицикло[3.3.1]нонил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептил,
 (1*S*,4*S*)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептил, 2,5-диазабицикло[2.2.2]октил,
 3,8-диазабицикло[3.2.1]октил, (1*R*,5*S*)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октил,
 1,4-диазабицикло[3.2.2]нонил, азаспиро[3.3]гептил, 2,6-диазаспиро[3.3]гептил,
 2,7-диазаспиро[3.5]нонил, 5,8-диазаспиро[3.5]нонил, 2,7-диазаспиро[4.4]нонил,
 6,9-диазаспиро[4.5]децил и тому подобное. Гетероциклический радикал при необходимости замещён на углеродном или азотном элементе атомного кольца видами заместителей, как описано в настоящем документе, если позволяют доступные валентности.

В определенных аспектах номенклатура гетероциклического радикала может отличаться, как в неограничивающих примерах, где 1,3-бензодиоксилил может также называться бензо[*d*][1,3]диоксилилом, и 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинил может также называться 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксинилом.

В контексте настоящего документа термин “гетероарил- C_{1-8} алкил” относится к радикалу с формулой: $-C_{1-8}алкил-гетероарил$.

В контексте настоящего документа термин “ C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкил” относится к радикалу с формулой: $-C_{1-8}алкил-O-C_{1-8}алкил$.

В контексте настоящего документа термин “ C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкил-амино” относится к радикалу с формулой: $-NH-C_{1-8}алкил-O-C_{1-8}алкил$.

В контексте настоящего документа термин “(C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкил)₂-амино” относится к радикалу с формулой: $-N(C_{1-8}алкил-O-C_{1-8}алкил)_2$.

В контексте настоящего документа термин “ C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкил-амино- C_{1-8} алкокси” относится к радикалу с формулой: $-O-C_{1-8}алкил-NH-C_{1-8}алкил-O-C_{1-8}алкил$.

В контексте настоящего документа термин “(C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкил)₂-амино- C_{1-8} алкокси” относится к радикалу с формулой: $-O-C_{1-8}алкил-N(C_{1-8}алкил-O-C_{1-8}алкил)_2$.

В контексте настоящего документа термин “(C₁-галкокси-C₁-галкил)(C₁-галкил)амино-C₁-галкокси” относится к радикалу с формулой: -O-C₁-галкил-N(C₁-галкил)(C₁-галкил-O-C₁-галкил).

В контексте настоящего документа термин “C₁-галкокси-C₁-галкил-амино-C₁-галкил” относится к радикалу с формулой: -C₁-галкил-NH-C₁-галкил-O-C₁-галкил.

В контексте настоящего документа термин “(C₁-галкокси-C₁-галкил)₂-амино-C₁-галкил” относится к радикалу с формулой: -C₁-галкил-N(C₁-галкил-O-C₁-галкил)₂.

В контексте настоящего документа термин “(C₁-галкокси-C₁-галкил)(C₁-галкил)амино-C₁-галкил” относится к радикалу с формулой: -C₁-галкил-N(C₁-галкил)(C₁-галкил-O-C₁-галкил).

В контексте настоящего документа термин “C₁-галкокси-карбонил” относится к радикалу с формулой: -C(O)-O-C₁-галкил.

В контексте настоящего документа термин “C₁-галкокси-карбонил-C₂-галкенил” относится к радикалу с формулой: -C₂-галкенил-C(O)-O-C₁-галкил.

В контексте настоящего документа термин “C₁-галкокси-карбонил-амино” относится к радикалу с формулой: -NH-C(O)-O-C₁-галкил.

В контексте настоящего документа термин “гетероарил-C₁-галкокси” относится к радикалу с формулой: -O-C₁-галкил-гетероарил.

В контексте настоящего документа термин “C₁-галкил-амино” относится к радикалу с формулой: -NH-C₁-галкил.

В контексте настоящего документа термин “(C₁-галкил)₂-амино” относится к радикалу с формулой: -N(C₁-галкил)₂.

В контексте настоящего документа термин “C₁-галкил-амино-C₂-галкенил” относится к радикалу с формулой: -C₂-галкенил-NH-C₁-галкил.

В контексте настоящего документа термин “(C₁-галкил)₂-амино-C₂-галкенил” относится к радикалу с формулой: -C₂-галкенил-N(C₁-галкил)₂.

В контексте настоящего документа термин “C₁-галкил-амино-C₁-галкокси” относится к радикалу с формулой: -O-C₁-галкил-NH-C₁-галкил.

В контексте настоящего документа термин “(C₁-галкил)₂-амино-C₁-галкокси” относится к радикалу с формулой: -O-C₁-галкил-N(C₁-галкил)₂.

В контексте настоящего документа термин “С₁-алкил-амино-С₁-алкил” относится к радикалу с формулой: -С₁-алкил-NH-С₁-алкил.

В контексте настоящего документа термин “(С₁-алкил)₂-амино-С₁-алкил” относится к радикалу с формулой: -С₁-алкил-N(С₁-алкил)₂.

В контексте настоящего документа термин “С₁-алкил-амино-С₁-алкил-амино” относится к радикалу с формулой: -NH-С₁-алкил-NH-С₁-алкил.

В контексте настоящего документа термин “(С₁-алкил)₂-амино-С₁-алкил-амино” относится к радикалу с формулой: -NH-С₁-алкил-N(С₁-алкил)₂.

В контексте настоящего документа термин “(С₁-алкил-амино-С₁-алкил)₂-амино” относится к радикалу с формулой: -N(С₁-алкил-NH-С₁-алкил)₂.

В контексте настоящего документа термин “[С₁-алкил)₂-амино-С₁-алкил]₂-амино” относится к радикалу с формулой: -N[С₁-алкил-N(С₁-алкил)₂]₂.

В контексте настоящего документа термин “(С₁-алкил-амино-С₁-алкил)(С₁-алкил)амино” относится к радикалу с формулой: -N(С₁-алкил)(С₁-алкил-NH-С₁-алкил).

В контексте настоящего документа термин “[С₁-алкил)₂-амино-С₁-алкил](С₁-алкил)амино” относится к радикалу с формулой: -N(С₁-алкил)[С₁-алкил-N(С₁-алкил)₂].

В контексте настоящего документа термин “С₁-алкил-амино-С₂-алкинил” относится к радикалу с формулой: -С₂-алкинил-NH-С₁-алкил.

В контексте настоящего документа термин “(С₁-алкил)₂-амино-С₂-алкинил” относится к радикалу с формулой: -С₂-алкинил-N(С₁-алкил)₂.

В контексте настоящего документа термин “С₁-алкил-карбонил” относится к радикалу с формулой: -C(O)-С₁-алкил.

В контексте настоящего документа термин “С₁-алкил-карбонил-амино” относится к радикалу с формулой: -NH-C(O)-С₁-алкил.

В контексте настоящего документа термин “С₁-алкил-тио” относится к радикалу с формулой: -S-С₁-алкил.

В контексте настоящего документа термин “амино-С₂-алкенил” относится к радикалу с формулой: -С₂-алкенил-NH₂.

В контексте настоящего документа термин “амино-С₁₋₈алкокси” относится к радикалу с формулой: -О-С₁₋₈алкил-НН₂.

В контексте настоящего документа термин “амино-С₁₋₈алкил” относится к радикалу с формулой: -С₁₋₈алкил-НН₂.

В контексте настоящего документа термин “амино-С₁₋₈алкил-амино” относится к радикалу с формулой: -НН-С₁₋₈алкил-НН₂.

В контексте настоящего документа термин “(амино-С₁₋₈алкил)₂-амино” относится к радикалу с формулой: -N(С₁₋₈алкил-НН₂)₂.

В контексте настоящего документа термин “(амино-С₁₋₈алкил)(С₁₋₈алкил)амино” относится к радикалу с формулой: -N(С₁₋₈алкил)(С₁₋₈алкил-НН₂).

В контексте настоящего документа термин “амино-С₂₋₈алкинил” относится к радикалу с формулой: -С₂₋₈алкинил-НН₂.

В контексте настоящего документа термин “арил-С₁₋₈алкокси-карбонил” относится к радикалу с формулой: -C(O)-O-С₁₋₈алкил-арил.

В контексте настоящего документа термин “арил-С₁₋₈алкил” относится к радикалу с формулой: -С₁₋₈алкил-арил.

В контексте настоящего документа термин “арил-С₁₋₈алкил-амино” относится к радикалу с формулой: -НН-С₁₋₈алкил-арил.

В контексте настоящего документа термин “(арил-С₁₋₈алкил)₂-амино” относится к радикалу с формулой: -N(С₁₋₈алкил-арил)₂.

В контексте настоящего документа термин “(арил-С₁₋₈алкил)(С₁₋₈алкил)амино” относится к радикалу с формулой: -N(С₁₋₈алкил)(С₁₋₈алкил-арил).

В контексте настоящего документа термин “арил-С₁₋₈алкил-амино-С₁₋₈алкил” относится к радикалу с формулой: -С₁₋₈алкил-НН-С₁₋₈алкил-арил.

В контексте настоящего документа термин “(арил-С₁₋₈алкил)₂-амино-С₁₋₈алкил” относится к радикалу с формулой: -С₁₋₈алкил-N(С₁₋₈алкил-арил)₂.

В контексте настоящего документа термин “(арил-С₁₋₈алкил)(С₁₋₈алкил)амино-С₁₋₈алкил” относится к радикалу с формулой: -С₁₋₈алкил-N(С₁₋₈алкил)(С₁₋₈алкил-арил).

В контексте настоящего документа термин “арил-амино” относится к радикалу с формулой: -НН-арил.

В контексте настоящего документа термин “арил-амино-карбонил” относится к радикалу с формулой: $-C(O)-NH$ -арил.

В контексте настоящего документа термин “арил-сульфонилокси- C_{1-8} алкил” относится к радикалу с формулой: $-C_{1-8}$ алкил- $O-SO_2$ -арил.

В контексте настоящего документа термин “бензокси-карбонил” относится к радикалу с формулой: $-C(O)-O-CH_2$ -фенил.

В контексте настоящего документа термин “ C_{3-14} циклоалкил- C_{1-8} алкил” относится к радикалу с формулой: $-C_{1-8}$ алкил- C_{3-14} циклоалкил.

В контексте настоящего документа термин “ C_{3-14} циклоалкил-амино” относится к радикалу с формулой: $-NH-C_{3-14}$ циклоалкил.

В контексте настоящего документа термин “ C_{3-14} циклоалкилокси” относится к радикалу с формулой: $-O-C_{3-14}$ циклоалкил.

В контексте настоящего документа термин “арил-окси” относится к радикалу с формулой: $-O$ -арил.

В контексте настоящего документа термин “гало” или “галоген” в общем относится к радикалу атома галогена, включающему в себя фтор, хлор, бром и йод.

В контексте настоящего документа термин “гало- C_{1-8} алкокси” относится к радикалу с формулой: $-O-C_{1-8}$ алкил-гало, при этом C_{1-8} алкил частично или полностью замещен одним или более атомами галогена, если позволяют доступные валентности.

В контексте настоящего документа термин “гало- C_{1-8} алкил” относится к радикалу с формулой: $-C_{1-8}$ алкил-гало, при этом C_{1-8} алкил частично или полностью замещен одним или более атомами галогена, если позволяют доступные валентности.

В контексте настоящего документа термин “гало- C_{1-8} алкил-амино” относится к радикалу с формулой: $-NH-C_{1-8}$ алкил-гало.

В контексте настоящего документа термин “(гало- C_{1-8} алкил)(C_{1-8} алкил)амино” относится к радикалу с формулой: $-N(C_{1-8}$ алкил)(C_{1-8} алкил-гало).

В контексте настоящего документа термин “(гало- C_{1-8} алкил) $_2$ -амино” относится к радикалу с формулой: $-N(C_{1-8}$ алкил-гало) $_2$.

В контексте настоящего документа термин “гетероарил- C_{1-8} алкокси” относится к радикалу с формулой: $-O-C_{1-8}$ алкил-гетероарил.

В контексте настоящего документа термин “гетероарил-С₁₋₈алкил” относится к радикалу с формулой: -С₁₋₈алкил-гетероарил.

В контексте настоящего документа термин “гетероарил-С₁₋₈алкил-амино” относится к радикалу с формулой: -NH-С₁₋₈алкил-гетероарил.

В контексте настоящего документа термин “(гетероарил-С₁₋₈алкил)₂-амино” относится к радикалу с формулой: -N(С₁₋₈алкил-гетероарил)₂.

В контексте настоящего документа термин “(гетероарил-С₁₋₈алкил)(С₁₋₈алкил)амино” относится к радикалу с формулой: -N(С₁₋₈алкил)(С₁₋₈алкил-гетероарил).

В контексте настоящего документа термин “гетероарил-С₁₋₈алкил-амино-С₁₋₈алкил” относится к радикалу с формулой: -С₁₋₈алкил-NH-С₁₋₈алкил-гетероарил.

В контексте настоящего документа термин “(гетероарил-С₁₋₈алкил)₂-амино-С₁₋₈алкил” относится к радикалу с формулой: -С₁₋₈алкил-N(С₁₋₈алкил-гетероарил)₂.

В контексте настоящего документа термин “(гетероарил-С₁₋₈алкил)(С₁₋₈алкил)амино-С₁₋₈алкил” относится к радикалу с формулой: -С₁₋₈алкил-N(С₁₋₈алкил)(С₁₋₈алкил-гетероарил).

В контексте настоящего документа термин “гетероарил-амино” относится к радикалу с формулой: -NH-гетероарил.

В контексте настоящего документа термин “гетероциклил-С₁₋₈алкокси” относится к радикалу с формулой: -O-С₁₋₈алкил-гетероциклил.

В контексте настоящего документа термин “гетероциклил-С₁₋₈алкил” относится к радикалу с формулой: -С₁₋₈алкил-гетероциклил.

В контексте настоящего документа термин “гетероциклил-С₁₋₈алкил-амино” относится к радикалу с формулой: -NH-С₁₋₈алкил-гетероциклил.

В контексте настоящего документа термин “(гетероциклил-С₁₋₈алкил)₂-амино” относится к радикалу с формулой: -N(С₁₋₈алкил-гетероциклил)₂.

В контексте настоящего документа термин “(гетероциклил-С₁₋₈алкил)(С₁₋₈алкил)амино” относится к радикалу с формулой: -N(С₁₋₈алкил)(С₁₋₈алкил-гетероциклил).

В контексте настоящего документа термин “гетероциклил-С₁₋₈алкил-амино-С₁₋₈алкил” относится к радикалу с формулой: -С₁₋₈алкил-NH-С₁₋₈алкил-гетероциклил.

В контексте настоящего документа термин “(гетероциклил-С₁₋₈алкил)₂-амино-С₁₋₈алкил” относится к радикалу с формулой: -С₁₋₈алкил-N(С₁₋₈алкил-гетероциклил)₂.

В контексте настоящего документа термин “(гетероциклил-С₁₋₈алкил)(С₁₋₈алкил)амино-С₁₋₈алкил” относится к радикалу с формулой: -С₁₋₈алкил-N(С₁₋₈алкил)(С₁₋₈алкил-гетероциклил).

В контексте настоящего документа термин “гетероциклил-амино” относится к радикалу с формулой: -NH-гетероциклил.

В контексте настоящего документа термин “(гетероциклил)(С₁₋₈алкил)амино” относится к радикалу с формулой: -N(С₁₋₈алкил)(гетероциклил).

В контексте настоящего документа термин “гетероциклил-амино-С₁₋₈алкил” относится к радикалу с формулой: -С₁₋₈алкил-NH-гетероциклил.

В контексте настоящего документа термин “гетероциклил-карбонил” относится к радикалу с формулой: -C(O)-гетероциклил.

В контексте настоящего документа термин “гетероциклил-карбонил-окси” относится к радикалу с формулой: -O-C(O)-гетероциклил.

В контексте настоящего документа термин “гетероциклил-окси” относится к радикалу с формулой: -O-гетероциклил.

В контексте настоящего документа термин “гидрокси” относится к радикалу с формулой: -ОН.

В контексте настоящего документа термин “гидрокси-С₁₋₈алкокси-С₁₋₈алкил” относится к радикалу с формулой: -С₁₋₈алкил-O-С₁₋₈алкил-ОН.

В контексте настоящего документа термин “гидрокси-С₁₋₈алкил” относится к радикалу с формулой: -С₁₋₈алкил-ОН, при этом С₁₋₈алкил частично или полностью замещен одним или более гидрокси-радикалами, если позволяют доступные валентности.

В контексте настоящего документа термин “гидрокси-С₁₋₈алкил-амино” относится к радикалу с формулой: -NH-С₁₋₈алкил-ОН.

В контексте настоящего документа термин “(гидрокси-С₁₋₈алкил)₂-амино” относится к радикалу с формулой: -N(С₁₋₈алкил-ОН)₂.

В контексте настоящего документа термин “(гидрокси-С₁₋₈алкил)(С₁₋₈алкил)амино” относится к радикалу с формулой: -N(С₁₋₈алкил)(С₁₋₈алкил-ОН).

В контексте настоящего документа термин “гидрокси-С₁₋₈алкил-амино-С₁₋₈алкил” относится к радикалу с формулой: -С₁₋₈алкил-NH-С₁₋₈алкил-ОН.

В контексте настоящего документа термин “(гидрокси-С₁₋₈алкил)₂-амино-С₁₋₈алкил” относится к радикалу с формулой: -С₁₋₈алкил-N(С₁₋₈алкил-ОН)₂.

В контексте настоящего документа термин “(гидрокси-С₁₋₈алкил)(С₁₋₈алкил)амино-С₁₋₈алкил” относится к радикалу с формулой: -С₁₋₈алкил-N(С₁₋₈алкил)(С₁₋₈алкил-ОН).

В контексте настоящего документа термин “гидрокси-С₁₋₈алкил-амино-С₁₋₈алкокси” относится к радикалу с формулой: -О-С₁₋₈алкил-NH-С₁₋₈алкил-ОН.

В контексте настоящего документа термин “(гидрокси-С₁₋₈алкил)₂-амино-С₁₋₈алкокси” относится к радикалу с формулой: -О-С₁₋₈алкил-N(С₁₋₈алкил-ОН)₂.

В контексте настоящего документа термин “(гидрокси-С₁₋₈алкил)(С₁₋₈алкил)амино-С₁₋₈алкокси” относится к радикалу с формулой: -О-С₁₋₈алкил-N(С₁₋₈алкил)(С₁₋₈алкил-ОН).

В контексте настоящего документа термин “гидрокси-С₁₋₈алкил-амино-С₁₋₈алкил-амино” относится к радикалу с формулой: -NH-С₁₋₈алкил-NH-С₁₋₈алкил-ОН.

В контексте настоящего документа термин “(гидрокси-С₁₋₈алкил-амино-С₁₋₈алкил)₂-амино” относится к радикалу с формулой: -N(С₁₋₈алкил-NH-С₁₋₈алкил-ОН)₂.

В контексте настоящего документа термин “(гидрокси-С₁₋₈алкил)₂-амино-С₁₋₈алкил-амино” относится к радикалу с формулой: -NH-С₁₋₈алкил-N(С₁₋₈алкил-ОН)₂.

В контексте настоящего документа термин “(гидрокси-С₁₋₈алкил-амино-С₁₋₈алкил)(С₁₋₈алкил)амино” относится к радикалу с формулой: -N(С₁₋₈алкил)(С₁₋₈алкил-NH-С₁₋₈алкил-ОН).

В контексте настоящего документа термин “[(гидрокси-С₁₋₈алкил)₂-амино-С₁₋₈алкил](С₁₋₈алкил)амино” относится к радикалу с формулой: -N(С₁₋₈алкил)[С₁₋₈алкил-N(С₁₋₈алкил-ОН)₂].

В контексте настоящего документа термин “(гидрокси-С₁₋₈алкил)(С₁₋₈алкил)амино-С₁₋₈алкил-амино” относится к радикалу с формулой: -NH-С₁₋₈алкил-N(С₁₋₈алкил,С₁₋₈алкил-ОН).

В контексте настоящего документа термин “[(гидрокси-С₁₋₈алкил)(С₁₋₈алкил)амино-С₁₋₈алкил](С₁₋₈алкил)амино” относится к радикалу с формулой: -N(С₁₋₈алкил)[С₁₋₈алкил-N(С₁₋₈алкил)(С₁₋₈алкил-ОН)].

В контексте настоящего документа термин «заместитель» означает замену положения атомов основной молекулы, которые замещаются в положение определенного атома, заменяя один или более атомов водорода на определенный атом, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышает, и что замещение приводит к стабильному соединению. Сочетания заместителей и/или замен допустимы только если такие сочетания приводят к устойчивым соединениям. Специалист в данной области техники отметит, что любой углерод, а также гетероатом с валентностями, которые окажутся ненасыщенными, как описано или показано в настоящем документе, предполагается имеющим достаточное количество атомов водорода для насыщения описанных или показанных валентностей. В некоторых примерах могут быть описаны один или более заместителей, имеющих двойную связь (например, «оксо» или «=O») в качестве точки присоединения, показанную или перечисленную в настоящем документе в группе заместителей, причём в структуре может быть показана только одинарная связь в качестве точки присоединения к основной структуре формулы (I). Специалисту в данной области техники будет понятно, что, хотя показана только одинарная связь, для этих заместителей предназначена двойная связь.

В контексте настоящего документа термин «и тому подобное» в отношении определений химических терминов, приведённых в настоящем документе, означает, что вариации химических структур, ожидаемые для специалиста в данной области техники, включают в себя, не ограничиваясь, изомеры (включая разветвление цепочки или пространственные структурные изомеры), гидратацию кольцевых систем (включая насыщение или частичное насыщение моноциклических, бициклических или

полициклических кольцевых структур) и все другие вариации, допускаемые доступными валентностями, которые приводят к стабильному соединению.

Для целей настоящего описания, если один или более вариантов заместителей для соединения с формулой (I) или его формы содержит функциональные группы, включённые в соединение с формулой (I), каждая функциональная группа, появляющаяся в любом положении в раскрытом соединении, может быть выбрана независимо и, при необходимости, независимо и/или по дополнительно замещена.

В контексте настоящего документа термин «независимо выбранный» или «каждый выбран» относится к функциональным вариантам в списке заместителей, которые могут более чем однократно появляться в структуре формулы (I), при этом схема замещения в каждом случае независима от схемы в любом другом случае. Кроме того, использование обобщенного заместителя, заменяемого на в любую формулу или структуру для соединения, описанного в настоящем документе, следует понимать, как включающую в себя замену обобщённого заместителя конкретными заместителями, которые включены в определённый род, например, арил может быть замещён фенилом или нафталенилом и тому подобным, и что полученное соединение следует включить в объём соединений, описанных в настоящем документе.

В контексте настоящего документа термины «каждый пример» и «в каждом случае, при наличии» при использовании перед таким словосочетанием, как «С₃₋₁₄циклоалкил, С₃₋₁₄циклоалкил-С₁₋₄алкил, арил, арил-С₁₋₄алкил, гетероарил, гетероарил-С₁₋₄алкил, гетероциклил и гетероциклил-С₁₋₄алкил» подразумеваются относящимися к кольцевым системам С₃₋₁₄циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, каждая из которых имеет место либо в отдельности, либо в качестве заместителя.

В контексте настоящего документа термин «при необходимости замещённый» означает необязательную замену указанными вариантами заместителей, групп, радикалов или компонентов.

ФОРМЫ СОЕДИНЕНИЙ

В контексте настоящего документа термин «форма» означает соединение с формулой (I), имеющее форму, выбранную из группы, состоящей из свободной кислоты, свободного основания, пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, стереоизомера, диастереомера, стереоизомера, его полиморфной и таутомерной формы.

В некоторых аспектах, описанных в настоящем документе, форма соединения с формулой (I) представляет собой его свободную кислоту, свободное основание или соль.

В некоторых аспектах, описанных в настоящем документе, форма соединения с формулой (I) представляет собой его соль.

В некоторых аспектах, описанных в настоящем документе, форма соединения с формулой (I) представляет собой его изотополог.

В некоторых аспектах, описанных в настоящем документе, форма соединения с формулой (I) представляет собой его стереоизомер, рацемат, энантиомер или диастереомер.

В некоторых аспектах, описанных в настоящем документе, форма соединения с формулой (I) представляет собой его таутомер.

В некоторых аспектах, описанных в настоящем документе, форма соединения с формулой (I) представляет собой фармацевтически приемлемую форму.

В некоторых аспектах, описанных в настоящем документе, соединение с формулой (I) или его форма является изолированным для применения.

В контексте настоящего документа термин «изолированный» означает физическое состояние соединения с формулой (I) или его формы после его изоляции и/или очистки из синтетического процесса (например, из реакционной смеси) или естественного источника или их сочетания в соответствии с процессом или процессами изоляции или очистки, описанными в настоящем документе или хорошо известными специалисту в данной области техники (например, хроматография, перекристаллизация и тому подобное) с достаточной частотой для характеристики посредством стандартных аналитических методик, описанных в настоящем документе или хорошо известных специалисту в данной области техники.

В контексте настоящего документа термин «защищённый» означает, что функциональная группа в соединении с формулой (I) или его форме имеет форму, модифицированную для исключения нежелательных побочных реакций на защищённом участке, когда соединение вступает в реакцию. Подходящие защитные группы будут определены специалистами в данной области техники, а также путём обращения к стандартной справочной литературе, такой как, например, T.W. Greene *et al*, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Уайли, Нью-Йорк. Такие функциональные группы включают в себя гидроксид-, фенол-, амино- и карбоновую кислоту. Подходящие защитные группы для гидроксид- или фенола включают в себя триалкилсилил или диариалкилсилил

(например, *t*-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил или триметилсилил), тетрагидропиранил, бензил, замещённый бензил, метил, метоксиметанол и тому подобное. Подходящие защитные группы для амино-, амидино- и гуанидино- включают в себя *t*-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и тому подобное. Подходящие защитные группы для карбоновой кислоты включают в себя алкиловые, ариловые или арилалкиловые эфиры. В определённых случаях защитная группа также может быть полимерной смолой, такой как смола Ванга или 2-хлортритил-хлоридная смола. Защитные группы могут быть добавлены или удалены в соответствии со стандартными методиками, которые хорошо известны специалистам в данной области техники и описаны в настоящем документе. Также специалистам в данной области техники будет понятно, что, хотя такие защищённые производные соединений, описанных в настоящем документе, сами по себе могут не обладать фармакологической активностью, они могут быть введены субъекту и впоследствии метаболизированы в организме для формирования соединений, описанных в настоящем документе, которые обладают фармакологической активностью. Таким образом, такие производные могут быть описаны как «пролекарства». Все пролекарства соединений, описанных в настоящем документе, включены в объём применения, описанного в настоящем документе.

В контексте настоящего документа термин «пролекарство» означает форму непосредственного соединения (например, прекурсора лекарства) которое преобразуется *in vivo*, приводя к получению активного соединения с формулой (I) или его формы. Преобразование может происходить при помощи различных механизмов (например, посредством метаболических и/или неметаболических химических процессов), таких как, например, гидролиз и/или обмен веществ в крови, печени и/или других органах и тканях. Описание применения пролекарств приведено в источнике T. Higuchi и W. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” Том 14 A.C.S. Symposium Series, и в источнике Bioreversible Carriers in Drug Design, под ред. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association и Pergamon Press, 1987.

В одном примере, когда соединение с формулой (I) или его форма содержит функциональную группу карбоновой кислоты, пролекарство может содержать сложный эфир, сформированный путём замены атома водорода в кислотной группе такой функциональной группой, как алкил или тому подобное. В другом примере, когда

соединение с формулой (I) или его форма содержит гидроксильную функциональную группу, форма пролекарства может быть получена путём замены атома водорода в гидроксильной группе другой функциональной группой, такой как алкил, алкилкарбонил или фосфонатный сложный эфир и тому подобное. В другом примере, когда соединение с формулой (I) или его форма содержит аминую функциональную группу, форма пролекарства может быть получена путём замены одного или более атомов водорода функциональной группой, такой как алкил или замещённый карбонил. Фармацевтически приемлемые пролекарства соединений с формулой (I) или их формы включают в себя те соединения, замещённые одной или более из следующих групп: эфиры карбоновой кислоты, сульфонатные сложные эфиры, аминокислотные сложные эфиры, фосфонатные сложные эфиры, и моно-, ди- или трифосфатные сложные эфиры или алкиловые заместители, если это допустимо. Как описано в настоящем документе, специалисту в данной области техники понятно, что один или более таких заместителей могут быть использованы для обеспечения соединения с формулой (I) или его формы в виде пролекарства.

Одно или более соединений, описанных в настоящем документе, могут существовать как в несольватированных, так и в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобные, и подразумевается, что описание, приведённое в настоящем документе, охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы.

В контексте настоящего документа термин «сольват» означает физическую ассоциацию соединения, описанного в настоящем документе, с одной или более молекулами растворителя. Эта физическая ассоциация включает в себя различные степени образования ионных и ковалентных связей, включая водородные связи. В определённых случаях сольват будет способен к изоляции, например, когда одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую решётку твёрдого кристаллического вещества. В контексте настоящего документа «сольват» включает в себя как сольваты в фазе раствора, так и изолируемые сольваты. Неограничивающие примеры подходящих сольватов включают в себя этанолаты, метанолаты и тому подобное.

В контексте настоящего документа термин «гидрат» означает сольват, в котором молекула растворителя является водой.

Соединения с формулой (I) могут образовывать соли, которые подразумеваются включёнными в объём настоящего описания. Упоминание вещества с формулой (I) или его формы в настоящем документе понимается как включающее в себя его формы в виде солей, если не указано иное. Термин соль(и), используемый в настоящем документе, означает кислотные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами, а также основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими основаниями. Кроме того, когда соединение с формулой (I) или его форма содержит как основной компонент, такой как, не ограничиваясь, аминный компонент, и кислотный компонент, такой как, не ограничиваясь, карбоновая кислота, могут быть сформированы цвиттер-ионы («внутренние соли»), которые включены в понятие «соли» в контексте настоящего документа.

Термин «фармацевтически приемлемая соль(и)» в контексте настоящего документа означает такие соли соединений, описанных в настоящем документе, которые являются безопасными и эффективными (т.е. нетоксичными, физиологически приемлемыми) для применения у млекопитающих, и которые обладают биологической стабильностью, хотя и другие соли тоже являются подходящими. Соли соединений с формулой (I) могут быть сформированы, например, посредством взаимодействия вещества с формулой (I) или его формы с некоторым количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в такой среде, в которой соль осаждается, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Фармацевтически приемлемые соли включают в себя одну или более солей кислотных или основных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем документе. Определенные аспекты солей с добавлением кислоты включают в себя, не ограничиваясь, соли ацетаты, аскорбаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, битартраты, бораты, бромиды, бутираты, хлориды, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, этансульфонаты, формиаты, фумараты, гентисинаты, глюконаты, глюкаронаты, глутаматы, йодиды, изоникотинаты, лактаты, малеаты, метансульфонаты, нафталенсульфонаты, нитраты, оксалаты, памоаты, пантотенаты, фосфаты, пропионаты, сахараты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты, тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты (также известные как тозилаты), трифторацетаты и тому подобное. Определённые конкретные аспекты солей с добавлением кислоты включают в себя хлориды или дихлориды.

Кроме того, кислоты, которые в общем считаются подходящими для формирования фармацевтически подходящих солей из основных фармацевтических соединений описаны, например, в источнике P. Stahl *и др.*, Camille G. (ред.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Цюрих: Wiley-VCH; S. Berge *и др.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33, 201-217; Anderson *и др.*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Нью-Йорк; и в *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Вашингтон, D.C., на веб-сайте данной организации). Содержимое данных источников включено в настоящий документ посредством ссылки на них.

Подходящие основные соли включают в себя, не ограничиваясь, соли алюминия, аммония, кальция, лития, марганца, калия, натрия и цинка.

Все такие кислотные соли и основные соли подразумеваются включёнными в объём фармацевтически приемлемых солей, описанных в настоящем документе. Кроме того, все такие кислотные и основные соли считаются эквивалентными свободным формам соответствующих соединений для целей настоящего описания.

Соединения с формулой (I) и их формы могут также существовать в таутомерной форме. Все такие таутомерные формы предусмотрены и подразумеваются включёнными в объём соединений с формулой (I) или их форм, описанных в настоящем документе.

Соединения с формулой (I) и их формы могут содержать асимметричные или хиральные центры и, таким образом, существовать в различных стереоизомерных формах. Подразумевается, что настоящее описание включает в себя все стереоизомерные формы соединений с формулой (I), а также их смеси, включая рацемические смеси.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут включать в себя один или более хиральных центров, и таким образом могут существовать в виде рацемических смесей (*R/S*) или в виде по существу чистых энантиомеров или диастереомеров. Также соединения могут существовать в виде по существу чистых энантиомеров (*R*) или (*S*) (когда имеется один хиральный центр). В одном определенном аспекте соединения, описанные в настоящем документе, являются изомерами (*S*) и могут существовать в виде энантиомерно чистых композиций, по существу содержащих только изомер (*S*). В другом определенном аспекте соединения, описанные в настоящем документе, являются изомерами (*R*) и могут существовать в виде энантиомерно чистых композиций, по существу содержащих только

изомер (*R*). Как будет понятно специалисту в данной области техники, когда имеется более одного хирального центра, соединения, описанные в настоящем документе, также могут существовать в виде изомера (*R,R*), (*R,S*), (*S,R*) или (*S,S*), как определено Номенклатурными правилами *IUPAC*.

В контексте данного документа термин «по существу чистый» относится к соединениям, состоящим по существу из одного изомера в количестве, большем или равном 90%, в количестве, большем или равном 92%, в количестве, большем или равном 95%, в количестве, большем или равном 98%, в количестве, большем или равном 99% или в количестве, большем или равном 100% одного изомера.

В одном аспекте данного описания соединение с формулой (I) или его форма представляет собой по существу чистую форму энантиомера (*S*), присутствующую в количестве, большем или равном 90%, в количестве, большем или равном 92%, в количестве, большем или равном 95%, в количестве, большем или равном 98%, в количестве, большем или равном 99%, или в количестве, большем или равном 100%.

В одном аспекте данного описания соединение с формулой (I) или его форма представляет собой по существу чистую форму энантиомера (*R*), присутствующую в количестве, большем или равном 90%, в количестве, большем или равном 92%, в количестве, большем или равном 95%, в количестве, большем или равном 98%, в количестве, большем или равном 99%, или в количестве, большем или равном 100%.

В контексте данного документа термин «рацемат» является любой смесью изомерных форм, которые не являются «энантиомерно чистыми», включая такие смеси, как, не ограничиваясь, в соотношении около 50/50, около 60/40, около 70/30 или около 80/20.

Кроме того, настоящее описание охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение с формулой (I) или его форма включает в себя двойную связь или конденсированное кольцо, объём настоящего описания распространяется как на цис-, так и на транс-формы, а также смеси. Диастереомерные смеси могут быть разделены на их отдельные диастереомеры на основании их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, такими как, например, посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации. Энантиомеры могут быть разделены путём использования хиральной колонки ВЭЖХ или других способов хроматографии, известных специалистам в данной области техники. Также энантиомеры

могут быть разделены путём преобразования энантиомерной смеси в диастереомерную смесь посредством реакции с подходящим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорид кислоты Мошера), разделения диастереомеров и преобразования (например, гидролиза) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Также некоторые из соединений с формулой (I) могут быть атропоизомерами (например, замещёнными биарилами) и считаются частью данного описания.

Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и тому подобное) настоящих соединений (включая изомеры солей, сольватов, эфиров и пролекарств соединений, а также солей, сольватов и эфиров пролекарств), такие как те, которые могут существовать вследствие асимметрии атомов углерода в различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметрии атомов углерода), ротамерные формы, атропоизомеры и диастереомерные формы, подразумеваются включёнными в объём данного описания, равно как и позиционные изомеры (такие как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). Отдельные стереоизомеры соединений, описанных в настоящем документе, могут, например, быть по существу свободными от других изомеров или могут присутствовать в рацемической смеси, как описано выше.

Использование терминов «соль», «сольват», «эфир», пролекарство» и тому подобного подразумевается в равной степени применимым к соли, сольвату, эфиру и пролекарству энантиомеров, стереомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематов или изотопологов непосредственных соединений.

Термин «изотополог» относится к обогащённым изотопами соединениям, описанным в настоящем документе, которые идентичны соединениям, указанным в настоящем документе, кроме того факта, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения, описанные в настоящем документе, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{35}Cl и ^{36}Cl , соответственно, каждый из которых также входит в объём данного описания.

Определённые обогащённые изотопами соединения, описанные в настоящем документе (например, маркированные ^3H и ^{14}C), полезны для исследований распределения соединения и/или тканевого субстрата. Тритиевые (т.е. ^3H) изотопы и изотопы углерода-14 (т.е. ^{14}C) являются в особенности предпочтительными благодаря простоте их приготовления и их обнаружимости. Кроме того, замещение более тяжёлыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^2H) может обеспечить некоторые терапевтические преимущества, вызванные большей метаболической устойчивостью (например, увеличенным периодом полураспада *in vivo* или сниженными требованиями к дозировке), и поэтому они могут быть предпочтительными при некоторых обстоятельствах.

Полиморфные кристаллические и аморфные формы соединений с формулой (I) и солей, сольватов, гидратов, эфиров и пролекарств соединений с формулой (I) также подразумеваются включёнными в настоящее описание.

ПРИМЕНЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ

В соответствии с предполагаемой областью настоящего описания аспекты настоящего описания включают соединения, которые были идентифицированы и продемонстрированы как полезные для избирательного предотвращения, лечения или облегчения HD, и которые были предложены для применения для предотвращения, лечения или облегчения HD.

Аспект настоящего описания включает в себя способ предотвращения, лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нем, содержащий введение субъекту эффективного количества соединения с формулой (I) или его формы.

Аспект настоящего описания включает в себя способ лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нем, содержащий введение субъекту эффективного количества соединения с формулой (I) или его формы.

Аспект настоящего описания включает в себя способ предотвращения HD у субъекта, нуждающегося в нем, содержащий введение субъекту эффективного количества соединения с формулой (I) или его формы.

Аспект настоящего описания включает в себя способ лечения HD у субъекта, нуждающегося в нем, содержащий введение субъекту эффективного количества соединения с формулой (I) или его формы.

Аспект настоящего описания включает в себя способ облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нем, содержащий введение субъекту эффективного количества соединения с формулой (I) или его формы.

Другой аспект настоящего описания включает в себя способ лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нем, содержащий введение субъекту эффективного количества соли соединения с формулой (I) или ее формы.

Аспект настоящего описания включает в себя способ применения соединения с формулой (I) или его формы или композиции для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нем, содержащий введение субъекту эффективного количества соединения с формулой (I) или его формы или композиции.

Другой аспект настоящего описания включает в себя способ применения соли соединения с формулой (I) или ее формы или композиции для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нем, содержащий введение субъекту эффективного количества соли соединения с формулой (I) или ее формы.

Аспект настоящего описания включает в себя применение соединения с формулой (I) или его формы для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нем, содержащее введение субъекту эффективного количества соединения с формулой (I) или его формы.

Другой аспект настоящего описания включает в себя применение соли соединения с формулой (I) или ее формы для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нем, содержащее введение субъекту эффективного количества соли соединения с формулой (I) или ее формы.

Аспект настоящего описания включает в себя применение соединения с формулой (I) или его формы для получения лекарственного средства для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нем, содержащее введение субъекту эффективного количества лекарственного средства.

Другой аспект настоящего описания включает в себя применение соли соединения с формулой (I) или ее формы для получения лекарственного средства для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нем, содержащий введение субъекту эффективного количества лекарственного средства.

Аспект настоящего описания включает в себя *in vitro* или *in vivo* применение соединения с формулой (I) или его формы, имеющей активность по отношению к HD.

Аспект настоящего описания включает в себя применение соединения с формулой (I) или его формы в сочетанной терапии для обеспечения дополнительной или синергетической активности, таким образом обеспечивая возможность разработки комбинированного продукта для лечения или облегчения HD.

Другой аспект настоящего описания включает в себя сочетанную терапию, содержащую соединения, описанные в настоящем документе, в сочетании с одним или более известными лекарственными средствами или одной или более известными терапиями, которые можно применять для лечения HD вне зависимости от того, поддается ли HD воздействию известного лекарственного средства.

Аспект настоящего описания включает в себя применение соединения с формулой (I) или его формы в комбинированном продукте с одним или более терапевтическими агентами для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нем, содержащее введение субъекту эффективного количества соединения с формулой (I) или его формы в комбинации с эффективным количеством одного или более агентов.

Другой аспект настоящего описания включает в себя применение соли соединения с формулой (I) или ее формы в комбинированном продукте с одним или более терапевтическими агентами для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нем, содержащее введение субъекту эффективного количества соли соединения с формулой (I) или ее формы в комбинации с эффективным количеством одного или более агентов.

В аспекте применения или способа, предусмотренных в настоящем документе, соединения с формулой (I) или его формы, применяемые в сочетании с одним или более активными веществами, могут вводиться субъекту или приводиться в контакт с клеткой(ами) субъекта или пациента перед, одновременно, или после введения субъекту или пациенту или приведения клетки в контакт с дополнительным(и) активным(и) веществом(ами). Соединение(ия) с формулой (I) или его формой и дополнительное(ые) активное(ые) вещество(а) могут вводиться субъекту или приводиться в контакт с клеткой в одной композиции или в различных композициях. В конкретных аспектах соединение(ия) с формулой (I) или его формы применяется в сочетании с генной терапией для ингибирования экспрессии НТТ (с использованием, например, вирусных векторов доставки) или введением

другого низкомолекулярного ингибитора НТТ. В другом конкретном аспекте соединение(ия) с формулой (I) или его формой применяются в сочетании с замещением клеток с применением дифференцированных немутантных стволовых клеток НТТ. В другом конкретном аспекте соединение(ия) с формулой (I) или его формой применяются в сочетании с замещением клеток с применением дифференцированных стволовых клеток НТТ.

В одном аспекте в настоящем документе предусмотрено применение соединений с формулой (I) или их формы в сочетании со стандартной поддерживающей терапией, включая паллиативную терапию.

Аспект настоящего изобретения включает в себя применение соединения с формулой (I) или его формы в приготовлении набора для лечения или облегчения НД у субъекта, нуждающегося в нем, содержащего соединение с формулой (I) или его форму и инструкции для введения эффективного количества соединения с формулой (I) или его формы.

Аспект настоящего описания включает в себя применение соединения с формулой (I) или его формы в приготовлении набора для лечения или облегчения НД у субъекта, нуждающегося в нем, содержащего соединение с формулой (I) или его формы и инструкции для введения эффективного количества соединения с формулой (I) или его формы; и при необходимости, для введения субъекту эффективного количества соединения с формулой (I) или его формы в комбинированном продукте с эффективным количеством одного или более терапевтических агентов.

Аспект настоящего описания включает в себя применение соединения с формулой (I) или его формы в приготовлении набора для лечения или облегчения НД у субъекта, нуждающегося в нем, содержащего соединение с формулой (I) или его форму и инструкции для введения эффективного количества соединения с формулой (I) или его формы; и при необходимости, для введения субъекту эффективного количества соединения с формулой (I) или его формы в комбинированном продукте с эффективным количеством одного или более терапевтических агентов; и при необходимости, для введения субъекту эффективного количества соединения с формулой (I) или его формы в комбинированном продукте с эффективным количеством одного или более терапевтических агентов в сочетании со стандартной поддерживающей терапией, при этом стандартная поддерживающая терапия представляет собой паллиативную терапию.

В одном отношении, для каждого из таких аспектов, субъект ранее не получал терапию. В другом отношении, для каждого из таких аспектов, субъект ранее уже получал терапию.

В контексте настоящего документа термин «предотвращение» относится к предотвращению наступления болезни, нарушения или состояния у субъекта, который может быть предрасположен к упомянутой болезни, нарушению и/или состоянию, но у которого ещё не диагностировано наличие упомянутого заболевания, нарушения и/или состояния.

В контексте настоящего документа термин «лечение» относится к ингибированию прогрессирования заболевания, нарушения или состояния у субъекта, уже проявляющего симптомы заболевания, расстройства и/или состояния, т.е. к остановке развития заболевания, расстройства и/или состояния, которое уже оказало влияние на субъект.

В контексте настоящего документа термин «облегчение» относится к ослаблению симптомов заболевания, расстройства и/или состояния у субъекта, уже проявляющего симптомы заболевания, расстройства и/или состояния, т.е., обеспечению регрессии заболевания, расстройства и/или состояния, которое уже оказало влияние на субъект.

В контексте настоящего документа термин «субъект» относится к животному или любому живому организму, обладающему чувствительностью и способностью к произвольному перемещению, и которому необходим кислород и органическая пища. Неограничивающие примеры включают в себя представителей вида человека, приматов, лошадей, свиней, коров, мышей, крыс, собак и кошек. В определенных аспектах субъект является млекопитающим или теплокровным позвоночным животным. В других аспектах субъект является человеком. В контексте настоящего документа термин «пациент» может использоваться взаимозаменяемо с терминами «субъект» и «человек».

В контексте настоящего документа термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» означают количество соединения с формулой (I) или его формы, его композиции или лекарственного средства, которое достигает целевой концентрации в плазме, которая эффективна для лечения или облегчения HD, как описано в настоящем документе, и, таким образом, обеспечивая желаемый терапевтический, облегчающий, ингибирующий или профилактический эффект у субъекта, нуждающегося в

нем. В одном аспекте эффективное количество может представлять собой количество, необходимое для лечения HD у субъекта или пациента, более конкретно, у человека.

В другом аспекте соотношения концентрации и биологического эффекта, наблюдаемые по отношению к соединению с формулой (I) или его форме, указывают на целевую концентрацию в плазме, находящуюся в диапазоне от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 50 мкг/мл, от приблизительно 0,01 мкг/мл до приблизительно 20 мкг/мл, от приблизительно 0,05 мкг/мл до приблизительно 10 мкг/мл, или от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 5 мкг/мл. Для достижения таких концентраций в плазме соединения, описанные в настоящем документе, могут быть введены в дозах, изменяющихся, например, не ограничиваясь, от 1,0 нг до 10000 мг.

В одном аспекте доза, вводимая для достижения эффективной целевой концентрации в плазме, может вводиться на основании определенных факторов субъекта или пациента, при этом дозы, вводимые на основании веса, могут быть в диапазоне от около 0,001 мг/кг/день до около 3500 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 3000 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 2500 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 2000 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 1500 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 1000 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 500 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 250 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 200 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 150 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 100 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 75 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 50 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 25 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 10 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 5 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 1 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 0,5 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 0,1 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 3500 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 3000 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 2500 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 2000 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 1500 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 1000 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 500 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 250 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 200 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 150 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 100 мг/кг/день,

или от около 0,01 мг/кг/день до около 75 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 50 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 25 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 10 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 5 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 1 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 0,5 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 0,1 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 3500 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 3000 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 2500 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 2000 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 1500 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 1000 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 500 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 250 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 200 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 150 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 100 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 75 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 50 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 25 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 10 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 5 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 1 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 0,5 мг/кг/день.

Эффективные количества для данного субъекта могут быть определены путем рутинных экспериментов, которые находятся в пределах квалификации и суждения врача или специалиста в данной области в свете факторов, связанных с субъектом. Дозировка и введение могут быть скорректированы для обеспечения достаточных уровней активного агента (ов) или для поддержания желаемого эффекта. Факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают генетический скрининг, тяжесть заболевания, состояние прогрессирования заболевания, общее состояние здоровья субъекта, этническую принадлежность, возраст, вес, пол, рацион, время суток и частоту введения, комбинацию лекарственного (ых) средства (средств), аллергические реакции, опыт применения других методов лечения и толерантность/ответ на терапию.

Дозу, вводимую для достижения эффективной целевой концентрации в плазме, можно вводить перорально один раз (один раз за период приблизительно в 24 часов; т.е. «q.d.»), два раза (один раз за период приблизительно в 12 часов; то есть “b.i.d.” или “q.12h”), три раза (один раз за период приблизительно в 8 часов; т.е. “t.i.d.” или “q.8h”) или четыре

раза (один раз за период приблизительно в 6 часов; т.е. “q.d.s.”, “q.i.d.” или “q.6h”) ежедневно.

В определенных аспектах дозу, вводимую для достижения эффективной целевой концентрации в плазме, можно также вводить в виде однократной, разделённой или непрерывной дозы для пациента или субъекта, имеющего вес в диапазоне от около 40 до около 200 кг (причём упомянутая доза может регулироваться для пациентов или субъектов выше или ниже данного диапазона, в частности для детей весом менее 40 кг). Ожидается, что средний вес обычного взрослого субъекта находится в пределах около 70 кг. Длительно действующие фармацевтические композиции могут вводиться каждые 2, 3 или 4 дня, один раз в неделю или один раз в две недели в зависимости от периода полураспада и скорости выведения определённой лекарственной формы.

Соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут вводиться субъекту посредством любого способа введения лекарственного препарата, известного в данной области техники. Неограничивающие примеры включают в себя пероральные, глазные, ректальные, щёчные, топикальные, назальные, подъязычные, чрескожные, подкожные, внутримышечные, внутривенные (болюс и инфузия), интрацеребральные и лёгочные способы введения.

В другом аспекте вводимая доза может быть скорректирована на основе лекарственной формы, описанной в настоящем документе, приготовленной для доставки при около 0,02, 0,025, 0,03, 0,05, 0,06, 0,075, 0,08, 0,09, 0,10, 0,20, 0,25, 0,30, 0,50, 0,60, 0,75, 0,80, 0,90, 1,0, 1,10, 1,20, 1,25, 1,50, 1,75, 2,0, 3,0, 5,0, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 или 4000 мг/день.

Для любого соединения эффективное количество может быть изначально оценено либо в пробах на культурах клеток, либо на моделях животных, таких как модели животных с использованием мыши, морской свинки, шимпанзе, мартышки или тамарина. Подходящие модели животных также могут использоваться для определения надлежащего диапазона концентраций и пути введения. Такая информация может быть затем использована для определения доз и путей введения для человека. Терапевтическая эффективность и токсичность могут быть определены посредством стандартных фармацевтических методик на культурах клеток или экспериментальных животных, например, ED₅₀ (доза, являющаяся терапевтически эффективной для 50% популяции) и LD₅₀ (доза, являющаяся смертельной

для 50% популяции). Соотношение доз между терапевтическими и токсическими эффектами является терапевтическим индексом, и он может быть выражен в виде соотношения LD_{50}/ED_{50} . В определенных аспектах эффективное количество является таким, что при нём обеспечивается высокий терапевтический индекс. В других конкретных аспектах дозировка находится в пределах диапазона циркулирующих концентраций, который включает в себя ED_{50} при низкой или отсутствующей токсичности. Дозировка может изменяться в пределах этого диапазона в зависимости от применяемой лекарственной формы, восприимчивости пациента и пути введения.

В одном аспекте в настоящем документе предусмотрены способы модулирования содержания НТТ (белка гентингина), содержащие этап, на котором человеческую клетку приводят в контакт с соединением с формулой (I) или его формой. В конкретном аспекте в настоящем документе предусмотрены способы модулирования содержания НТТ, содержащие этап, на котором человеческую клетку приводят в контакт с соединением с формулой (I) или его формой, которое модулирует экспрессию НТТ. Человеческая клетка может приводиться в контакт с соединением с формулой (I) или его формой *in vitro* или *in vivo*, например, в организме животного, не являющегося человеком, или человека. В конкретном варианте выполнения человеческая клетка взята у человека или находится в человеке. В другом конкретном аспекте человеческая клетка взята у человека с HD или находится в человеке с HD. В другом конкретном аспекте человеческая клетка взята у человека с HD, вызванной повтором CAG в гене Htt, что приводит к потере экспрессии и/или функции НТТ, или находится в таком человеке. В другом аспекте человеческая клетка взята у человека с HD. В другом аспекте человеческая клетка находится в человеке с HD. В одном аспекте соединение является формой соединения с формулой (I).

В конкретном аспекте в настоящем документе предусмотрен способ усиления ингибирования мутантного НТТ, транскрибированного из гена Htt, содержащий этап, на котором человеческую клетку приводят в контакт с соединением с формулой (I) или его формой. Человеческая клетка может приводиться в контакт с соединением с формулой (I) или его формой *in vitro* или *in vivo*, например, в животном, не являющемся человеком, или в человеке. В конкретном аспекте человеческая клетка взята у человека или находится в человеке. В другом конкретном аспекте человеческая клетка взята у человека с HD или находится в человеке с HD. В другом конкретном аспекте человеческая клетка взята у

человека с HD, вызванной повтором CAG в гене Htt, вызванным потерей «нормальной» экспрессии и/или функции НТТ «дикого» типа, или находится в таком человеке. В другом аспекте человеческая клетка взята у человека с HD. В другом аспекте человеческая клетка находится в человеке с HD. В одном аспекте соединение является формой соединения с формулой (I).

В другом аспекте в настоящем документе предусмотрен способ модулирования ингибирования мутантного НТТ, транскрибированного из гена Htt, содержащий этап, на котором вводят в модель HD на животном, не являющемся человеком, соединение с формулой (I) или его форму. В конкретном аспекте в настоящем документе предусмотрен способ модулирования ингибирования мутантного НТТ, транскрибированного из Htt, содержащий этап, на котором вводят в модель HD на животном, не являющемся человеком, соединение с формулой (I) или его форму. В конкретном аспекте соединение является формой соединения с формулой (I).

В другом аспекте в настоящем документе предусмотрен способ снижения содержания мутантного НТТ, содержащий этап, на котором человеческую клетку приводят в контакт с соединением с формулой (I) или его формой. В конкретном аспекте в настоящем документе предусмотрен способ снижения содержания мутантного НТТ, содержащий этап, на котором человеческую клетку приводят в контакт с соединением с формулой (I), которое ингибирует транскрипцию мутантного НТТ (мРНК гентингина) из гена Htt. В другом конкретном аспекте в настоящем документе предусмотрен способ снижения содержания НТТ, содержащий этап, на котором человеческую клетку приводят в контакт с соединением с формулой (I), которое ингибирует экспрессию мутантного НТТ, транскрибированного из гена Htt. Человеческая клетка может приводиться в контакт с соединением с формулой (I) или его формой *in vitro* или *in vivo*, например, в животном, не являющемся человеком, или в человеке. В конкретном аспекте человеческая клетка взята у человека или находится в человеке. В другом конкретном аспекте человеческая клетка взята у человека с HD или находится в человеке с HD. В другом конкретном аспекте человеческая клетка взята у человека с HD, вызванной повтором CAG в гене Htt, приводящим к потере экспрессии и/или функции НТТ, или находится в таком человеке. В другом аспекте человеческая клетка взята у человека с HD. В другом аспекте человеческая клетка находится в человеке с HD. В другом аспекте соединение является формой соединения с формулой (I).

В определённых аспектах лечение или облегчение HD соединением с формулой (I) или его формой (в отдельности или в сочетании с дополнительным активным веществом) оказывает терапевтический эффект и/или полезный эффект. В конкретном аспекте лечение HD соединением с формулой (I) или его формой (в отдельности или в сочетании с дополнительным активным веществом) приводит к одному, двум или более из следующих эффектов: (i) снижает или облегчает тяжесть HD; (ii) задерживает начало HD; (iii) сдерживает прогрессирование HD; (iv) снижает потребность в госпитализации субъекта; (v) снижает длительность госпитализации субъекта; (vi) повышает выживаемость субъекта; (vii) повышает качество жизни у субъекта; (viii) снижает число симптомов, ассоциированных с HD; (ix) снижает или облегчает тяжесть симптома(ов), ассоциированного(ых) с HD; (x) снижает длительность симптома, ассоциированного с HD; (xi) предотвращает рецидив симптома, ассоциированного с HD; (xii) сдерживает развитие или начало симптома HD; и/или (xiii) сдерживает прогрессирование симптома, ассоциированного с HD.

МЕТАБОЛИТЫ

В другом аспекте в объём настоящего описания включено применение продуктов метаболизма *in vivo* соединений, описанных в настоящем документе. Такие продукты могут быть результатом, например, окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, эстерификации и тому подобного для вводимого соединения, главным образом, вследствие процессов ферментации. Соответственно, настоящее описание включает в себя применение соединений, производимых процессом приведения соединения, описанного в настоящем документе, в контакт с тканью млекопитающего или с млекопитающим на период времени, достаточный для получения продукта его метаболизма.

Обычно такие продукты идентифицируют путём приготовления меченого радиоизотопом изотополога (например, ^{14}C или ^3H) соединения, описанного в настоящем документе, введения меченого радиоизотопом соединения в обнаружимой дозе (например, более около 0,5 мг/кг) млекопитающему, такому как крыса, мышь, морская свинка, собака, обезьяна или человек, выделения достаточного времени для прохождения обмена веществ (обычно от 30 секунд до около 30 часов), и идентификации процессов метаболического преобразования из мочи, желчи, крови или других биологических образцов. Продукты преобразования легко изолируются, поскольку они являются «маркированными радиоизотопом» за счёт того, что они обогащены изотопом (другие изолируются

посредством использования антител, способных к связыванию эпитопов, сохраняющихся в метаболите). Структуры метаболитов определяют обычным способом, например, путём анализа MS или ЯМР. В общем случае, анализ метаболитов может быть осуществлён тем же способом, что и обычные исследования метаболизма лекарственных средств, хорошо известные специалистам в данной области техники. Продукты преобразования, поскольку в ином случае они не обнаруживаются *in vivo*, полезны в диагностических исследованиях для определения терапевтической дозировки соединений, описанных в настоящем документе, даже если они сами по себе не обладают биологической активностью.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

В соответствии с предполагаемым объемом настоящего описания аспекты настоящего описания включают соединения, которые были идентифицированы и продемонстрированы как полезные для избирательного предотвращения, лечения или облегчения HD, и которые были предложены для применения в качестве одного или более фармацевтических композиций для предотвращения, лечения или облегчения HD.

Аспект настоящего описания включает в себя применение соединения с формулой (I) или его формы в приготовлении фармацевтической композиции для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нем, содержащее введение субъекту эффективного количества соединения с формулой (I) или его формы в смеси с одним или более фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

Аспект настоящего описания включает в себя применение фармацевтической композиции соединения с формулой (I) или его формы в приготовлении набора для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нем, содержащего фармацевтическую композицию соединения с формулой (I) или его формы и инструкции по введению фармацевтической композиции.

В контексте настоящего документа термин «композиция» означает продукт, содержащий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, который получают, непосредственно или опосредованно, из сочетания указанных ингредиентов в указанных количествах.

Фармацевтическая композиция может быть приготовлена для достижения физиологически совместимого уровня pH, в диапазоне pH от около 3 до pH около 11. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция имеет лекарственную форму для

достижения уровня рН от около рН 3 до около рН 7. В других аспектах фармацевтическая композиция имеет лекарственную форму для достижения рН от около рН 5 до около рН 8.

Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к вспомогательному веществу для введения с фармацевтическим действующим веществом, таким как соединения, описанные в настоящем документе. Термин относится к любому фармацевтическому вспомогательному веществу, которое может быть введено без нежелательной токсичности. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть отчасти определены конкретной композицией, подлежащей введению, а также конкретным режимом введения и/или лекарственной формой. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают в себя носители, растворители, стабилизаторы, адъюванты, разбавители и т.п. Соответственно, существует широкое разнообразие подходящих лекарственных форм фармацевтических композиций для непосредственных соединений, описанных в настоящем документе (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences).

Подходящие вспомогательные вещества могут быть молекулами-носителями, которые включают в себя длинные, медленно метаболизируемые макромолекулы, такие как белки, полисахариды, полимолочные кислоты, полигликолевые кислоты, полимерные аминокислоты, аминокислотные сополимеры и неактивные антитела. Другие примерные вспомогательные вещества включают в себя антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота; хелатообразующие средства, такие как ЭДТК; углеводы, такие как декстрин, гидроксилалкилцеллюлоза, гидроксилалкилметилцеллюлоза (например, гидроксипропилметилцеллюлоза, также известная как НРМС), стеариновая кислота; жидкости, такие как масла, вода, физиологический раствор, глицерин и этанол; смачивающие или эмульгирующие вещества; вещества, буферизирующие рН; и тому подобное. Липосомы также включены в определение фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут иметь любую лекарственную форму, подходящую для назначения, описанного в настоящем документе. Подходящие лекарственные формы для перорального введения, включают в себя твёрдые формы, жидкие растворы, эмульсии и суспензии, в то время как подходящие вдыхаемые лекарственные формы для лёгочного введения включают в себя жидкости и

порошки. Альтернативные лекарственные формы включают в себя сиропы, кремы, мази, таблетки и лиофилизированные твёрдые формы, которые могут быть повторно растворены физиологически совместимым растворителем перед введением.

При назначении, например, для перорального применения могут быть приготовлены таблетки, троше, пастилки, водные или масляные растворы, безводные растворы, диспергируемые порошки или гранулы (включая микроизмельчённые частицы или наночастицы), эмульсии, твёрдые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены в соответствии с любым способом изготовления фармацевтических композиций, известным в данной области техники, и такие композиции могут содержать одно или более средств, включая подслащивающие средства, ароматизирующие средства, окрашивающие средства и консервирующие средства для обеспечения приятного на вкус препарата.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, подходящие для применения вместе с таблетками, включают в себя, например, инертные разбавители, такие как целлюлоза, карбонат кальция или натрия, лактоза, фосфат кальция или натрия; средства улучшения распадаемости, такие как кроскармеллоза натрия, поперечно-сшитый повидон, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие средства, такие как повидон, крахмал, желатин или гуммиарабик; и смазывающие средства, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть непокрытыми или могут быть покрыты с помощью известных методик, включая микрокапсуляцию для задержки распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте и обеспечения таким образом длительного действия в течение более долгого периода. Например, может быть использован замедляющий материал, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, отдельно или с воском.

Лекарственные формы для перорального применения также могут быть представлены в виде твёрдых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твёрдым разбавителем, например, с целлюлозой, лактозой, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с безводной или масляной средой, такой как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

В других аспектах фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут иметь лекарственную форму в виде суспензий, содержащих соединение с формулой (I) или его форму в смеси с одним или более фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, подходящими для изготовления суспензии. В других аспектах фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут иметь лекарственную форму в виде диспергируемых порошков и гранул, подходящих для изготовления суспензии путём добавления одного или более вспомогательных веществ.

Вспомогательные вещества, подходящие для использования в связи с суспензиями, включают в себя суспендирующие средства, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь, гуммиарабик, диспергирующие или смачивающие средства, такие как встречающийся в природе фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, стеарат полиоксиэтилена), продукт конденсации этиленоксида с алифатическим спиртом с длинной цепочкой (например, гептадекаэтиленоксцетанол), продукт конденсации этиленоксида с неполным эфиром, производным жирной кислоты и ангидрида гексита (например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат); и загущающие средства, такие как карбомер, пчелиный воск, твёрдый парафин или цетиловый спирт. Также суспензии могут содержать один или более консервантов, таких как уксусная кислота, метиловый и/или n-пропиловый p-гидроксibenзоат; одно или более окрашивающих средств; одно или более ароматизирующих средств; и одно или более подслащивающих средств, таких как сахароза или сахарин.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, также могут быть в форме эмульсий типа «масло в воде». Масляная фаза может представлять собой растительное масло, такое как оливковое масло или арахисовое масло, минеральное масло, такое как жидкий парафин, или их смесь. Подходящие эмульгирующие средства включают в себя смолы натурального происхождения, такие как гуммиарабик и трагакантовая камедь; фосфатиды натурального происхождения, такие как соевый лецитин, эфиры или неполные эфиры, производные жирных кислот; ангидриды гексита, такие как моноолеат сорбитана; и продукты конденсации этих неполных эфиров этиленоксидом, таким как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсия также может содержать подслащивающие и

ароматизирующие средства. Сиропы и эликсиры могут иметь лекарственную форму с подслащивающими средствами, такими как глицерин, сорбит или сахароза. Такие лекарственные формы также могут содержать смягчающее средство, консервант, ароматизирующее или окрашивающее средство.

Кроме того, фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть в форме стерильного инъекционного препарата, такого как стерильная инъекционная водная эмульсия или маслянистая суспензия. Такая эмульсия или суспензия может иметь лекарственную форму, известную в данной области техники, с использованием тех подходящих диспергирующих или смачивающих средств, которые были упомянуты выше. Стерильный инъекционный препарат также может быть стерильным инъекционным раствором или суспензией в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, таком как раствор в 1,2-пропандиоле. Стерильный инъекционный препарат также может быть приготовлен в виде лиофилизированного порошка. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы - вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспензирующей среды могут быть использованы стерильные жирные масла. Для этой цели может быть использовано любое лёгкое жирное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, аналогичным образом при приготовлении инъекционных препаратов могут быть использованы жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть по существу нерастворимыми в воде и ограниченно растворимыми в большинстве фармацевтически приемлемых протонных растворителей и растительных масел, но в общем растворимыми в среднецепочечных жирных кислотах (например, в каприловых и каприновых кислотах) или триглицеридах и в пропиленгликолевых эфирах среднецепочечных жирных кислот. Таким образом, в настоящем описании предусмотрены соединения, которые были модифицированы замещениями или добавлениями химических или биохимических фрагментов, которые делают их более пригодными для введения (например, повышают растворимость, биоактивность, улучшают вкусовые качества, снижают неблагоприятные реакции *и т.п.*), например путём эстерификации, гликозилирования, пегилирования и т.п.

В некоторых аспектах соединение, описанное в настоящем документе, имеет лекарственную форму для перорального введения в композиции на липидной основе,

подходящей для соединений с низкой растворимостью. Лекарственные формы на липидной основе могут в общем повышать биодоступность таких соединений при пероральном введении. Таким образом, фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут содержать эффективное количество соединения с формулой (I) или его формы вместе по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, выбранным из среднецепочечных жирных кислот или их пропиленгликолевых эфиров (например, пропиленгликолевых эфиров жирных кислот, пригодных для употребления, таких как каприловая и каприновая кислоты), и фармацевтически приемлемыми поверхностно-активными веществами, такими как полисорбат 20 или 80 (также называемый Tween® 20 или Tween® 80, соответственно) или гидрогенизированное касторовое масло полиоксил 40.

В других аспектах биодоступность низкостворимых соединений может быть повышена с использованием методик оптимизации размера частиц, включая приготовление наночастиц или наносуспензий путём использования методик, известных специалистам в данной области техники. Формы соединений, присутствующие в таких препаратах, включают в себя аморфные, частично аморфные, частично кристаллические или кристаллические формы.

В альтернативных аспектах фармацевтическая композиция может дополнительно содержать одно или более средств повышения растворимости в воде, таких как циклодекстрин. Неограничивающие примеры циклодекстрина включают в себя гидроксипропиловые, гидроксипропиловые, глюкозиловые, мальтозиловые и мальтотриозиловые производные α -, β - и γ -циклодекстрина, и гидроксипропил- β -циклодекстрин (НРВС). В некоторых аспектах фармацевтическая композиция дополнительно содержит НРВС в диапазоне от около 0,1% до около 20%, от около 1% до около 15%, от около 2,5% до около 10%. Количество используемого средства повышения растворимости может зависеть от количества соединения в композиции.

ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ

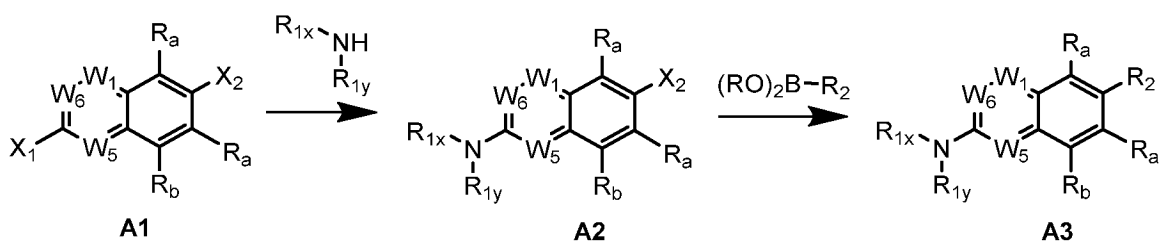
ОБЩИЕ СПОСОБЫ СИНТЕЗА

Как раскрыто в настоящем описании, общие способы получения соединений с формулой (I) или их форм, как описано в настоящем документе, доступны с помощью

стандартной, хорошо известной методологии синтеза. Многие из исходных материалов являются коммерчески доступными, или в случае, когда они недоступны, могут быть получены с применением способов, описанных ниже, с использованием методик, известных специалистам в данной области техники. Схемы синтеза, представленные в настоящем документе, содержат несколько этапов реакции, каждый из которых предназначен для самостоятельного выполнения и может быть проведен совместно или без какого-либо предшествующего или последующего этапа (этапов). Другими словами, рассматривается каждый из отдельных этапов реакции в схемах синтеза, представленных отдельно в настоящем документе.

Схема А:

Соединения с формулой (I), в которых R_1 и R_2 представляют собой моноциклические или бициклические кольцевые системы гетероцикла или гетероарила, могут быть получены как описано на схеме А ниже.

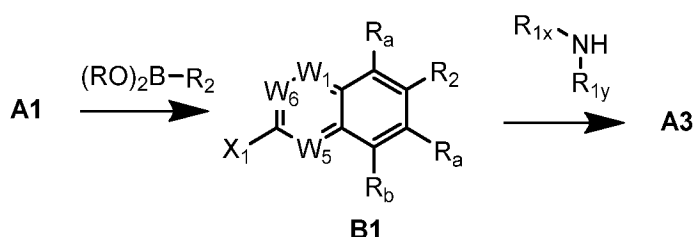


Соединение **A1** (в котором X_1 и X_2 независимо представляют собой бром, хлор и тому подобное) превращают в соединение **A2** посредством нуклеофильного замещения с применением первичного или вторичного амина в присутствии подходящего основания (такого как K_2CO_3 и тому подобное) в подходящем растворителе (таком как ДМФА и тому подобное). В качестве альтернативы, соединение **A1** превращают в соединение **A2** посредством кросс-сочетания с первичным или вторичным амином (т.е., R_1 замещенное основание) в присутствии подходящего катализатора (такого как RuPhos Pd G2 и тому подобное) и основания (такого как *трет*-бутоксид натрия и тому подобное) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и тому подобное). Соединение **A2** превращают в соединение **A3** посредством реакции сочетания Сузуки с арил- или гетероарил-бориновой кислотой (или сложным пинаколовым эфиром бориновой кислоты) (т.е., R_2 замещенной

бориновой кислотой или сложным эфиром) в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и тому подобное) и основания (такого как водный раствор K₂CO₃ и тому подобное) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и тому подобное).

Схема В:

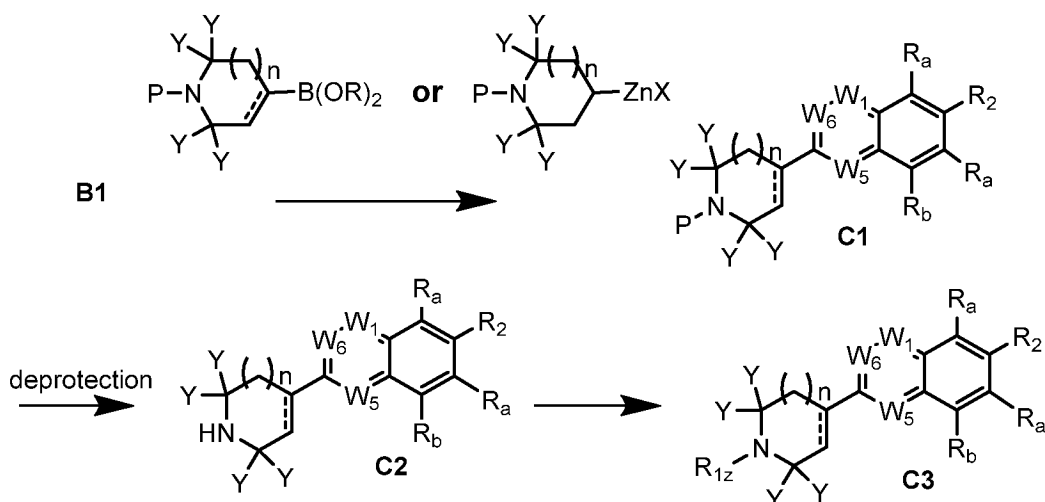
Соединения с формулой (I), в которых R₁ и R₂ представляют собой моноциклические или бициклические кольцевые системы гетероцикла или гетероарила, могут быть получены как описано на схеме В ниже.



В соответствии с условиями, описанными на схеме А, но с переменной порядка проведения этапов 1 и 2, соединение **B1** может быть превращено в соединение **A3**.

Схема С:

Соединения с формулой (I), в которых R₁ и R₂ представляют собой моноциклические или бициклические кольцевые системы гетероцикла или гетероарила, могут быть получены как описано на схеме С ниже.

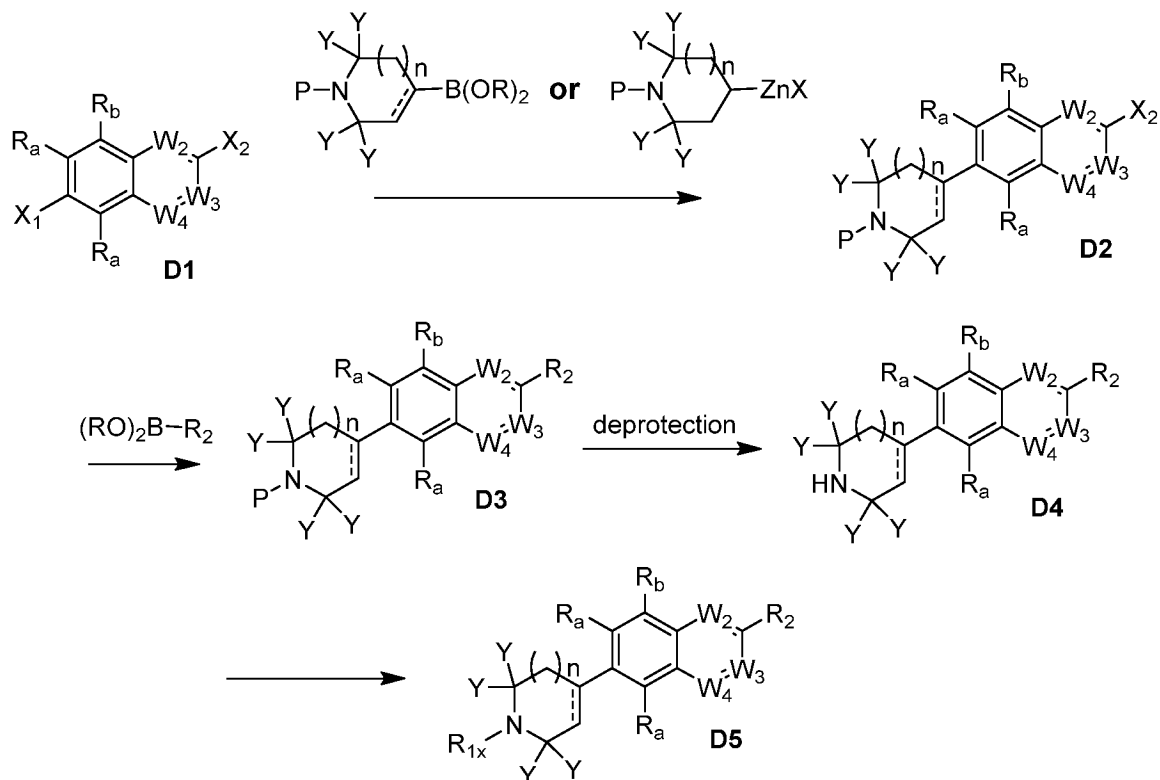


Соединение **B1** (в котором X₁ представляет собой бром, хлор и тому подобное) превращают в соединение **C1** посредством реакции сочетания Сузуки с замещенным при

необходимости и должным образом защищенным аминосодержащим циклоалкиловым/циклоалкениловым пинаколовым сложным эфиром бориновой кислоты (в котором Y представляет собой водород или при необходимости замещенную алкиловую группу, и R представляет собой защитную группу, такую как Boc и тому подобное) (т. е., R₁ защищенным сложным эфиром бориновой кислоты) в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и тому подобное) и основания (такого как водный раствор K₂CO₃ и тому подобное) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и тому подобное). В качестве альтернативы, соединение **B1** превращают в соединение **C1** посредством реакции сочетания Негиши с замещенным при необходимости и должным образом защищенным аминосодержащим циклоалкиловым галидом цинка (i.e., R₁ замещенным галидом цинка) в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и тому подобное) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и тому подобное). После обработки агентом для снятия защиты, подходящим для защитной группы (таким как HCl в диоксане для Boc защитной группы), соединение **C1** превращают в соединение **C2**. Соединение **C2** превращают в соединение **C3** восстановительным аминированием подходящим альдегидом и восстанавливающим агентом (таким как NaBH(OAc)₃ и тому подобное) в подходящем растворителе (таком как 1,2-дихлорэтан и тому подобное). В качестве альтернативы, соединение **C2** превращают в соединение **C3** алкилированием алкилгалидом (таким как 2-йодпропан и тому подобное) в присутствии подходящего основания (такого как K₂CO₃ и тому подобное). В случаях, когда в кольце, содержащем основную аминогруппу, существует ненасыщенность, соединение может быть превращено в полностью насыщенный аналог в атмосфере H₂ в подходящем растворителе (таком как метанол и тому подобное) и в присутствии катализатора (такого как 10 % Pd/C и тому подобное).

Схема D:

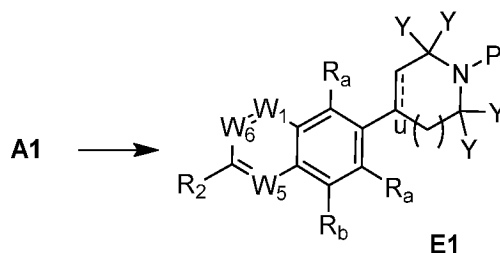
Соединения с формулой (I), в которых R_1 и R_2 представляют собой моноциклические или бициклические кольцевые системы гетероциклила или гетероарила, могут быть получены как описано на схеме D ниже.



Следуя общим условиям, описанным на схеме C, соединение **D1** может быть превращено в соединение **D5**.

Схема E:

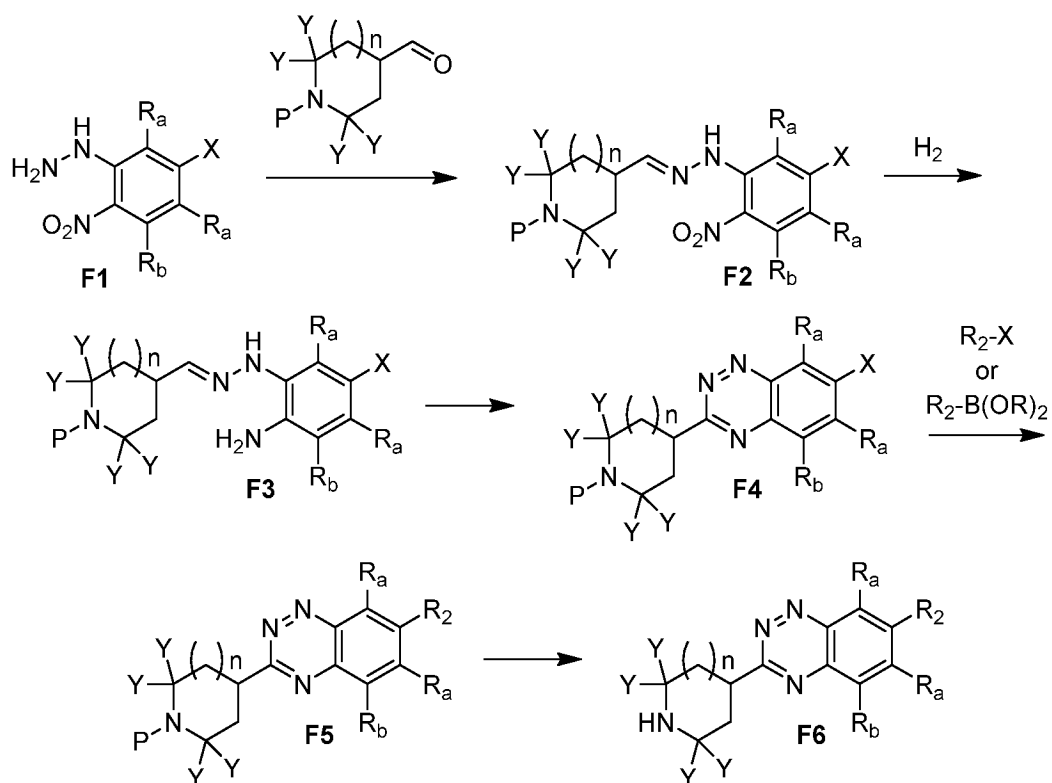
Соединения с формулой (I), в которых R_1 и R_2 представляют собой моноциклические или бициклические кольцевые системы гетероциклила или гетероарила, могут быть получены как описано на схеме E ниже.



Следуя общим условиям, описанным на схеме А и/или схеме С, соединение **A1** может быть превращено в соединение **E1**.

Схема F:

Соединения с формулой (I), в которых R₁ и R₂ представляют собой моноциклические или бициклические кольцевые системы гетероцикла или гетероарила, могут быть получены как описано на схеме F ниже.

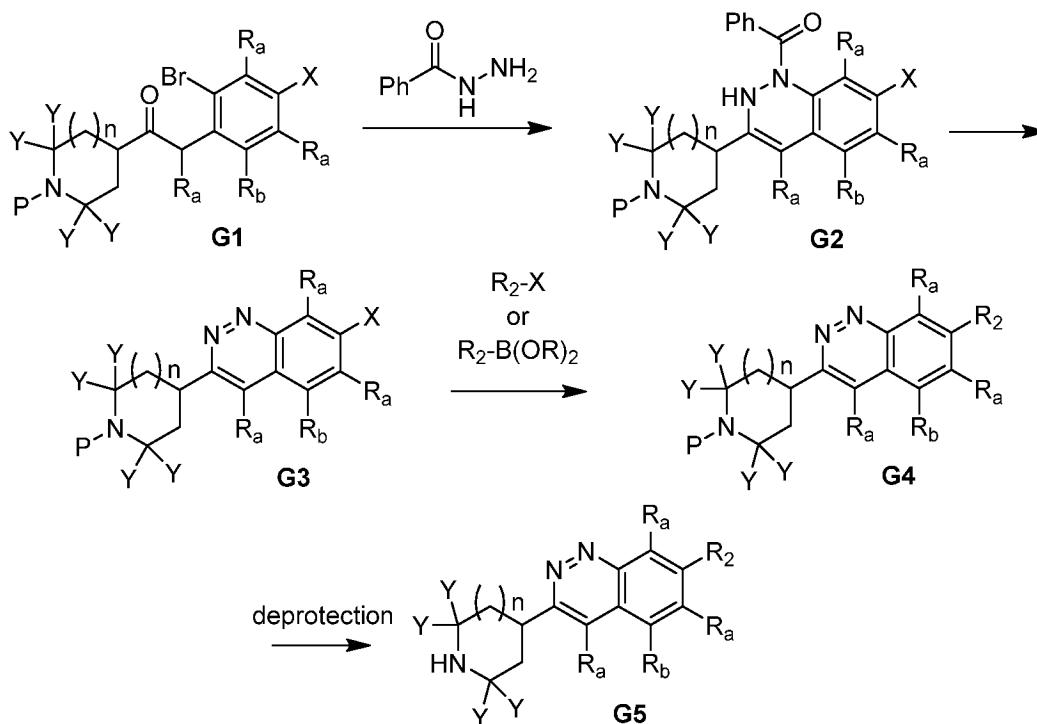


Соединение **F1** (в котором X представляет собой бром, хлор и тому подобное) превращают в соединение **F2** посредством конденсации с замещенным при необходимости *N*-Вос-пиперидин-4-альдегидом (в котором Y представляет собой водород или при необходимости замещенную алкиловую группу, и P представляет собой защитную группу, такую как Вос и тому подобное) в подходящем растворителе (таком как EtOH и тому подобное). Соединение **F2** превращают в соединение **F3** посредством восстановления нитрогруппы с помощью H₂ в присутствии катализатора (такого как PtO₂ и тому подобное) в подходящем растворителе (таком как EtOH и тому подобное). Соединение **F3** превращают в соединение **F4** посредством реакции образования кольца/окисления подходящим

окислителем (таким как DDQ и тому подобное) в подходящем растворителе (таком как CH_3CN и тому подобное). Соединение **F4** превращают в соединение **F5** посредством реакции сочетания Сузуки с арил- или гетероарил-бориновой кислотой (или пинаколовым сложным эфиром бориновой кислоты) (т.е., R_2 замещенной бориновой кислотой или сложным эфиром) в присутствии катализатора (такого как $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ и тому подобное) и основания (такого как водный раствор K_2CO_3 и тому подобное) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и тому подобное). В качестве альтернативы, соединение **F4** превращают в соединение **F5** обработкой пинаколатодибороном и основанием (таким как KOAc и тому подобное) в присутствии катализатора (такого как $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ и тому подобное) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и тому подобное), с последующим добавлением арил- или гетероарилгалида (т.е., R_2 замещенного галида). Соединение **F5** превращают в соединение **F6** посредством обработки в условиях, подходящих для удаления защитной группы (например, TФУ или HCl в диоксане для защитной группы Boc). Дополнительная модификация основной аминогруппы может быть достигнута в соответствии со способами, описанными на схеме С.

Схема G:

Соединения с формулой (I), в которых R_1 и R_2 представляют собой моноциклические или бициклические кольцевые системы гетероциклила или гетероарила, могут быть получены как описано на схеме G ниже.

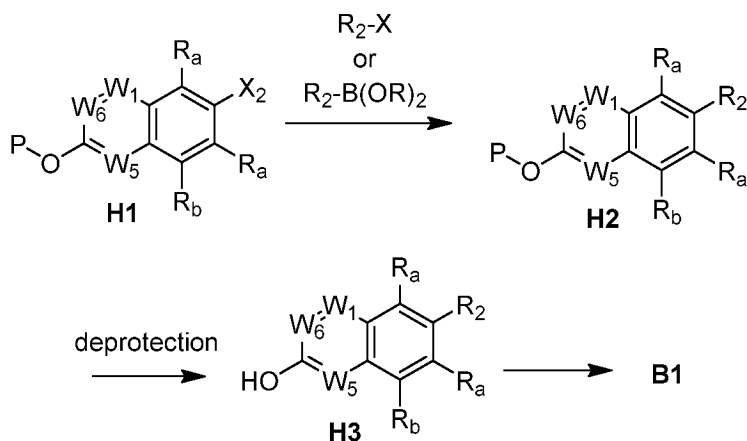


Соединение **G1** (в котором X представляет собой бром, хлор и тому подобное; Y представляет собой водород или при необходимости замещенный алкил; и P представляет собой подходящую защитную группу) превращают в соединение **G2** посредством последовательности конденсации/образования кольца в присутствии катализатора (такого как CuI и тому подобное), лиганда (такого как 1,10-фенантролин и тому подобное) и основания (такого как NaOt-Bu и тому подобное) в подходящем растворителе (таком как ДМФА и тому подобное). Соединение **G2** превращают в соединение **G3** обработкой сильной кислотой (конц. HCl и тому подобное) в присутствии кислорода. Соединение **G3** превращают в соединение **G4** посредством реакции сочетания Сузуки с арил- или гетероарил-бориновой кислотой (или пинаколовым сложным эфиром бориновой кислоты) (т.е., R_2 замещенной бориновой кислотой или сложным эфиром) в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и тому подобное) и основания (такого как водный раствор K₂CO₃ и тому подобное) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и тому подобное). В

качестве альтернативы, соединение **G3** превращают в соединение **G4** обработкой пинаколатадидибороном и основанием (таким как KOAc и тому подобное) в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и тому подобное) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и тому подобное), с последующим добавлением арил- или гетероарилгаллида (т.е., R₂ замещенного галида). Соединение **G4** превращают в соединение **G5** обработкой в условиях, подходящих для удаления защитной группы (например, TФУ или HCl в диоксане для защитной группы Boc). Дополнительная модификация основной аминогруппы может быть достигнута в соответствии со способами, описанными на схеме С.

Схема Н:

Соединения с формулой (I), в которых R₁ и R₂ представляют собой моноциклические или бициклические кольцевые системы гетероциклила или гетероарила, могут быть получены как описано на схеме Н ниже.

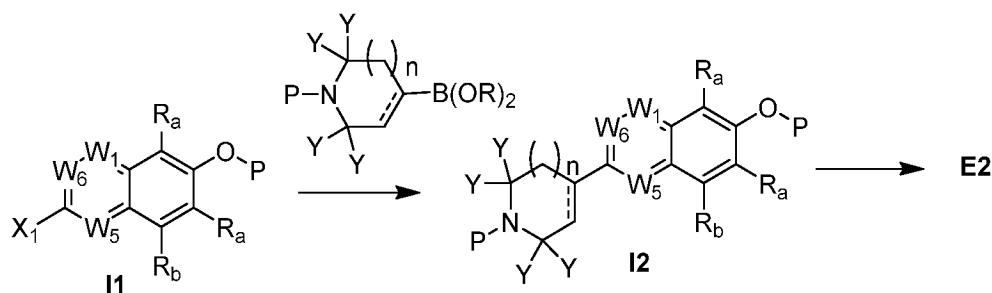


Соединение **H1** (в котором X₂ представляет собой бром, хлор и тому подобное; и P представляет собой защитную группу, такую как *трет*-бутил и тому подобное) превращают в соединение **H2** посредством реакции сочетания Сузуки с арил- или гетероарил-бориновой кислотой или сложным эфиром (т.е., R₂ замещенной бориновой кислотой или сложным эфиром) в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и тому подобное) и основания (такого как водный раствор K₂CO₃ и тому подобное) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и тому подобное). С помощью обработки кислотой (такой как TФУ или HCl в диоксане и тому подобном) соединение **H2** превращают в соединение **H3**. Соединение **H3** превращают в соединение **B1** (в котором X₁ представляет собой трифлат и тому подобное) с

помощью обработки активированным трифлатом (таким как Tf_2O или Tf_2NPh и тому подобное) в присутствии основания (такого как K_2CO_3 или NaH и тому подобное) в подходящем растворителе (таком как ТГФ или ДМФА и тому подобное). В качестве альтернативы, соединение **НЗ** может быть превращено в соединение **В1** (где X_1 представляет собой Cl и тому подобное) обработкой дегидрирующим галогенирующим агентом (таким как $POCl_3$ и тому подобное). Дополнительная модификация основной аминогруппы может быть достигнута в соответствии со способами, описанными на схеме С.

Схема I:

Соединения с формулой (I), в которых R_1 и R_2 представляют собой моноциклические или бициклические кольцевые системы гетероцикла или гетероарила, могут быть получены как описано на схеме I ниже.



Соединение **II** (где X_1 представляет собой бром, хлор и тому подобное; и P представляет собой защитную группу, такую как метил и тому подобное) превращают в соединение **I2** посредством реакции сочетания Сузуки с замещенным при необходимости и должным образом защищенным аминосодержащим циклоалкиловым/циклоалкениловым пинаколовым сложным эфиром боринной кислоты (в котором Y представляет собой водород или при необходимости замещенную алкиловую группу, и P представляет собой защитную группу, такую как Boc и тому подобное) (т.е., R_1 замещенным сложным эфиром боринной кислоты) в присутствии катализатора (такого как $Pd(dppf)Cl_2$ и тому подобное) и основания (такого как водный раствор K_2CO_3 и тому подобное) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и тому подобное). Соединение **I2** превращают в соединение **E2** (в котором X_2 представляет собой трифлат и тому подобное) обработкой активированным трифлатом (таким как Tf_2O или Tf_2NPh и тому подобное) в присутствии основания (такого как K_2CO_3 или NaH и тому подобное) в подходящем растворителе (таком как ТГФ или

ДМФА и тому подобное). Дополнительная модификация основной аминогруппы может быть достигнута в соответствии со способами, описанными на схеме С.

КОНКРЕТНЫЕ ПРИМЕРЫ СИНТЕЗА

Для более подробного описания и облегчения понимания предложены следующие неограничивающие примеры, чтобы более полно проиллюстрировать объем соединений, описанных в настоящем документе, и их не следует толковать как конкретным образом ограничивающие их объем. Считается, что такие варианты соединений, описанных в настоящем документе, которые могут быть известны в настоящее время или разработаны позднее, что может быть установлено специалистом в данной области, входят в объем соединений, описанных в настоящем документе и заявленных далее. Эти примеры иллюстрируют получение определенных соединений. Специалистам в данной области техники будет понятно, что методы, описанные в этих примерах, представляют собой методы, описанные специалистами в данной области техники, которые хорошо работают в синтетической практике, и, как таковые, представляют собой предпочтительные способы их осуществления. Однако следует понимать, что специалистам в данной области техники в свете настоящего описания должно быть понятно, что в конкретных раскрытых способах может быть сделано множество изменений, и все же получен подобный или аналогичный результат без отклонения от сущности и объема настоящего описания.

За исключением следующих примеров воплощенных соединений, если не указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов, условия реакции, экспериментальные данные и т. д., используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать как изменяемые термином «около». Соответственно, все такие числа представляют приближения, которые могут варьироваться в зависимости от желаемых свойств, которые должны быть получены с помощью реакции или в результате переменных экспериментальных условий. Следовательно, в пределах ожидаемого диапазона воспроизводимости эксперимента термин «приблизительно» в контексте полученных данных относится к диапазону данных при условии, что он может варьироваться в соответствии со стандартным отклонением от среднего значения. Кроме того, для предоставленных результатов экспериментов конечные данные могут быть округлены в большую или меньшую сторону для последовательного представления данных, без потери

значимых цифр. По крайней мере, а не в качестве попытки ограничить применение основных принципов эквивалентов к объему формулы изобретения, каждый числовой параметр должен быть истолкован в свете количества значащих цифр и методов округления, используемых специалистами в данной области техники.

Хотя числовые диапазоны и параметры, излагающие широкий объем настоящего описания, являются приблизительными, числовые значения, изложенные в примерах, описанных ниже, сообщаются с максимально возможной точностью. Однако любое числовое значение по своей природе содержит определенные ошибки, неизбежно возникающие из-за стандартного отклонения, обнаруженного в соответствующих экспериментальных измерениях.

ПРИМЕРЫ СОЕДИНЕНИЙ

Выше и на протяжении настоящего описания следующие аббревиатуры, если не указано иное, следует понимать как имеющие следующие значения:

Сокращение	Значение
Δ	нагревание (химия) или удаление (биология)
AcOH или HOAc	уксусная кислота
Ac ₂ O	уксусный ангидрид
Ag ₂ SO ₄	сульфат серебра
Ar	аргон
ACN или CH ₃ CN	ацетонитрил
атм	атмосфера(ы)
B ₂ pin ₂	бис(пинаколато)диборон
Boc	трет-бутокси-карбонил
Boc ₂ O	ди-трет-бутил дикарбонат
Br ₂	бром
nBuLi	<i>n</i> -бутил литий
iBuNO	изобутил нитрит
BuOH	<i>n</i> -бутанол
Bu ₃ SnCl	Трибутилхлорстаннан или хлорид трибутилолова
°C	градусы по Цельсию
Целит [®] или Целит	диатомит

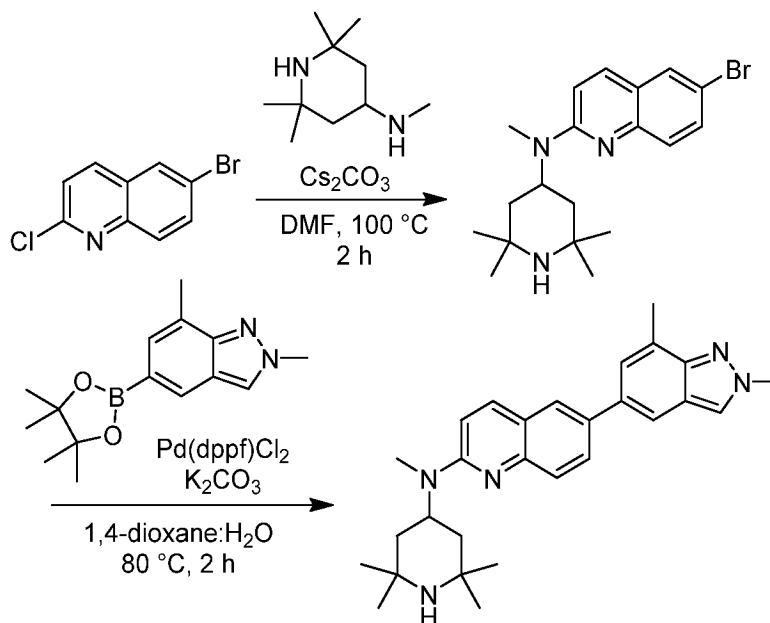
Сокращение	Значение
CO_2Cl_2	оксалил хлорид
Cs_2CO_3	карбонат цезия
CuI	йодид меди (I)
д/ч/час/часы/мин/с	дни(д)/часы(ч, час или часы)/минута(мин)/секунда(ы)
DCM или CH_2Cl_2	дихлорметан
DDQ	2,3-дихлор-5,6-дициано- <i>p</i> -бензохинон
DI EA или DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMA	диметилацетамид
DMAP	4-(диметиламино)пиридин или N,N-диметилпиридин-4-амин
ДМФА	диметилформаид
DMCO	диметилсульфоксид
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
Et_2O	диэтиловый эфир
$\text{Fe}(\text{acac})_3$	ацетилацетонат железа (III)
H_2	водород
HCl	хлороводородная кислота
HI	йодоводородная кислота
H_2SO_4	серная кислота
K_2CO_3	карбонат калия
KOAc	ацетат калия
KOtBu	<i>t</i> -бутоксид калия
KOH	гидроксид калия
$\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	калия осмат(VI) дигидрат
ЛАН или LiAlH_4	Гидрид лития алюминия
Реагент Лавессона	2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфид
LC/MS, LCMS или LC-MS	жидкостная хроматомасс-спектрометрия
LiOH	гидроксид лития
MeOH	метанол
MeSO_3H	метансульфоная кислота

Сокращение	Значение
MgSO ₄	сульфат магния
MnO ₂	диоксид марганца
MS	масс-спектроскопия
MsCl	метансульфонил хлорид
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
NEt ₃	триэтиламин
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NH ₄ OAc	ацетат аммония
NaBH ₄	борогидрид натрия
NaBH(OAc) ₃	триацетоксиборогидрид натрия
NaH	гидрид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
NaHMDS	бис(триметилсилил)амид натрия или гексаметилдисилазид натрия
NaH	гидрид натрия
NaOH	гидроксид натрия
NaOMe	метоксид натрия
NaNO ₂	нитрит натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
N ₂	азот
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NMO	4-метилморфолин <i>N</i> -оксид
NMP	метилпирролидон
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
NOBF ₄	тетрафторборат нитрозония или нитрозил тетрафторборат
Pb(OAc) ₄	ацетат свинца(IV) или тетраацетат свинца
Pd	палладий
Pd/C	палладий на угле
Pd(dppf)Cl ₂ или Pd(dppf)Cl ₂ -CH ₂ Cl ₂	комплекс [1,1'- бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном
PNBu ₃ BF ₄ или tBu ₃ PNBF ₄	три-трет-бутилфосфония тетрафторборат

Сокращение	Значение
PhCH ₃	толуол
PhI	йодбензол
PhI(OTfU) ₂	[бис(трифторацетокси)йод]бензол
PhMe	толуол
Ph-N(Tf) ₂ или PhN(Tf) ₂	N-фенил трифлиimid, также называемый как N-фенил-бис(трифторметансульфонимид)
POBr ₃	фосфорил бромид или оксидбромид фосфора(V)
P ₂ O ₅	пентоксид фосфора или оксид фосфора (V)
POCl ₃	фосфорил хлорид или оксихлорид фосфора (V)
PhMe	толуол
Psi	давление в фунтах на квадратный дюйм
Pt ₂ O	оксид платины (IV)
Rt или rt	комнатная температура
SEMCl	2-(триметилсилил)этоксиметил хлорид
SnCl ₂	хлорид олова (II) или хлорид олова
SOCl ₂	тионил хлорид
S-Phos, SPhos или Sphos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил
SPhos Pd G2	хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил) палладий(II)
TBAF	фторид тетрабутиламмония
TBSCl	трет-бутилдиметилсилил хлорид
TEA, Et ₃ N или NEt ₃	триэтиламин
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
TIPS	триизопропилсилан
TLC	тонкослойная хроматография
TMEDA	тетраметилэтилендиамин
TMS	триметилсилил
TMSCCH	триметилсилилацетилене
t-Bu	трет-бутил
Zn(CN) ₂	цианид цинка
ZnMe ₂	диметил цинк

Пример 1

Получение соединения 11



Этап А: 6-Бром-2-хлор-хинолин (121 мг, 0,5 ммоль) объединяли с *N*,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-амином (170 мг, 0,95 ммоль) и Cs₂CO₃ (325 мг, 1,0 ммоль) в ДМФА (2 мл), и смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-5% MeOH в CH₂Cl₂ с получением 6-бром-*N*-метил-*N*-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)хинолин-2-амина (480 мг, 65%). MS *m/z* 375,9, 377,9 [M+H]⁺.

Этап В: 6-Бром-*N*-метил-*N*-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)хинолин-2-амин (40 мг, 0,11 ммоль), 2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2*H*-индазол (51 мг, 0,15 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (8 мг, 0,01 ммоль) объединяли с водным раствором 1 М K₂CO₃ (0,5 мл, 0,5 ммоль) и 1,4-диоксаном (1 мл). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-10% MeOH (2 н. NH₃) в CH₂Cl₂ с получением 6-(2,7-

диметил-2*H*-индазол-5-ил)-*N*-метил-*N*-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)хинолин-2-амина (40 мг, 85%) в форме почти белого твердого вещества.

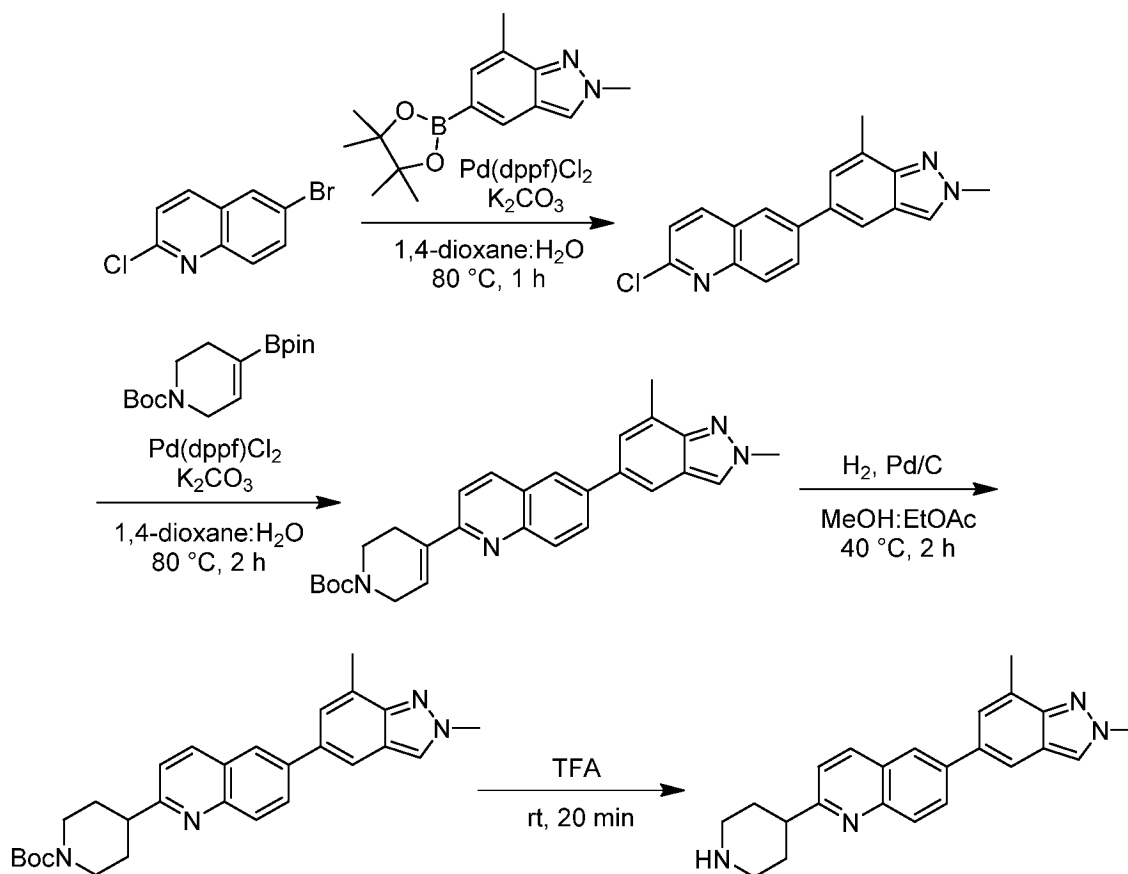
MS *m/z* 442,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆) δ: 8,35 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 9,4 Гц, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,89 (dd, *J* = 9,0, 1,5 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 5,24 (br, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,69-1,01 (m, 16 H).

Используя методику, описанную для примера 1 выше, дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, были получены путем замены подходящей бориновой кислоты на этапе В, подходящих реагентов и условий реакции, с получением соединений, таких как выбранные из:

Соед.	Данные
12	MS <i>m/z</i> 428,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMCO- <i>d</i> ₆) δ: 8,39 (s, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 9,4 Гц, 1H), 8,00 – 8,05 (m, 2H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 9,0, 1,5 Гц, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 2H), 7,59 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 5,24 (br, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 1,69-1,01 (m, 16 H).

Пример 2

Получение соединения 15



Этап А: 6-Бром-2-хлор-хинолин (242 мг, 1,0 ммоль) объединяли комплексом с 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида дихлорметана (45 мг, 0,05 ммоль), 2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазолом (350 мг, 1,0 ммоль), 1,4-диоксаном (5 мл) и водным раствором 1 М K_2CO_3 (2,5 мл, 2,5 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 1 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H_2O . Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 10-100% EtOAc в гексане с получением 2-хлор-6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)хинолина (150 мг, 49%). MS m/z 308,0, 310,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап В: 2-Хлор-6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)хинолин (135 мг, 0,30 ммоль) объединяли с пинаколовым сложным эфиром N-Бос-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-бориновой кислоты (193 мг, 0,61 ммоль), комплексом 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-

палладий(II)дихлорида дихлорметана (40 мг, 0,05 ммоль), 1,4-диоксаном (2,5 мл) и водным раствором 1 М К₂СО₃ (1,2 мл, 1,2 ммоль). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 ч. Смесь разделяли между EtOAc и Н₂О. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-10% MeOH в EtOAc с получением *трет*-бутил 4-[6-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-2-хинолил]-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (135 мг, 61%). MS *m/z* 455,1 [M+H]⁺.

Этап С: *трет*-Бутил 4-[6-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-2-хинолил]-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (35 мг, 0,08 ммоль) объединяли с 10% Pd/C (10 мг) в MeOH (3 мл). Смесь перемешивали в атмосфере Н₂ (1 атм) в течение 18 ч. Смесь фильтровали через целит®. Фильтрат концентрировали с получением *трет*-бутил 4-[6-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-2-хинолил]пиперидин-1-карбоксилата (35 мг, 99%). MS *m/z* 457,2 [M+H]⁺.

Этап D: *трет*-Бутил 4-[6-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-2-хинолил]пиперидин-1-карбоксилат из этапа С (35 мг, 0,077 ммоль) объединяли с ТФУ (1 мл). Раствор оставляли на 20 мин перед удалением летучих веществ с помощью потока N₂. Остаток разделяли между EtOAc и водным раствором 1 М К₂СО₃. Органический слой собирали и концентрировали с получением 6-(2,7-диметил-2*H*-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)хинолина (25 мг, 91%).

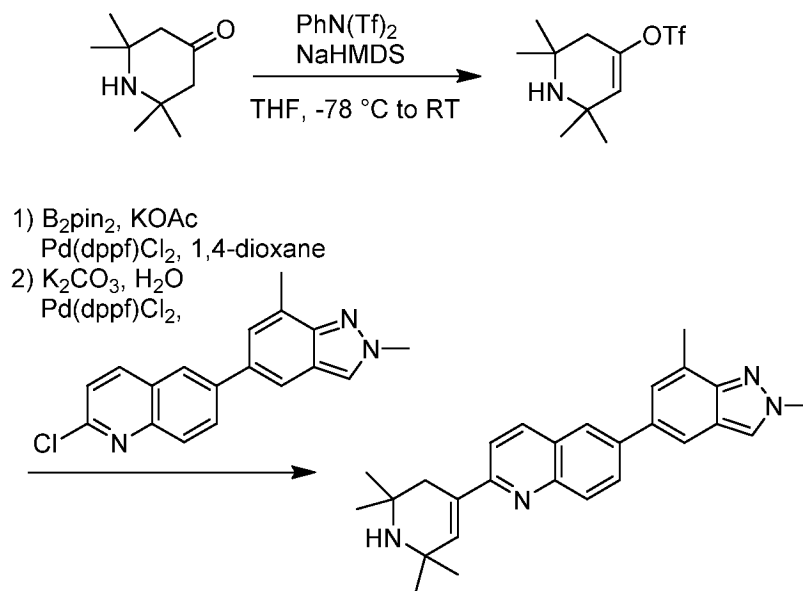
MS *m/z* 357,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ: 8,40 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,09 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,93 - 7,97 (m, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,05 - 3,11 (m, 2H), 2,92 - 2,99 (m, 1H), 2,61 - 2,68 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,81 - 1,88 (m, 2H), 1,69 - 1,79 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.

Используя методику, описанную выше для примера 2, дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, были получены путем замены подходящего исходного материала, подходящих реагентов и условий реакции, с получением соединений, таких как выбранные из:

Соед.	Данные
3	MS <i>m/z</i> 343,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 9,29 (br s, 1H), 9,19 (br s, 1H), 8,81 (br s, 1H), 8,47 - 8,52 (m, 2H), 8,33 - 8,40 (m, 2H), 8,21 (m, 1H), 7,73 - 7,80 (m, 3H), 4,22 (s, 3H), 3,54 (br s, 1H), 3,41 - 3,48 (m, 2H), 3,02 - 3,12 (m, 2H), 2,14 - 2,25 (m, 4H).

Пример 3

Получение соединения 13



Этап А: 2,2,6,6-Тетраметилпиперидин-4-он (3,1 г, 20 ммоль) растворяли в ТГФ (100 мл) и охлаждали до $-78\text{ }^\circ\text{C}$. NaHMDS (21 мл, 21 ммоль, 1,0 М в ТГФ) добавляли к раствору. Смесь перемешивали в течение 15 мин при $-78\text{ }^\circ\text{C}$. *N,N*-бис(трифторметилсульфонил)анилин (7,8 г, 22 ммоль) добавляли к смеси в форме твердого вещества. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры перед гашением насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Смесь разделяли между EtOAc и H_2O . Органический слой промывали водным раствором 2 М КОН, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил трифторметансульфоната (6,0 г, 100%).

^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 10,28 (br s, 1H), 6,13 (s, 1H), 2,85 (br s, 2H), 1,76 (s, 6H), 1,68 (s, 6H).

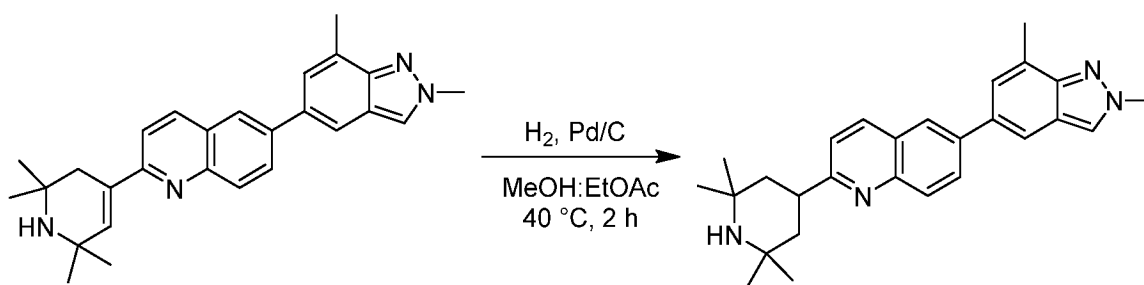
Этап В: (2,2,6,6-Тетраметил-1,3-дигидропиперидин-4-ил) трифторметансульфонат (100 мг, 0,35 ммоль) объединяли с бис(пинаколато)дихлорбораном (125 мг, 0,50 ммоль), ацетатом калия (100 мг, 1,0 ммоль), комплексом 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида дихлорметана (12 мг, 0,015 ммоль) и 1,4-диоксаном (2,4 мл). Смесь перемешивали при $90\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли водный раствор 1 М K_2CO_3 (1 мл, 1 ммоль), 2-хлор-6-(2,7-диметилиндазол-5-ил)хинолин (100 мг, 0,30 ммоль, полученный согласно примеру 2, этап А) и комплекс 1,1'-

бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида дихлорметана (12 мг, 0,015 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-10% MeOH (2 н. NH₃) в CH₂Cl₂ с получением 6-(2,7-диметил-2*H*-индазол-5-ил)-2-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)хинолина (90 мг, 46%).

MS *m/z* 411,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆) δ: 8,41 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,10 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Гц, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,93 - 7,97 (m, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,54 (t, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,78 - 6,82 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 1,49 (s, 1H), 1,26 (s, 6H), 1,17 (s, 6H).

Пример 4

Получение соединения 14

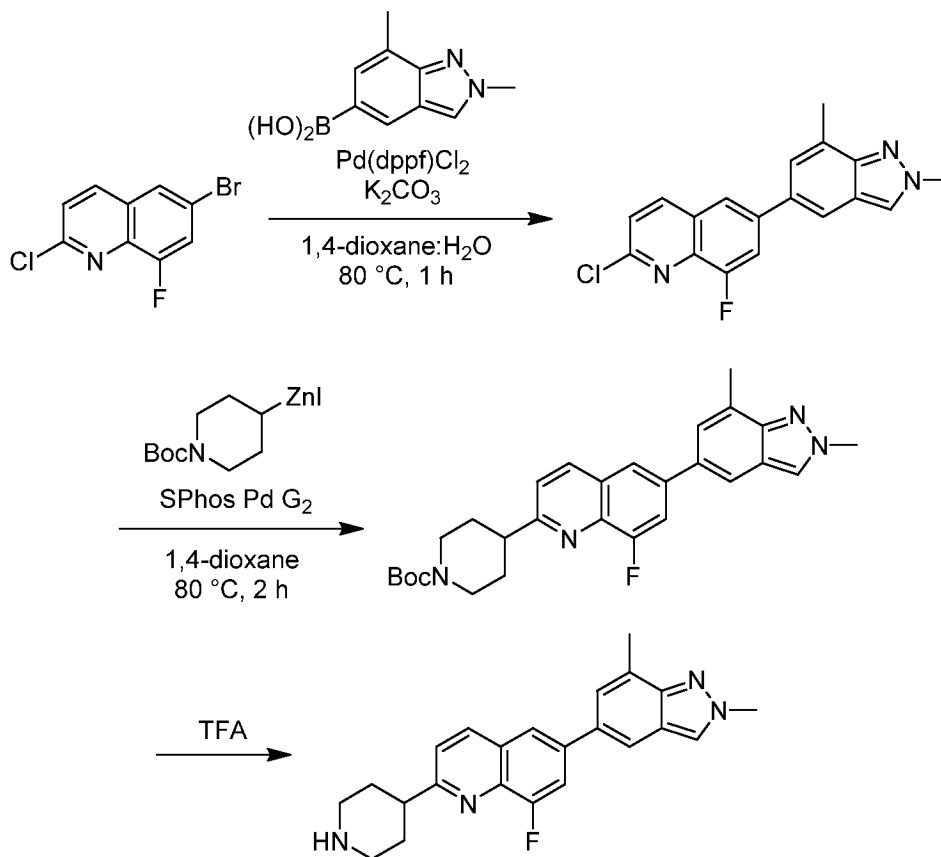


6-(2,7-Диметилиндазол-5-ил)-2-(2,2,6,6-тетраметил-1,3-дигидропиридин-4-ил)хинолин (20 мг, 0,05 ммоль) объединяли с 10 % Pd/C (10 мг) в MeOH (2 мл). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (1 атм) при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением 6-(2,7-диметил-2*H*-индазол-5-ил)-2-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)хинолина (20 мг, 99%).

MS *m/z* 413,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆) δ: 8,40 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,09 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Гц, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,93 - 7,95 (m, 1H), 7,49 - 7,53 (m, 2H), 4,21 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,73 - 1,79 (m, 2H), 1,47 - 1,55 (m, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,11 (s, 6H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.

Пример 5

Получение соединения 20



Этап А: 6-Бром-2-хлор-8-фтор-хинолин (52 мг, 0,2 ммоль) объединяли с комплексом 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида дихлорметана (8 мг, 0,01 ммоль), 2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазолом (54 мг, 0,2 ммоль), 1,4-диоксаном (1 мл) и водным раствором 1 М К₂СО₃ (0,5 мл, 0,5 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч. Смесь разделяли между EtOAc и Н₂О. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 10-100% EtOAc в гексане с получением 2-хлор-6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-8-фторхинолина (25 мг, 38%). MS *m/z* 326,2, 328,2 [M+H]⁺.

Этап В: Порошок цинка (5 г, 76 ммоль) суспендировали в *N,N*-диметилацетамиде (10 мл) в атмосфере аргона. Смесь 1,2-дибромэтана (520 мкл, 6,02 ммоль) и хлортриметилсилана (730 мкл, 5,74 ммоль) по каплям добавляли в течение 10 мин. В ходе добавления внутренняя

температура возросла до 50 °С. Обеспечивали остывание реакционной смеси до комнатной температуры. По каплям добавляли раствор *трет*-бутил 4-йодпиперидин-1-карбоксилата (16,5 г, 53,0 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (26 мл) в течение 20 мин. Реакционную смесь фильтровали через Celite в фильтре Шленка с получением приблизительно 50 мл ~1М раствора (1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)-йод-цинка. 2-Хлор-6-(2,7-диметил-2*H*-индазол-5-ил)-8-фторхинолин (25 мг, 0,077 ммоль) объединяли с раствором 1-трет-бутоксикарбонилпиперидин-4-илцинка йодида (0,25 мл, 0,25 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) (4 мг, 0,005 ммоль) и 1,4-диоксана (1 мл). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-10% MeOH в EtOAc с получением *трет*-бутил 4-[6-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-8-фтор-2-хинолил]пиперидин-1-карбоксилата (30 мг, 82%). MS *m/z* 475,4 [M+H]⁺.

Этап С: *трет*-Бутил 4-[6-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-8-фтор-2-хинолил]пиперидин-1-карбоксилат (30 мг, 0,06 ммоль) объединяли с ТФУ (1 мл). Через 10 мин летучие вещества удаляли. Смесь разделяли между CH₂Cl₂ и водным раствором 1 М К₂СО₃. Органические слои загружали на силикагель, элюировали посредством 0-10% MeOH (2 н. NH₃) в CH₂Cl₂ с получением 6-(2,7-диметил-2*H*-индазол-5-ил)-8-фтор-2-(пиперидин-4-ил)хинолина (20 мг, 85%).

MS *m/z* 375,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (ацетон-*d*₆) δ: 8,22 (dd, *J* = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,79 - 7,81 (m, 1H), 7,70 (dd, *J* = 12,5, 2,0 Гц, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,36 - 7,40 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,99 - 3,06 (m, 2H), 2,87 - 2,93 (m, 1H), 2,58 - 2,65 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,67 - 1,81 (m, 4H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.

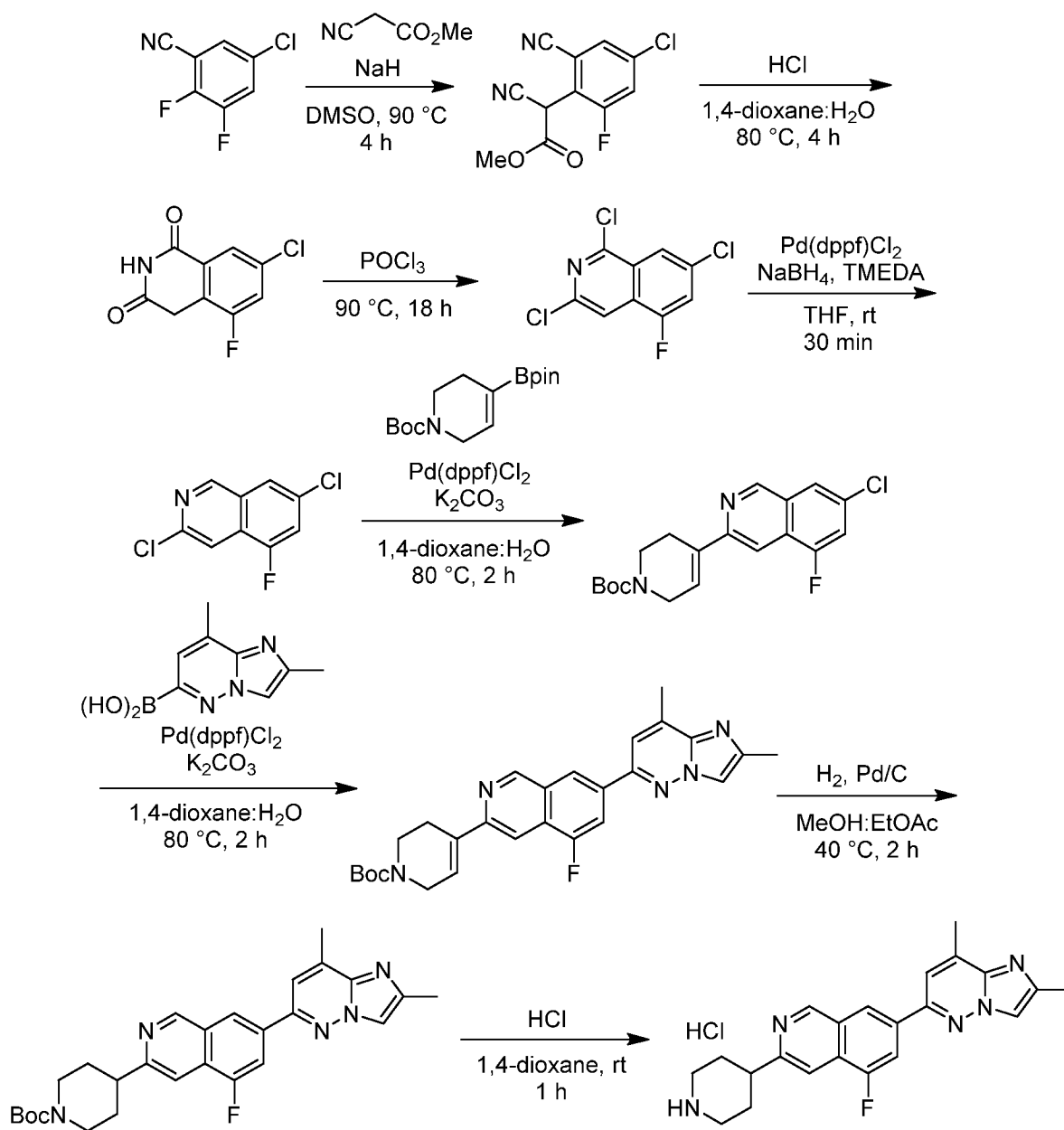
Используя методику, описанную выше для примера 5, дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, были получены путем замены указанного исходного

материала на этапе А, подходящих реагентов и условий реакции, с получением соединений, таких как выбранные из:

Соед.	Исходный материал и данные
23	<p>Исходный материал: 6-бром-2-хлорхиназолин</p> <p>MS m/z 358,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 9,59 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,98 - 8,02 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,29 - 3,35 (m, 2H), 2,86 - 2,94 (m, 1H), 3,01 - 3,09 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,90 - 1,96 (m, 2H), 1,75 - 1,84 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.</p>
30	<p>Исходный материал: 7-бром-3-хлоризохинолин</p> <p>MS m/z 357,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 9,32 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,96 - 7,97 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,54 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,09 - 3,15 (m, 2H), 2,86 - 2,94 (m, 1H), 2,66 - 2,74 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,87 - 1,93 (m, 2H), 1,69 - 1,78 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.</p>

Пример 6

Получение соединения 72



Этап А: Метил цианоацетат (5,71 г, 57,6 ммоль) добавляли к смеси ДМСО (30 мл) и NaH (60 масс. %) в минеральном масле (2,3 г, 57,6 ммоль) при $0\text{ }^\circ\text{C}$. Смесь перемешивали при $0\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 15 мин. 5-Хлор-2,3-дифтор-бензонитрил (5,0 г, 28,8 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавляли к смеси. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, и затем нагревали до $90\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и

разбавляли H₂O (200 мл), солевым раствором (100 мл) и EtOAc (200 мл). Формировался осадок, и его собирали с помощью вакуумной фильтрации. Твердое вещество промывали H₂O и сушили с получением метил 2-(4-хлор-2-циано-6-фтор-фенил)-2-циано-ацетата (6 г, 82%) в форме коричневатого порошка. MS *m/z* 251,1, 253,1 [M-H]:

Этап В: Метил 2-(4-хлор-2-циано-6-фтор-фенил)-2-циано-ацетат (5,5 г, 22 ммоль) объединяли с концентрированным водным раствором HCl (40 мл) и 1,4-диоксаном (20 мл). Смесь нагревали при 80 °С в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Твердое вещество промывали H₂O и CH₃CN, и затем сушили с получением 7-хлор-5-фтор-4*H*-изохинолин-1,3-диона (3,0 г, 65%) в форме почти белого твердого вещества. MS *m/z* 214,1, 216,1 [M+H]⁺.

Этап С: 7-Хлор-5-фтор-4*H*-изохинолин-1,3-дион (3,0 г, 14,0 ммоль) объединяли с POCl₃ (20 мл, 212 ммоль). Смесь нагревали при 110 °С в течение 2 ч, и затем при 90 °С в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем выливали на лед при интенсивном перемешивании. Твердый материал собирали вакуумной фильтрацией, сушили и хроматографировали на силикагеле, элюировали посредством CH₂Cl₂ с получением 1,3,7-трихлор-5-фтор-изохинолина (1,3 г, 37%) в форме белого порошка. MS *m/z* 250,2, 252,2, 254,2 [M+H]⁺.

Этап D: 1,3,7-Трихлор-5-фтор-изохинолин (1,3 г, 5,2 ммоль) объединяли с комплексом [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (210 мг, 0,26 ммоль, TMEDA (0,77 мл, 5,2 ммоль и ТГФ (20 мл). К смеси добавляли борогидрид натрия (378 мг, 10 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, и затем разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-10% EtOAc в CH₂Cl₂ с получением 3,7-дихлор-5-фтор-изохинолина (870 мг, 78%) в форме белого твердого вещества.

MS *m/z* 216,2, 218,2, 220,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (ацетон-*d*₆) δ: 9,26 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,72 (dd, *J* = 9,8, 1,9 Гц, 1H).

Этап E: 3,7-Дихлор-5-фтор-изохинолин (432 мг, 2,0 ммоль) объединяли с пинаколовым сложным эфиром *N*-Вос-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-бороиновой кислоты (610 мг, 2,4 ммоль), комплексом 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида

дихлорметана (50 мг, 0,06 ммоль), 1,4-диоксана (6 мл) и водным раствором 1 М K_2CO_3 (4 мл, 4 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H_2O . Органический слой концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-30% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил 4-(7-хлор-5-фтор-3-изохинолил)-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (370 мг, 51%) в форме почти белого твердого вещества. MS m/z 362,2, 364,2 $[M+H]^+$.

Этап F: 6-Хлор-2,8-диметил-имидазо[1,2-*b*]пиридазина гидрохлорид (62 мг, 0,28 ммоль, полученный согласно методике из примера 11) объединяли с KOAc (83 мг, 0,85 ммоль), комплексом 1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен-палладий(II)дихлорида дихлорметана (23 мг, 0,03 ммоль), бис(пинаколато)дибороном (91 мг, 0,36 ммоль) и 1,4-диоксаном (1,5 мл). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 100 °С в течение 2 ч. К смеси добавляли 1 М K_2CO_3 (водн.) (0,75 мл, 0,75 ммоль), с последующим добавлением комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида дихлорметана (11 мг, 0,014 ммоль) и *трет*-бутил 4-(7-хлор-5-фтор-3-изохинолил)-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (100 мг, 0,28 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 в течение 1 ч при 80 °С. Смесь разделяли между EtOAc и H_2O . Органический слой концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 10-100% EtOAc в CH_2Cl_2 , затем 5% MeOH в EtOAc с получением *трет*-бутил 4-[7-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фтор-3-изохинолил]-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (90 мг, 69%) в форме белого твердого вещества. MS m/z 474,5 $[M+H]^+$.

Этап G: *трет*-Бутил 4-[7-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фтор-3-изохинолил]-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (90 мг, 0,19 ммоль) объединяли с 10% Pd/C (20 мг) в MeOH (3 мл). Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (1 атм) в течение 2 ч при 40 °С. Смесь фильтровали через шприцевой фильтр. Фильтрат концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 40-100% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил 4-[7-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фтор-3-изохинолил]пиперидин-1-карбоксилата (52 мг, 57%) в форме почти белого твердого вещества. MS m/z 476,3 $[M+H]^+$.

Этап H: *трет*-Бутил 4-[7-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фтор-3-изохинолил]пиперидин-1-карбоксилат (52 мг, 0,11 ммоль) объединяли с 4 н. HCl в 1,4-

диоксане (2 мл, 8 ммоль). Смесь перемешивали и обрабатывали ультразвуком при комнатной температуре. Через 1 ч летучие вещества удаляли. Остаток суспендировали в CH₃CN, обрабатывали ультразвуком и фильтровали. Твердые вещества сушили с получением 7-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-5-фтор-3-(4-пиперидил)изохинолина гидрохлорида (36 мг, 46%) в форме желтого твердого вещества.

MS *m/z* 376,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆) δ: 9,58 (s, 1H), 9,14 - 9,22 (br, 1H), 8,96 - 9,05 (br, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,48 - 8,53 (m, 2H), 8,34 (dd, *J* = 11,6, 1,5 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 3,39 - 3,45 (m, 2H), 3,25 - 3,31 (m, 1H), 3,02 - 3,12 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,07 - 2,17 (m, 4H).

Используя методику, описанную выше для примера 6, дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, получали заменой подходящей бороиновой кислоты на этапе F, подходящих реагентов и условий реакции, с получением соединений, таких как выбранные из:

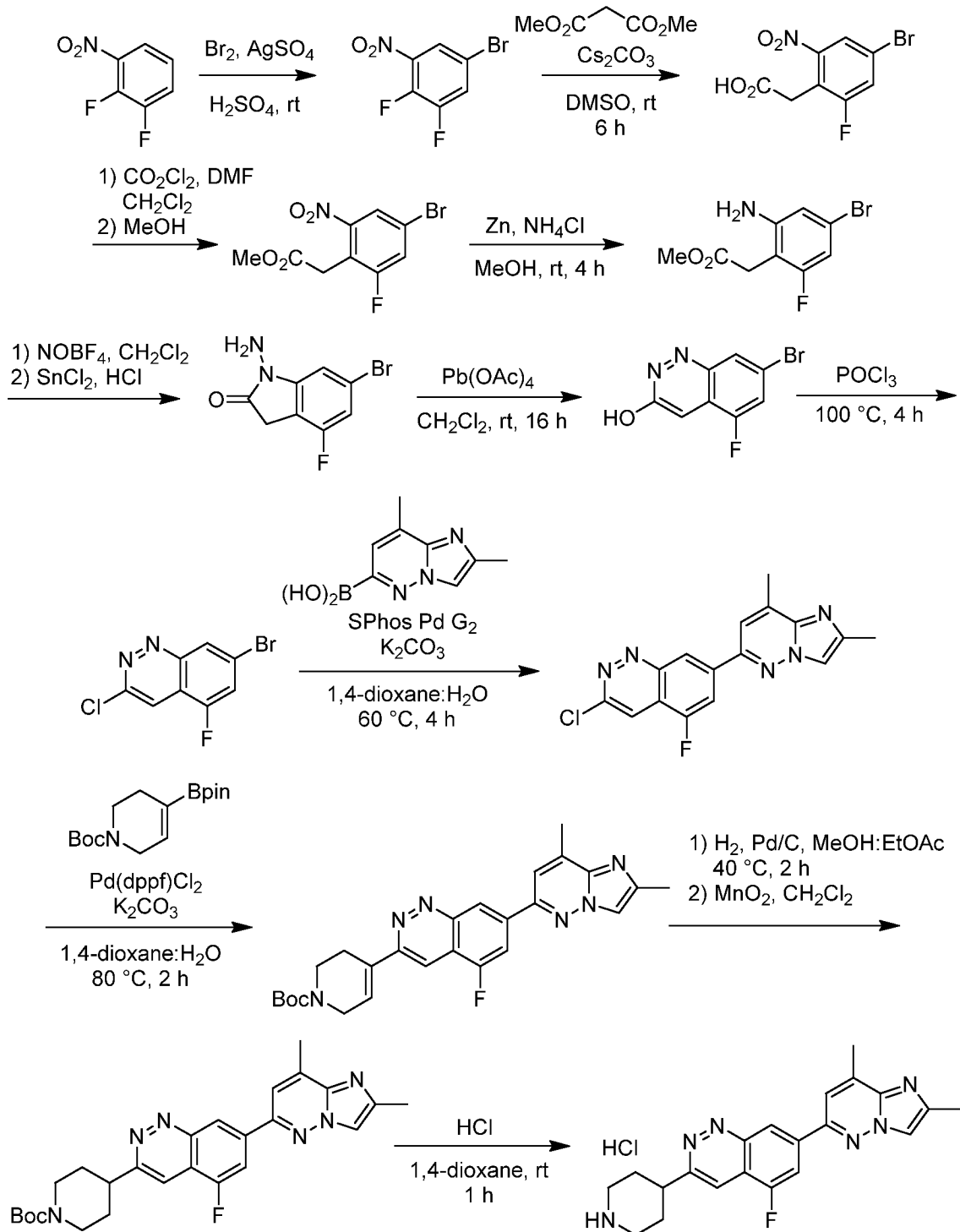
Соед.	Данные
71	MS <i>m/z</i> 375,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMCO- <i>d</i> ₆) δ: 9,56 (s, 1H), 9,12 - 9,20 (br, 1H), 8,89 - 8,98 (br, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,43 - 8,48 (m, 2H), 8,34 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,39 - 3,46 (m, 2H), 3,27 - 3,34 (m, 1H), 3,02 - 3,12 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,05 - 2,20 (m, 4H).

Используя методику, описанную выше для примера 6, этапы E-H, дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, были получены путем замены подходящего исходного материала на этапе E, подходящей бороиновой кислоты на этапе F, подходящих реагентов и условий реакции, с получением соединений, таких как выбранные из:

Соед.	Исходный материал и данные
1	Исходный материал: 6-бром-2-хлорхинолин MS <i>m/z</i> 343,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMCO- <i>d</i> ₆) δ: 8,75 - 8,80 (br, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,47 - 8,50 (m, 1H), 8,22 - 8,26 (m, 2H), 8,07 - 8,10 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 - 7,76 (m, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,42 - 3,48 (m, 2H), 3,05 - 3,14 (m, 3H), 2,07 - 2,12 (m, 2H), 1,87 - 1,95 (m, 2H).
10	Исходный материал: 6-бром-2-хлорхиназолин MS <i>m/z</i> 344,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMCO- <i>d</i> ₆) δ: 9,67 (s, 1H), 9,03 - 9,12 (br s, 2H), 9,00 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,44 - 8,47 (m, 1H), 8,02 - 8,05 (m, 1H), 7,91 - 7,96 (m, 2H), 7,71 - 7,74 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,40 - 3,44 (m, 2H), 3,03 - 3,11 (m, 3H), 1,98 - 2,09 (m, 4H).

Пример 7

Получение соединения 74



Этап А: 1,2-Дифтор-3-нитро-бензол (23 г, 145 ммоль) объединяли с Ag_2SO_4 (45,2 г, 145 ммоль) в H_2SO_4 (150 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. К смеси добавляли Br_2 (11,2 мл, 217 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, и затем выливали в ледяную воду (800 мл). Смесь экстрагировали Et_2O (3 раза по 500 мл). Объединенные органические части сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 10-30% CH_2Cl_2 в гексане с получением 5-бром-1,2-дифтор-3-нитро-бензола (18,8 г, 55%) в форме белого кристаллического твердого вещества.

^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 8,20 (ddd, $J = 5,8, 2,4, 2,2$ Гц, 1H), 8,12 (ddd, $J = 9,2, 6,5, 2,2$ Гц, 1H).

Этап В: 5-Бром-1,2-дифтор-3-нитро-бензол (15 г, 63 ммоль), диметил малонат (12,5 г, 95 ммоль), Cs_2CO_3 (41,1 г, 126 ммоль) и ДМФА (63 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь разделяли между водным раствором 1 М HCl и EtOAc . Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток объединяли с AcOH (30 мл) и конц. HCl (30 мл) и нагревали при 110 °С в течение 16 ч. Смесь разбавляли H_2O с образованием осадка. Твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией, промывали с помощью H_2O , промывали с помощью 1:1 гексан/эфир и сушили с получением 2-(4-бром-2-фтор-6-нитро-фенил)уксусной кислоты (14,5 г, 83%) в форме белого твердого вещества.

^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 11,28 (br s, 1H), 8,16 (t, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,92 (dd, $J = 9,0, 1,5$ Гц, 1H), 4,06 (s, 2H).

Этап С: 2-(4-Бром-2-фтор-6-нитро-фенил)уксусную кислоту (14,5 г, 52 ммоль) суспендировали в CH_2Cl_2 (250 мл). К смеси добавляли оксалил хлорид (7 мл, 79 ммоль), после чего добавляли ДМФА (0,1 мл, 1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и затем по каплям добавляли к MeOH при 0 °С. Летучие вещества удаляли под вакуумом с получением метил 2-(4-бром-2-фтор-6-нитро-фенил)ацетата (15 г, 98%) в форме почти белого твердого вещества.

^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 8,16 (t, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,93 (dd, $J = 9,0, 1,5$ Гц, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,71 (s, 3H).

Этап D: Метил 2-(4-бром-2-фтор-6-нитро-фенил)ацетат (15 г, 51 ммоль) суспендировали в смеси MeOH (200 мл) и NH_4Cl (55 г, 1,03 моль) при 0 °С. Порошок цинка (16,8 г, 257 ммоль) добавляли одной частью. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, и

затем фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали, и затем разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением метил 2-(2-амино-4-бром-6-фтор-фенил)ацетата (12,6 г, 94%) в форме белого твердого вещества. MS *m/z* 262,0, 264,0 [M+H]⁺.

Этап E: Метил 2-(2-амино-4-бром-6-фтор-фенил)ацетат (12,6 г, 48 ммоль) суспендировали в CH₂Cl₂ (150 мл) при 0 °C. Тетрафторборат нитрозония (8,4 г, 72 ммоль) добавляли в смесь одной частью. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Смесь добавляли непосредственно к интенсивно перемешиваемой смеси дигидрата SnCl₂ (43,8 г, 194 ммоль) в конц. HCl (200 мл) при 0 °C. Смеси позволяли медленно нагреться до комнатной температуры при перемешивании. Через 24 ч смесь фильтровали. Твердое вещество промывали H₂O и эфиром, и затем сушили с получением 1-амино-6-бром-4-фтор-индолин-2-она (9,0 г, 76%) в форме белого твердого вещества. MS *m/z* 244,9, 246,9 [M+H]⁺.

Этап F: 1-Амино-6-бром-4-фтор-индолин-2-он (9,0 г, 37 ммоль) суспендировали в CH₂Cl₂ (500 мл) при 0 °C. Pb(OAc)₄ (22,8 г, 51,4 ммоль) добавляли к смеси одной частью. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К смеси добавляли MeOH (50 мл), и смесь элюировали через слой силикагеля. Фильтрат концентрировали и хроматографировали на силикагеле, элюировали посредством 0-100% EtOAc в CH₂Cl₂ с получением 7-бром-5-фтор-циннолин-3-ола (3,5 г, 39%) в форме желтого порошка. MS *m/z* 241,1, 243,1 [M-H]⁻.

Этап G: 7-Бром-5-фтор-циннолин-3-ол (3,5 г, 14 ммоль) суспендировали в POCl₃ (28 мл, 300 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 4 ч в герметично закрытой пробирке. Смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили на льду. Ледяную воду экстрагировали CH₂Cl₂ (2 раза). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-10% EtOAc в CH₂Cl₂ с получением 7-бром-3-хлор-5-фторциннолина (2,6 г, 69%) в форме почти белого порошка. MS *m/z* 261,1, 263,1, 265,1 [M+H]⁺.

Этап H: 7-Бром-3-хлор-5-фтор-циннолин (785 мг, 3,00 ммоль) объединяли с (2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)бориновой кислотой (3,6 ммоль, полученной согласно методике из примера 11), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-

бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил) палладием(II) (108 мг, 0,15 ммоль), 1,4-диоксаном и водным раствором 1 М K_2CO_3 (10 мл, 10 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H_2O , затем фильтровали через целит. Органический слой концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 40-100% EtOAc в гексане, затем 5% MeOH в EtOAc, с получением 3-хлор-7-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-5-фтор-циннолина (605 мг, 62%) в форме коричневатого твердого вещества. MS m/z 328,2, 330,2 $[M+H]^+$.

Этап I: 3-Хлор-7-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-5-фтор-циннолин (400 мг, 1,2 ммоль) объединяли с комплексом 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида дихлорметана (50 мг, 0,06 ммоль), пинаколовым сложным эфиром *N*-Вос-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-бориновой кислоты (462 мг, 1,47 ммоль), 1,4-диоксаном (6 мл) и водным раствором 1 М K_2CO_3 (3 мл, 3,0 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H_2O . Органический слой концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 40-100% EtOAc в гексане, затем 5% MeOH в EtOAc с получением *трет*-бутил 4-[7-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-5-фтор-циннолин-3-ил]-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (430 мг, 74%) в форме коричневатого твердого вещества. MS m/z 475,5 $[M+H]^+$.

Этап J: *трет*-Бутил 4-[7-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-5-фтор-циннолин-3-ил]-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (430 мг, 0,91 ммоль) объединяли с 10% Pd/C (500 мг) в MeOH:EtOAc (1:1) (25 мл). Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (1 атм) в течение 3 ч при 40 °С. Смесь фильтровали через шприцевой фильтр, и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (2 мл). MnO_2 (20 экв.) добавляли к раствору. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, и затем фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 40-100% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил 4-[7-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-5-фтор-циннолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 46%) в форме почти белого твердого вещества. MS m/z 477,5 $[M+H]^+$.

Этап K: *трет*-Бутил 4-[7-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-5-фтор-циннолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,42 ммоль) объединяли с 4 н. HCl в 1,4-диоксане (1

мл, 4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли потоком N₂. Остаток суспендировали в CH₃CN, обрабатывали ультразвуком и фильтровали. Твердые вещества сушили с получением 7-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-5-фтор-3-(4-пиперидил)циннолина гидрохлорида (190 мг, колич.) в форме почти белого твердого вещества.

MS *m/z* 377,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆) δ: 9,13 (s, 1H), 8,84 (br, 1H), 8,58 (br, 1H), 8,32 - 8,41 (m, 3H), 8,20 (s, 1H), 3,55 - 3,62 (m, 1H), 3,47 - 3,53 (m, 2H), 3,11 - 3,20 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,16 - 2,30 (m, 4H).

Используя методику, описанную выше для примера 7, дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, получали заменой подходящей бороиновой кислоты или эквивалента бороиновой кислоты на этапе H или I, подходящих реагентов и условий реакции, с получением соединений, таких как выбранные из:

Соед.	Данные
73	MS <i>m/z</i> 376,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMCO- <i>d</i> ₆) δ: 9,02 - 9,10 (br, 1H), 8,75 - 8,84 (br, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (dd, <i>J</i> = 11,4, 1,4 Гц, 1H), 8,16 - 8,19 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,51 - 3,59 (m, 1H), 3,43 - 3,50 (m, 2H), 3,08 - 3,18 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,18 - 2,28 (m, 4H).
84	MS <i>m/z</i> 359,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 9,26 (s, 1H), 8,71 (dd, <i>J</i> = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 3,61 - 3,69 (m, 3H), 2,45 - 2,55 (m, 2H – наложение на пик остаточного растворителя), 2,88 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,30 - 2,50 (m, 4H). Протон, соответствующий NH, не наблюдался.
87	MS <i>m/z</i> 405,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 9,13 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,40-8,45 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,91 (t, <i>J</i> = 12,5 Гц, 1H), 3,79 (br s, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,38 - 2,50 (m, 2H), 2,24 (d, <i>J</i> = 14 Гц, 1H), 2,06 (q, <i>J</i> = 14 Гц, 1H), 1,65 (d, <i>J</i> = 7 Гц, 3H), 1,45 (d, <i>J</i> = 6 Гц, 3H). Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.
90	MS <i>m/z</i> 405,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 8,88 (s, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 10 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 3,48 (tt, <i>J</i> = 10, 3 Гц, 1H), 2,98 - 3,04 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,13 (d, <i>J</i> = 15 Гц, 2H), 1,55 (q, <i>J</i> = 12 Гц, 2H), 1,26 (d, <i>J</i> = 7 Гц, 6H). Протон, соответствующий NH, не наблюдался.
129	MS <i>m/z</i> 391,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 8,96 (s, 1H), 8,36 (dd, <i>J</i> = 11 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 3,60 - 3,71 (m, 2H), 3,37 - 3,52 (m, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,42 - 2,55 (m, 5H), 2,30 - 2,40 (m, 1H), 2,05 - 2,30 (m, 3H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.

130	MS <i>m/z</i> 433,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 8,91 (s, 1H), 8,30 (dd, <i>J</i> = 11, 1,5 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 3,62 - 3,71 (m, 1H), 3,16 - 3,20 (m, 1H), 2,95 - 3,02 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,21 (d, <i>J</i> = 12,5 Гц, 1H), 2,07 - 2,16 (m, 2H), 1,89 (пентет, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 1,46 - 1,60 (m, 3H), 1,00 - 1,08 (m, 6H). Протон, соответствующий NH, не наблюдался.
143	MS <i>m/z</i> 363,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 9,00 (s, 1H), 8,39 (d, <i>J</i> = 11 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 4,24 (септет, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 3,91 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 3,68 - 3,75 (m, 1H), 3,54 - 3,61 (m, 1H), 2,70 - 2,78 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,45 - 2,52 (m, 1H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.
169	MS <i>m/z</i> 403,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 9,13 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 4,18 (br s, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,12 (d, <i>J</i> = 15 Гц, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,60 - 2,70 (m, 5H), 1,96 (m, 2H), 1,80 - 1,84 (m, 2H).
210	MS <i>m/z</i> 362,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 9,76 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,83 - 8,86 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 9,5 Гц, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 9,5 Гц, 1H), 3,61 - 3,64 (m, 2H), 3,23 - 3,31 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,28 - 2,35 (m, 2H), 2,07 - 2,18 (m, 2H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.
216	MS <i>m/z</i> 377,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i>) δ 9,15 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,44 (br d, <i>J</i> = 10,8 Гц, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 3,83 - 3,45 (m, 5 H), 2,86 (s, 3 H) 2,69 (s, 3 H) 2,33 - 2,42 (m, 1 H) 2,02 - 2,19 (m, 3 H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.

Бориновую кислоту или эквиваленты бориновой кислоты для применения на этапе H или I получали согласно следующим методикам:

Пример 7-1 *rac*-(2R,6R)-1-Бензил-2,6-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил трифторметансульфонат и *rac*-(2S,6R)-1-бензил-2,6-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил трифторметансульфонат

Этап А: 3-оксопентандиоевая кислота (20,5 г, 140 ммоль) и ацетальдегид (15,7 мл, 279 ммоль) суспендировали в H₂O (50 мл). Смесь перемешивали мощной мешалкой при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем смесь охлаждали на ледяной бане. По каплям добавляли бензиламин (15,3 мл, 140 ммоль). Смесь становилась густой. Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 5 дней. Добавляли водный раствор 6 н. HCl. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь подщелачивали водным раствором K₂CO₃ и трижды промывали посредством CH₂Cl₂. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Посредством очистки хроматографией на силикагеле (10-20% EtOAc в гексане) получали 6,6 г (17% общий выход) смеси *rac*-(2R,6R)-1-бензил-2,6-диметилпирепидин-4-она

и (2S,6R)-1-бензил-2,6-диметилпиперидин-4-она. Эти два компонента легко превращаются друг в друга.

Этап В: Соотношение примерно 2:3 *rac*-(2R,6R)-1-бензил-2,6-диметилпиперидин-4-она и (2S,6R)-1-бензил-2,6-диметилпиперидин-4-она (4,45 г, 18,4 ммоль) растворяли в ТГФ (12,8 мл) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. По каплям добавляли NaHMDS (2M в ТГФ, 13,1 мл, 26,2 ммоль). Смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 3 ч. *N,N*-Бис(трифторметилсульфонил)анилин (9,25 г, 25,9 ммоль) добавляли к смеси одной частью. Смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение 15 ч. ТГФ удаляли из смеси под вакуумом. Смесь продукта разбавляли посредством CH_2Cl_2 и фильтровали через слой диоксида кремния для удаления твердых примесей. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в EtOAc. Раствор промывали разбавленным водным раствором NaOH (приблизительно 800 мл), и затем соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (50-100% CH_2Cl_2 в гексане) с получением транс-изомера *rac*-(2R,6R)-1-бензил-2,6-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил трифторметансульфоната (1,5 г, 23%) в качестве компонента с более высоким Rf. ^1H ЯМР (ацетон- d_4) δ : 7,37 - 7,40 (m, 2H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,22 - 7,27 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,76 (d, $J = 14,5$ Гц, 1H), 3,58 (d, $J = 14,5$ Гц, 1H), 3,30 - 3,42 (m, 2H), 2,41 - 2,50 (m, 1H), 2,24 - 2,30 (m, 1H), 1,20 - 1,25 (m, 6H). Цис-изомер *rac*-(2S,6R)-1-бензил-2,6-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил трифторметансульфоната (2,1 г, 33%) собирали в качестве компонента с более низким Rf.

^1H ЯМР (ацетон- d_4) δ : 7,37 - 7,40 (m, 2H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,20 - 7,25 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,87 (d, $J = 16$ Гц, 1H), 3,82 (d, $J = 16$ Гц, 1H), 3,50 - 3,57 (m, 1H), 3,16 - 3,22 (m, 1H), 2,49 - 2,57 (m, 1H), 2,24 - 2,30 (m, 1H), 1,22 (d, $J = 7$ Гц, 3H), 1,17 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H).

Пример 7-2 (2R,6R)-1-Бензил-2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидин

Ацетат калия (1,8 г, 18 ммоль) сушили в атмосфере Ar при $180\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин, и затем охлаждали до комнатной температуры. К твердому веществу добавляли *rac*-(2S,6R)-1-бензил-2,6-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил трифторметансульфонат (1,5 г, 4,3 ммоль), полученный согласно примеру 36), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (146 мг, 0,175 ммоль), dppf (110 мг, 0,19 ммоль), бис(пинаколато)диборон (1,2 г, 4,7 ммоль) и 1,4-диоксан (14,5 мл). Смесь нагревали при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 15 ч. Затем реакционную смесь разбавляли в EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в

EtOAc и промывали 800 мл разбавленного водного раствора NaHCO_3 и солевым раствором. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в эфире и фильтровали через целит для удаления коричневых нерастворимых примесей. Фильтрат концентрировали с получением (2*S*,6*R*)-1-бензил-2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (1,43 г, 80% чистый, 81% выход) в форме неочищенного черного масла.

^1H ЯМР (ацетон- d_4) δ : 7,40 - 7,45 (m, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,16 - 7,21 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,20 - 3,28 (m, 1H), 2,73 - 2,79 (m, 1H), 2,12 - 2,19 (m, 1H), 1,90 - 1,98 (m, 1H), 1,35 (s, 12H), 1,22 (d, $J = 5,5$ Гц, 3H), 1,00 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H).

Пример 7-3 (2*R*,6*R*)-1-Бензил-2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин получали из *rac*-(2*R*,6*R*)-1-бензил-2,6-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил трифторметансульфоната согласно примеру 7-2.

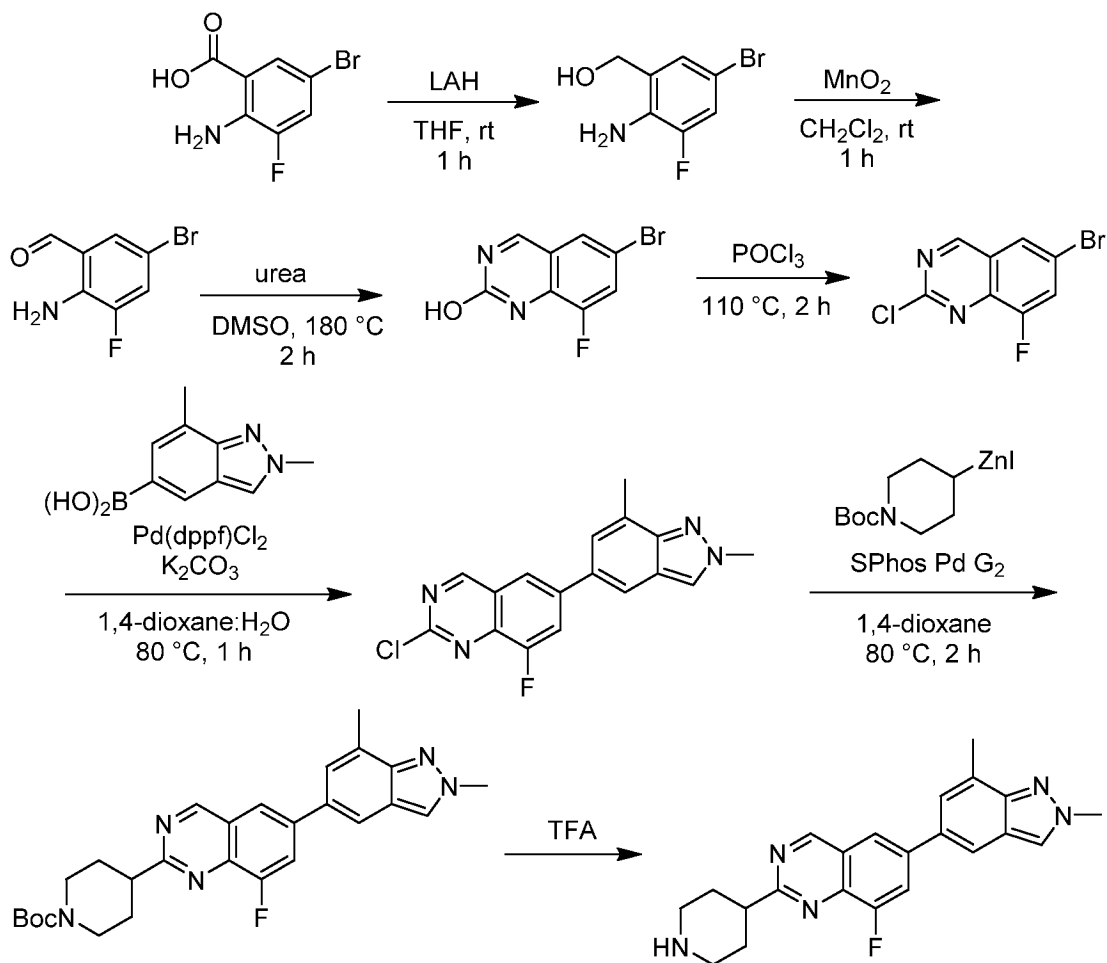
^1H ЯМР (ацетон- d_4) δ : 7,40 - 7,45 (m, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,16 - 7,21 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,12 - 3,21 (br s, 1H), 3,00 - 3,08 (m, 1H), 2,12 - 2,21 (m, 1H), 1,90 - 1,98 (m, 1H), 1,27 (s, 12H), 1,22 (m, 6H).

Пример 7-4 (2*R*,6*R*)-1-Бензил-2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин получали путем замены подходящего ацетальдегида на этапе А примера 7-1.

^1H ЯМР (ацетон- d_4) δ : 7,40 - 7,45 (m, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,16 - 7,21 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,12 - 3,21 (br s, 1H), 3,00 - 3,08 (m, 1H), 2,12 - 2,21 (m, 1H), 1,90 - 1,98 (m, 1H), 1,27 (s, 12H), 1,22 (m, 6H).

Пример 8

Получение соединения 34



Этап А: 2-Амино-5-бром-3-фтор-бензойную кислоту (1,0 г, 4,27 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл). К раствору добавляли ЛАН (8,5 мл, 8,5 ммоль, 1,0 М в ТГФ) при 0 °С. Смесь нагревали до комнатной температуры. Через 1 ч смесь гасили водным раствором 2 н. NaOH при 0 °С. После интенсивного перемешивания в течение 30 мин, смесь фильтровали через целит. Остаток на фильтре промывали с помощью ТГФ и MeOH. Объединенный фильтрат концентрировали с получением (2-амино-5-бром-3-фтор-фенил)метанола (900 мг, 96%). MS m/z 220,2, 222,2 [M+H]⁺.

Этап В: (2-Амино-5-бром-3-фтор-фенил)метанол (900 мг, 4,09 ммоль) объединяли с MnO₂ (6,9 г, 79 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением 2-амино-5-бром-3-фтор-бензальдегида (650 мг, 73%). MS m/z 218,1, 220,1 [M+H]⁺.

Этап С: 2-Амино-5-бром-3-фтор-бензальдегид (650 мг, 3,0 ммоль) объединяли с мочевиной (3,6 г, 60 ммоль) и ДМСО (3 мл). Смесь перемешивали при 180 °С в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, после чего добавляли Н₂О (10 мл). Осадок собирали, промывали с помощью Н₂О и сушили с получением 6-бром-8-фтор-хиназолин-2-ола (615 мг, 85%). MS *m/z* 243,1, 245,1 [M+H]⁺.

Этап D: 6-Бром-8-фтор-хиназолин-2-ол (615 мг, 2,53 ммоль) объединяли с POCl₃ (5 мл, 53 ммоль). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали на лед. После интенсивного перемешивания в течение 15 мин собирали твердые вещества, сушили и хроматографировали на силикагеле, элюировали посредством 0-20% EtOAc в CH₂Cl₂ с получением 6-бром-2-хлор-8-фторхиназолина (345 мг, 52%). MS *m/z* 261,1, 263,1, 265,1 [M+H]⁺.

Этапы E-G: Следующие методики являются аналогичными приведенным в примере 5 (этапы A-C), 6-бром-2-хлор-8-фторхиназолин превращали в 6-(2,7-диметил-2*H*-индазол-5-ил)-8-фтор-2-(пиперидин-4-ил)хиназолина гидрохлорид.

MS *m/z* 376,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ: 9,70 (s, 1H), 8,86 - 8,93 (br, 1H), 8,54 - 8,63 (br, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,32 (dd, *J* = 12,10, 1,9 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,36 - 3,44 (m, 3H), 3,08 - 3,16 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,22 - 2,28 (m, 2H), 2,08 - 2,15 (m, 2H).

Используя методику, описанную выше для примера 8, дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, получали заменой подходящей борниновой кислоты на этапе E, подходящих реагентов и условий реакции, с получением соединений, таких как выбранные из:

Соед.	Данные
35	MS <i>m/z</i> 387,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 9,69 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 8,79 - 8,85 (br, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,67 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 8,49 - 8,55 (br, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 8,43 (dd, <i>J</i> = 12,2, 1,8 Гц, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,37 - 3,46 (m, 3H), 3,07 - 3,17 (m, 2H), 2,22 - 2,28 (m, 2H), 2,07 - 2,16 (m, 2H).
36	MS <i>m/z</i> 380,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 9,69 (s, 1H), 8,73 - 8,79 (br, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 8,43 - 8,52 (br, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 8,37 (dd, <i>J</i> = 12,3, 1,8 Гц, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 12,2, 1,9 Гц, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,37 - 3,46 (m, 3H), 3,08 - 3,18 (m, 2H), 2,22 - 2,28 (m, 2H), 2,05 - 2,14 (m, 2H).

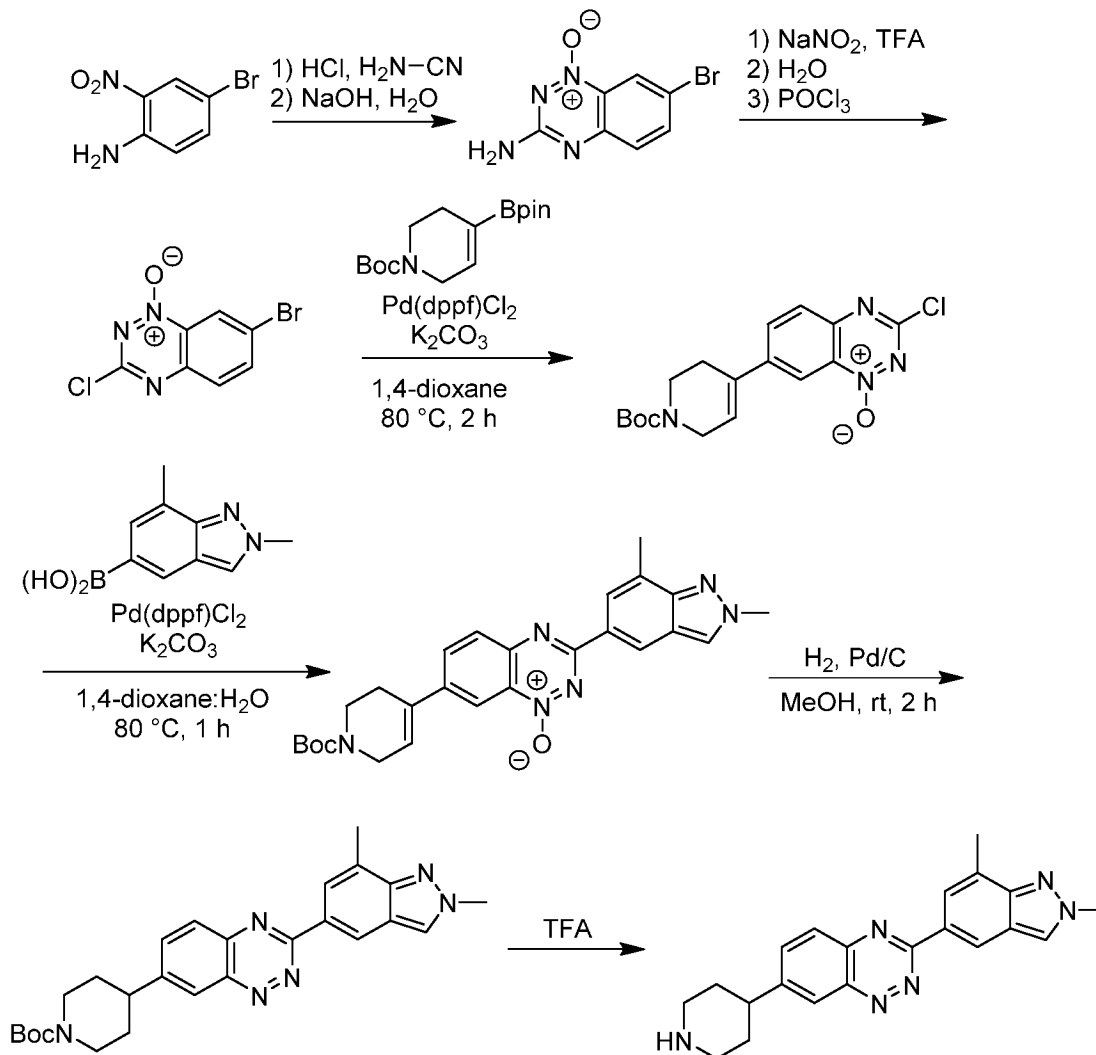
Соед.	Данные
37	MS m/z 377,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ : 9,83 (s, 1H), 8,85 - 8,91 (br, 1H), 8,83 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,59 - 8,64 (br, 1H), 8,56 (dd, $J = 12,3, 1,8$ Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,39 - 3,47 (m, 3H), 3,08 - 3,18 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,23 - 2,30 (m, 2H), 2,07 - 2,15 (m, 2H).

Используя методику, описанную выше для примера 8, дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, были получены путем замены указанного исходного материала, подходящих реагентов и условий реакции, с получением соединений, таких как выбранные из:

Соед.	Исходный материал и данные
38	Исходный материал: 6-амино-3-бром-2-фторбензойная кислота MS m/z 376,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ : 8,70 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 - 7,86 (m, 1H), 7,58 - 7,61 (m, 1H), 7,47 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,40 (s, 3H), 3,63 - 3,70 (m, 3H), 3,21 - 3,29 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,29 - 2,40 (m, 4H) Протон, соответствующий NH, не наблюдался.
39	Исходный материал: 2-амино-5-бром-4-фторбензойная кислота MS m/z 376,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ : 8,77 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,63 - 7,68 (m, 1H), 7,43 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,42 (s, 3H), 3,63 - 3,70 (m, 3H), 3,24 - 3,31 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,28 - 2,45 (m, 4H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.

Пример 9

Получение соединения 17



Этап А: 4-Бром-2-нитроанилин (3,7 г, 17 ммоль), цианамид (5,72 г, 135 ммоль) и Et_2O (3 мл) объединяли в 75 мл пробирке. Смесь перемешивали при 100°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до 50°C . К смеси медленно добавляли концентрированный водный раствор HCl (7,2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 110°C . Реакционную смесь снова охлаждали до 50°C перед добавлением водного раствора 7,5 М NaOH (16 мл). Смесь снова нагревали до 110°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры к смеси добавляли 20 мл H_2O . Твердый материал собирали, промывали с помощью H_2O и сушили с получением 7-бром-1-оксидо-1,2,4-бензотриазин-1-иум-3-амина (3,2 г, 79%). $\text{MS } m/z$ 240,8, 242,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап В: К раствору 7-бром-1-оксидо-1,2,4-бензотриазин-1-иум-3-амин (3,2 г, 13 ммоль) и ТФУ (25 мл) добавляли NaNO_2 (2,76 г, 40,0 ммоль) маленькими частями при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К смеси добавляли H_2O (75 мл) с получением белого осадка. Собирали твердые вещества, промывали с помощью H_2O и сушили. Твердые вещества объединяли с POCl_3 (30 мл, 318,6 ммоль). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь выливали на лед при интенсивном перемешивании. После перемешивания в течение 10 мин добавляли CH_2Cl_2 (400 мл). Органическую фазу собирали и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-10% EtOAc в CH_2Cl_2 с получением 7-бром-3-хлор-1-оксидо-1,2,4-бензотриазин-1-иума (2,37 г, 54%). $\text{MS } m/z$ 259,9, 261,9, 264,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап С: 7-Бром-3-хлор-1-оксидо-1,2,4-бензотриазин-1-иум (520 мг, 2,0 ммоль) объединяли с пинаколовым сложным эфиром *N*-Вос-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-бориновой кислоты (773 мг, 2,45 ммоль), комплексом 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида дихлорметана (80 мг, 0,10 ммоль), 1,4-диоксаном (10 мл), и водным раствором 1 М K_2CO_3 (5 мл, 5,0 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H_2O . Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 10-100% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил 4-(3-хлор-1-оксидо-1,2,4-бензотриазин-1-иум-7-ил)-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (540 мг, 75%). $\text{MS } m/z$ 307,1, 309,1 $[\text{M}+\text{H}-t\text{Bu}]^+$ (молекула ионизируется как $\text{M}+\text{H}$ минус *tBu*).

Этап D: *трет*-Бутил 4-(3-хлор-1-оксидо-1,2,4-бензотриазин-1-иум-7-ил)-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (72 мг, 0,20 ммоль) объединяли с 2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазолом (80 мг, 0,30 ммоль), комплексом 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида дихлорметана (8 мг, 0,01 ммоль), 1,4-диоксаном (1 мл), и водным раствором 1 М K_2CO_3 (0,5 мл, 0,5 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H_2O . Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 5% MeOH в EtOAc с получением *трет*-бутил 4-[3-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-1-оксидо-1,2,4-

бензотриазин-1-иум-7-ил]-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (72 мг, 77%). MS *m/z* 473,4 [M+H]⁺.

Этап Е: *трет*-Бутил 4-[3-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-1-оксидо-1,2,4-бензотриазин-1-иум-7-ил]-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (60 мг, 0,13 ммоль) объединяли с 10% Pd/C (10 мг) и MeOH (3 мл). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (1 атм) в течение 2 ч при 30 °С. Смесь фильтровали через 0,2 мкм шприцевой фильтр с получением *трет*-бутил 4-[3-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-1,2,4-бензотриазин-7-ил]пиперидин-1-карбоксилата (58 мг, 99%). MS *m/z* 459,4 [M+H]⁺.

Этап F: *трет*-Бутил 4-[3-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-1,2,4-бензотриазин-7-ил]пиперидин-1-карбоксилат (58 мг, 0,13 ммоль) растворяли ТФУ (1 мл). Через 20 мин летучие вещества удаляли из смеси. Остаток разделяли между EtOAc и водным раствором 1 М K₂CO₃. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-10% MeOH (2 н. NH₃) в CH₂Cl₂ с получением 3-(2,7-диметил-2*H*-индазол-5-ил)-7-(пиперидин-4-ил)бензо[е][1,2,4]триазина (20 мг, 44%).

MS *m/z* 359,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆) δ: 9,01 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,06 - 8,12 (m, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,11 - 3,19 (m, 2H), 2,94 - 3,01 (m, 1H), 2,68 - 2,76 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,88 - 1,94 (m, 2H), 1,66 - 1,76 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.

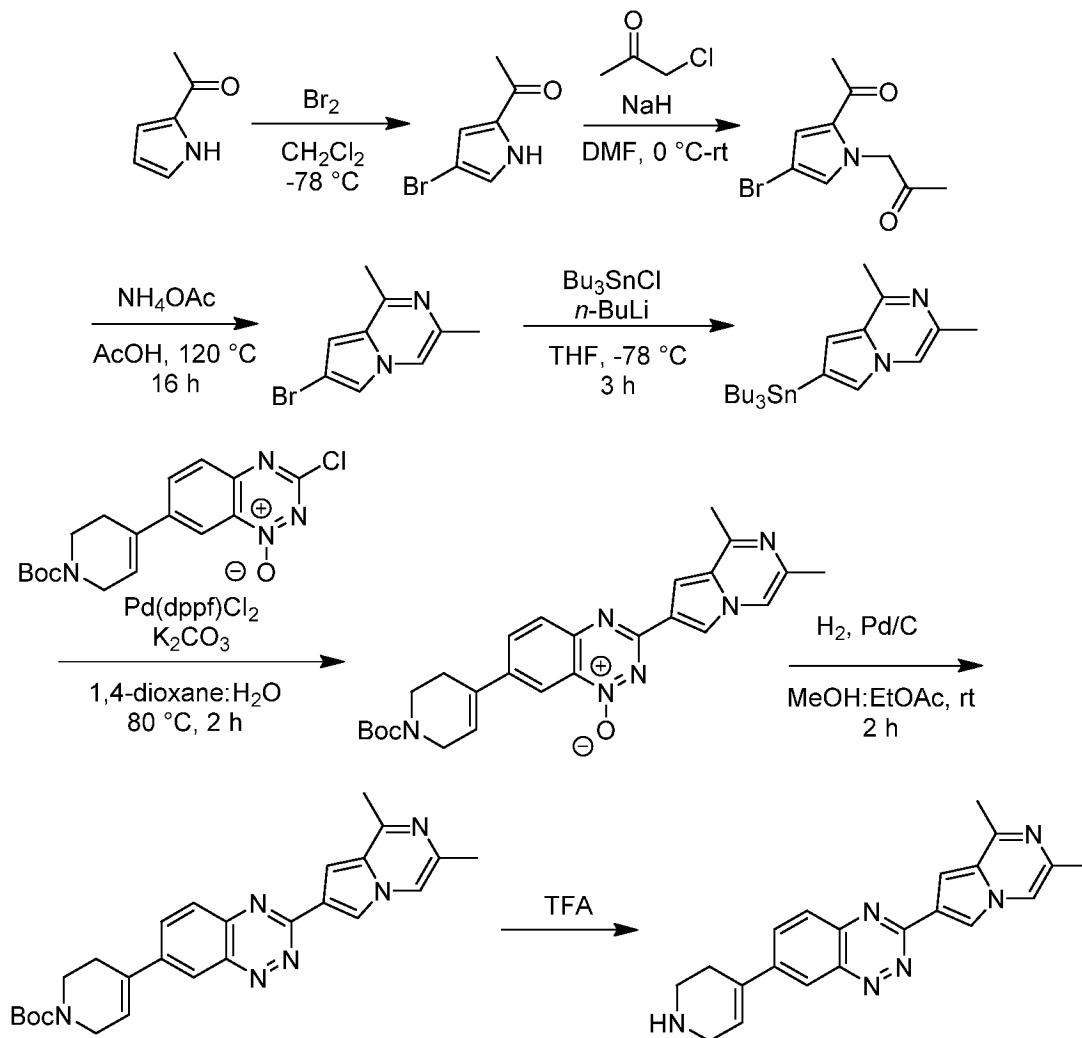
Используя методику, описанную выше для примера 9, дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, получали заменой подходящей бороиновой кислоты на этапах В и/или С, подходящих реагентов и условий реакции, с получением соединений, таких как выбранные из:

Соед.	Данные
25	MS <i>m/z</i> 363,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMCO- <i>d</i> ₆) δ: 9,03 (s, 1H), 8,76 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,16 (dd, <i>J</i> = 13,0, 1,2 Гц, 1H), 8,10 - 8,14 (m, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,14 - 3,20 (m, 2H), 2,97 - 3,05 (m, 1H), 2,71 - 2,79 (m, 2H), 1,90 - 1,97 (m, 2H), 1,69 - 1,79 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.
26	MS <i>m/z</i> 370,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 9,48 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 9,05 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,09 - 8,17 (m, 2H), 4,36 (s, 3H), 3,35 - 3,42 (m, 2H), 3,11 - 3,20 (m, 1H), 2,97 - 3,05 (m, 2H), 2,11 - 2,19 (m, 2H), 1,89 - 1,99 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.

Соед.	Данные
27	MS m/z 359,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ : 9,52 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 - 8,07 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 3,27 - 3,32 (m, 2H), 3,03 - 3,10 (m, 1H), 2,88 - 2,94 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,04 - 2,09 (m, 2H), 1,81 - 1,91 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.
43	MS m/z 363,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ : 9,78 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,10 - 8,17 (m, 3H), 8,04 (dd, $J = 12,2, 1,3$ Гц, 1H), 3,09 - 3,15 (m, 2H), 2,94 - 3,01 (m, 1H), 2,66 - 2,72 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,87 - 1,93 (m, 2H), 1,64 - 1,74 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.
52	MS m/z 375,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ : 8,78 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,07 - 8,12 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 4,21 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 3,10 - 3,17 (m, 2H), 2,93 - 2,99 (m, 1H), 2,66 - 2,73 (m, 2H), 1,87 - 1,93 (m, 2H), 1,65 - 1,75 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.
56	MS m/z 389,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ : 10,01 (s, 1H), 8,88 - 8,92 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,36 (dd, $J = 9,0, 2,2$ Гц, 1H), 8,30 - 8,33 (m, 1H), 8,24 - 8,27 (m, 1H), 4,18 - 4,28 (m, 2H), 3,61 - 3,69 (m, 1H), 2,58 - 2,74 (m, 5H), 2,20 - 2,33 (m, 4H), 2,08 - 2,13 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.

Пример 10

Получение соединения 28



Этап А: 1-(1H-Пиррол-2-ил)этанон (1,09 г, 10,0 ммоль) растворяли в 50 мл CH_2Cl_2 и охлаждали до $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Раствор Br_2 (620 мкл, 12,1 ммоль) в 12 мл CH_2Cl_2 по каплям добавляли к раствору. Реакционную смесь выливали на лед. Органический слой промывали водным раствором 1M NaOH , сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 1-(4-бром-1H-пиррол-2-ил)этанона (1,42 г, 76%).

^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 11,08 (br s, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 2,34 (s, 3H).

Этап В: 1-(4-Бром-1H-пиррол-2-ил)этанон (1,36 г, 7,2 ммоль) растворяли в ДМФА (15 мл) и охлаждали до $0\text{ }^\circ\text{C}$. К раствору добавляли NaH (60 масс.% в минеральном масле) (316 мг, 7,9

ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры в течение 30 мин. По каплям добавляли хлорацетон (0,6 мл, 7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разделяли между H₂O и EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 30% EtOAc в гексане с получением 1-(2-ацетил-4-бром-пиррол-1-ил)пропан-2-она (1,2 г, 68%) в форме белого твердого вещества.

¹H ЯМР (ацетон-*d*₆) δ: 7,13 (d, *J* = 2 Гц, 1H), 7,10 (d, *J* = 2 Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Этап С: 1-(2-Ацетил-4-бром-пиррол-1-ил)пропан-2-он (1,15 г, 4,7 ммоль), уксусную кислоту (40 мл) и ацетат аммония (7,2 г, 93 ммоль) нагревали при 120 °С в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток разделяли между водным раствором 1 М NaOH и EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 10-50% EtOAc в CH₂Cl₂ с получением 7-бром-1,3-диметил-пирроло[1,2-а]пиазина (975 мг, 92%).

¹H ЯМР (ацетон-*d*₆) δ: 7,86 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Этап D: 7-Бром-1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиазин (2,0 г, 8,9 ммоль) растворяли в ТГФ (90 мл). Раствор охлаждали до -78 °С, после чего добавляли *n*-бутиллитий (6,7 мл, 13,3 ммоль, 2 М раствор в циклогексане). Смесь перемешивали при -78 °С в течение 30 мин. К смеси добавляли трибутилхлорстаннан. Смесь оставляли медленно нагреваться до 0 °С. Избыток реагента гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-100% EtOAc в гексане с получением трибутил-(1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиазин-7-ил)станнана (1,3 г, 30%).

¹H ЯМР (хлороформ-*d*) δ: 7,53 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,52 - 1,58 (m, 6H), 1,30 - 1,38 (m, 6H), 1,04 - 1,08 (m, 6H), 0,88 - 0,94 (m, 9H).

Этап E: *трет*-Бутил 4-(3-хлор-1-оксидо-1,2,4-бензотриазин-4-иум-7-ил)-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (72 мг, 0,20 ммоль, полученный согласно методике из примера 9, этап С) объединяли с трибутил-(1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиазин-7-ил)станнаном (140 мг, 0,32 ммоль), комплексом 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида дихлорметана (12 мг, 0,015 ммоль), 1,4-диоксаном (1,5 мл) и водным раствором 1 М K₂CO₃

(0,75 мл, 0,75 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 50-100% EtOAc в CH₂Cl₂, затем EtOAc, содержащим 5% MeOH, с получением трет-бутил 4-[3-(1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиазин-7-ил)-1-оксидо-1,2,4-бензотриазин-1-иум-7-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (50 мг, 53%). MS *m/z* 473,5 [M+H]⁺.

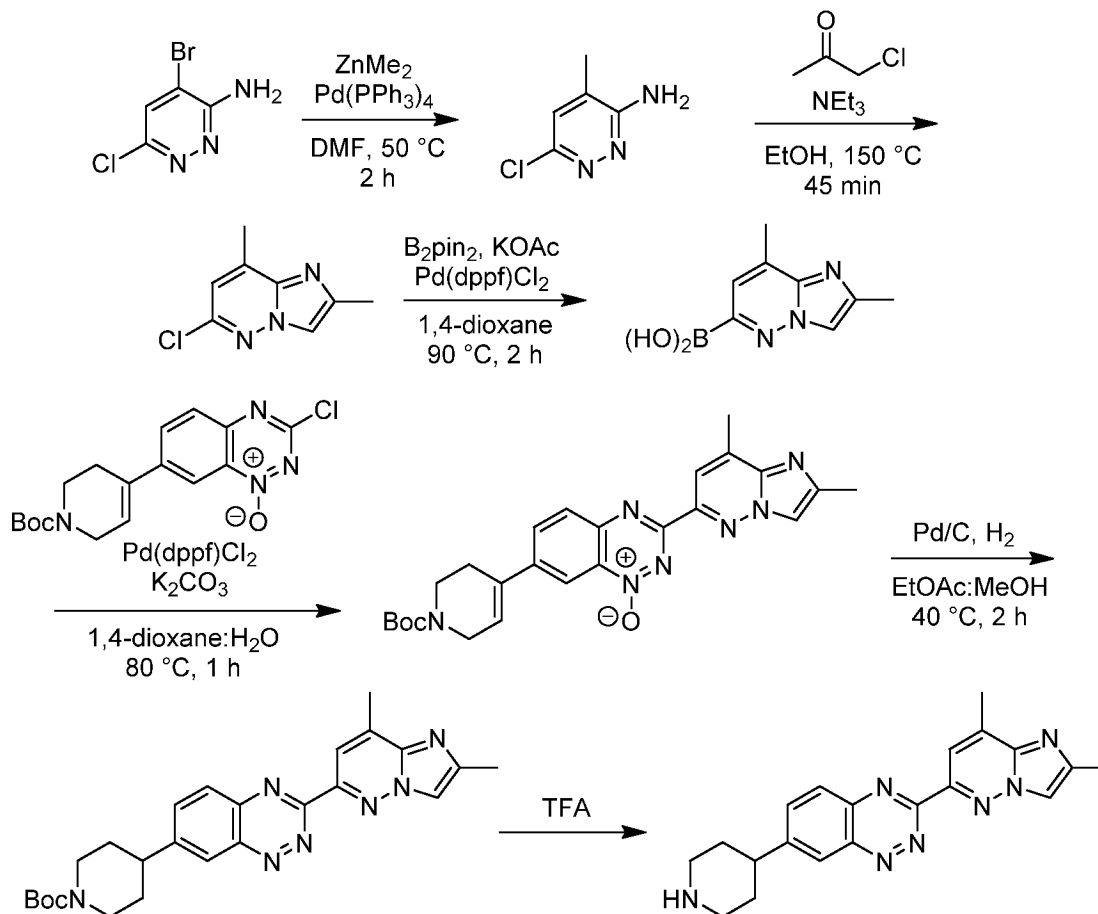
Этап F: трет-Бутил 4-[3-(1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиазин-7-ил)-1-оксидо-1,2,4-бензотриазин-1-иум-7-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (30 мг, 0,06 ммоль) объединяли с 10% Pd/C (10 мг) в EtOAc:MeOH (1:1, 2 мл). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (1 атм) в течение 2 ч при 40 °С. Смесь фильтровали через 2 мкм шприцевый фильтр. Фильтрат концентрировали с получением трет-бутил 4-(3-(1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиазин-7-ил)бензо[е][1,2,4]триазин-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (25 мг, 86%). MS *m/z* 457,5 [M+H]⁺.

Этап G: трет-Бутил 4-[3-(1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиазин-7-ил)-1,2,4-бензотриазин-7-ил]пиперидин-1-карбоксилат (25 мг, 0,05 ммоль) растворяли в ТФУ (1 мл). Через 15 мин летучие вещества удаляли. Остаток разделяли между CH₂Cl₂ и водным раствором 1 М K₂CO₃. Органический слой загружали на силикагель, элюировали посредством 0-10% MeOH (2 н. NH₃) в CH₂Cl₂ с получением 3-(1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиазин-7-ил)-7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензо[е][1,2,4]триазина (8 мг, 43%).

¹H ЯМР (DMCO-*d*₆) δ: 8,34 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,23 (dd, *J* = 9,0, 2,0 Гц, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,58 - 3,62 (m, 2H), 3,15 - 3,19 (m, 2H), 2,64 - 2,70 (m, 5H), 2,35 (s, 3H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.

Пример 11

Получение соединения 44



Этап А: 4-Бром-6-хлор-пиридазин-3-амин (5,2 г, 25 ммоль) объединяли с тетраakis(трифенилфосфин)палладием(0) (700 мг, 0,61 ммоль) и ДМФА (50 мл). К смеси добавляли диметилцинк в гептане (50 мл, 50 ммоль, 1,0 М) при комнатной температуре. Смесь нагревали при $50\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2 ч, затем $70\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 ч. Смесь охлаждали до $0\text{ }^\circ\text{C}$ и избыток реагента гасили добавлением H_2O . Смесь фильтровали через целит и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-10% MeOH в CH_2Cl_2 . MS m/z 144,2, 146,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап В: 6-Хлор-4-метил-пиридазин-3-амин (3,5 г, 24 ммоль) объединяли с этанолом (40 мл), триэтиламино (8,7 мл, 62 ммоль) и хлорацетоном (4 мл, 49 ммоль) в 100 мл в колбе высокого давления. Колбу герметично закрывали и нагревали за взрывозащитным экраном при $150\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 45 мин. Смесь концентрировали и хроматографировали на силикагеле,

элюировали посредством 30-80% EtOAc в CH₂Cl₂ с получением 6-хлор-2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазина (2,2 г, 49%). MS *m/z* 182,3, 184,3 [M+H]⁺.

Этап С: 6-Хлор-2,8-диметил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин (54 мг, 0,30 ммоль) объединяли с ацетатом калия (87 мг, 0,89 ммоль), комплексом 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида дихлорметана (12 мг, 0,015 ммоль) и бис(пинаколато)дибороном (94 мг, 0,37 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 95 °С в течение 2 ч с получением (2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)бориновой кислоты. MS *m/z* 192,4 [M+H]⁺. Неочищенную смесь применяли непосредственно на следующем этапе.

Этап D: К неочищенной смеси из этапа С добавляли водный раствор 1 М K₂CO₃ (0,75 мл, 0,75 ммоль), *трет*-бутил 4-(3-хлор-1-оксидо-1,2,4-бензотриазин-1-иум-7-ил)-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (72 мг, 0,20 ммоль, полученный согласно методике из примера 9, этап С), и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида дихлорметана (8 мг, 0,01 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-80% EtOAc в CH₂Cl₂ с получением *трет*-бутил 4-[3-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1-оксидо-1,2,4-бензотриазин-1-иум-7-ил]-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (69 мг, 73%). MS *m/z* 474,4 [M+H]⁺.

Этап E: *трет*-Бутил 4-[3-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1-оксидо-1,2,4-бензотриазин-1-иум-7-ил]-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (69 мг, 0,15 ммоль) объединяли с 10% Pd/C (20 мг) в MeOH (2 мл). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (1 атм) в течение 2 ч при 40 °С. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали и хроматографировали на силикагеле, элюировали посредством 20-100% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил 4-[3-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1-оксидо-1,2,4-бензотриазин-1-иум-7-ил]-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (69 мг, 97%). MS *m/z* 460,4 [M+H]⁺.

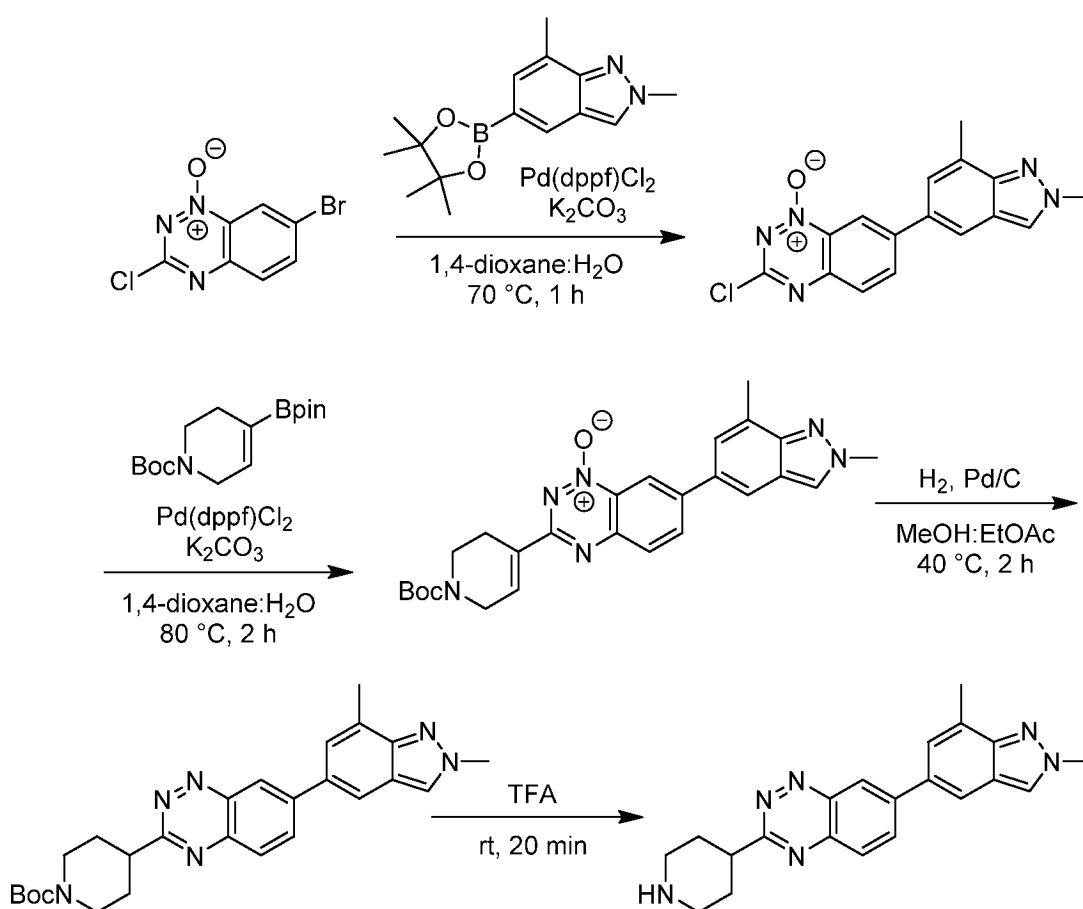
Этап F: *трет*-Бутил 4-[3-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1-оксидо-1,2,4-бензотриазин-1-иум-7-ил]-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (69 мг, 0,15 ммоль) суспендировали в 4 н. HCl в 1,4-диоксане (1 мл, 4 ммоль). Летучие вещества удаляли через

30 мин. Остаток разделяли между CH_2Cl_2 и водным раствором 1 М K_2CO_3 . Органический слой концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-10% MeOH (2 н. NH_3) в CH_2Cl_2 с получением 3-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-7-(пиперидин-4-ил)бензо[e][1,2,4]триазина.

MS m/z 360,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$) δ : 8,47 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,18 - 8,25 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 3,35 - 3,40 (m, 2H), 3,15 - 3,22 (m, 1H), 2,96 - 3,04 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,12 - 2,18 (m, 2H), 1,89 - 1,99 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.

Пример 12

Получение соединения 16



Этап А: 7-Бром-3-хлор-1-оксидо-1,2,4-бензотриазин-1-иум (260 мг, 1,0 ммоль, полученный в примере 9 этап В) объединяли с 2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазолом (360 мг, 1,06 ммоль), комплексом 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладий(II)дихлорида дихлорметана (45 мг, 0,05 ммоль,) 1,4-диоксаном (5 мл) и водным раствором 1 М K_2CO_3 (2,5 мл). Смесь перемешивали при $70\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 ч. Смесь

разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 10-90% EtOAc в гексане с получением 3-хлор-7-(2,7-диметил-2*H*-индазол-5-ил)бензо[е][1,2,4]триазин-1-оксида (200 мг, 54%). MS *m/z* 326,0, 328,0 [M+H]⁺.

Этап В: 3-Хлор-7-(2,7-диметил-2*H*-индазол-5-ил)бензо[е][1,2,4]триазин-1-оксид (200 мг, 0,54 ммоль) объединяли с пинаколовым сложным эфиром *N*-Вос-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-бориновой кислоты (250 мг, 0,80 ммоль), комплексом 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида дихлорметана (40 мг, 0,05 ммоль), 1,4-диоксаном (3 мл) и водным раствором 1 М К₂СО₃ (1,5 мл, 1,5 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 10-100% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил 4-[7-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-1-оксидо-1,2,4-бензотриазин-1-иум-3-ил]-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (200 мг, 78%). MS *m/z* 473,1 [M+H]⁺.

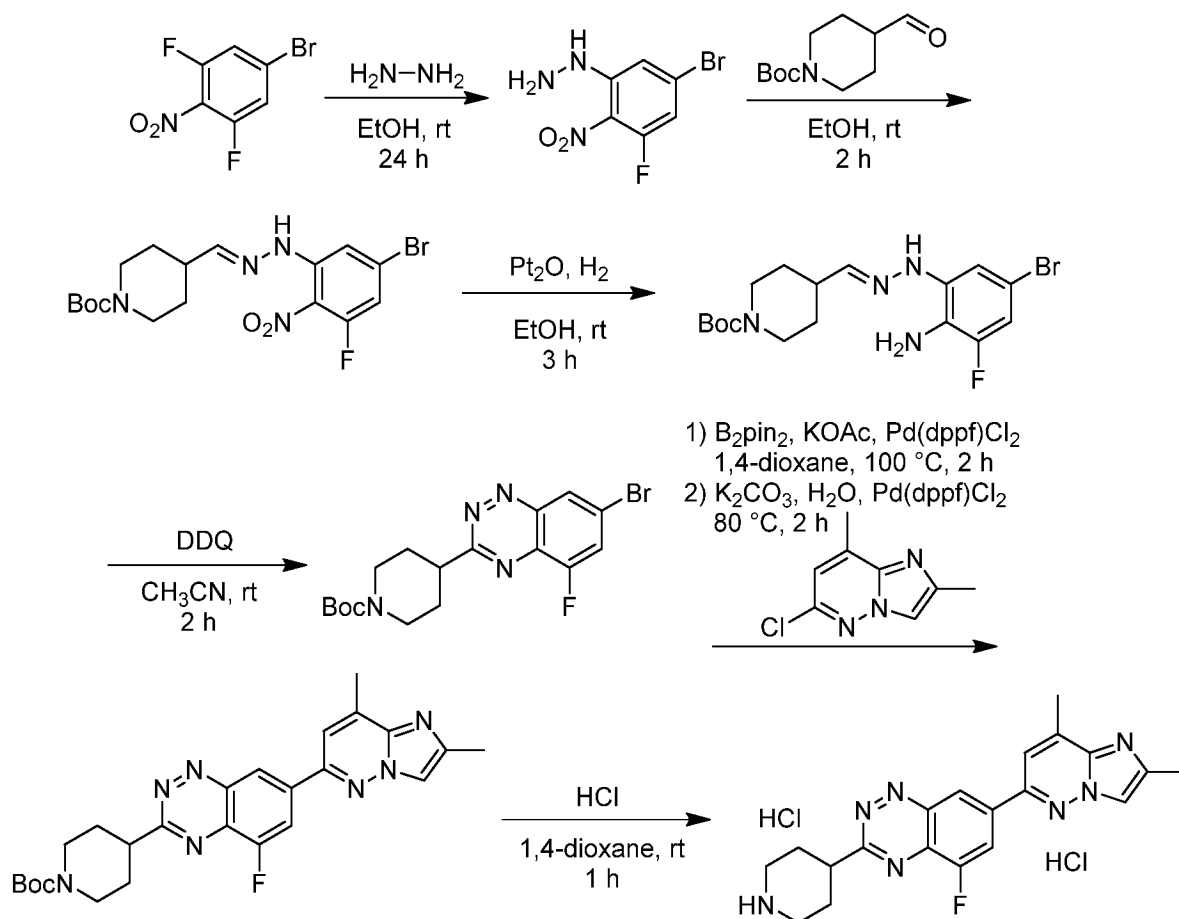
Этап С: *трет*-Бутил 4-[7-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-1-оксидо-1,2,4-бензотриазин-1-иум-3-ил]-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (200 мг, 0,085 ммоль) объединяли с 10% Pd/C (40 мг) в MeOH (5 мл). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (1 атм) в течение 2 ч при 40 °С. Смесь фильтровали через 2 мкм шприцевой фильтр. Фильтрат концентрировали и хроматографировали на силикагеле, элюировали посредством 10-100% EtOAc в CH₂Cl₂ с получением *трет*-бутил 4-[7-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-1,2,4-бензотриазин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 50%). MS *m/z* 459,1 [M+H]⁺.

Этап D: *трет*-Бутил 4-[7-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-1,2,4-бензотриазин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилат (50 мг, 0,11 ммоль) растворяли в ТФУ (1 мл). Через 20 мин летучие вещества удаляли из реакционной смеси. Остаток разделяли между CH₂Cl₂ и водным раствором 1 М К₂СО₃. Органический слой загружали непосредственно на силикагель, элюировали посредством 0-10% MeOH (2 н. NH₃) в CH₂Cl₂ с получением 7-(2,7-диметил-2*H*-индазол-5-ил)-3-(пиперидин-4-ил)бензо[е][1,2,4]триазина (30 мг, 77%).

MS m/z 359,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,77 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,56 (dd, $J = 9,0, 1,9$ Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,12 - 8,18 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,40 - 3,47 (m, 1H), 3,08 - 3,15 (m, 2H), 2,69 - 2,76 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,00 - 2,07 (m, 2H), 1,83 - 1,92 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.

Пример 13

Получение соединения 46



Этап А: 5-Бром-1,3-дифтор-2-нитро-бензол (9,52 г, 40,0 ммоль) растворяли в EtOH (50 мл). К раствору добавляли моногидрат гидразина (16,6 мл, 160 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-30% EtOAc в гексане с получением (5-бром-3-фтор-2-нитрофенил)гидразина (8,5 г, 85%). MS m/z 250,2, 252,2 $[M+H]^+$.

Этап В: (5-Бром-3-фтор-2-нитрофенил)гидразин (1,25 г, 5,0 ммоль) и *трет*-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилат (3,2 г, 15 ммоль) объединяли в EtOH (25 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-20% EtOAc в CH₂Cl₂ с получением *трет*-бутил (*E*)-4-((2-(5-бром-3-фтор-2-нитрофенил)гидразоно)метил)пиперидин-1-карбоксилата (2,2 г, 99%) MS *m/z* 443,1, 445,4 [M-H]⁻.

Этап С: *трет*-Бутил (*E*)-4-((2-(5-бром-3-фтор-2-нитрофенил)гидразоно)метил)пиперидин-1-карбоксилат (2,2 г, 4,9 ммоль) суспендировали в EtOH (50 мл) с PtO₂ (100 мг, 0,4402 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (1 атм, баллон) при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил (*E*)-4-((2-(2-амино-5-бром-3-фторфенил)гидразоно)метил)пиперидин-1-карбоксилата (2,03 г, 98%). MS *m/z* 413,3, 415,3 [M-H]⁻.

Этап D: *трет*-Бутил 4-(7-бром-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-1,2,4-бензотриазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (2,03 г, 4,9 ммоль) растворяли в CH₃CN (40 мл, 765 ммоль). К смеси добавляли 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (3,41 г, 15,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в CH₂Cl₂ и фильтровали. Фильтрат концентрировали и хроматографировали на силикагеле, элюировали посредством 0-30% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил 4-(7-бром-5-фторбензо[е][1,2,4]триазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (805 мг, 39%). MS *m/z* 411,2, 413,2 [M+H]⁺.

Этап E: *трет*-Бутил 4-(7-бром-5-фторбензо[е][1,2,4]триазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,22 ммоль) объединяли с KOAc (358 мг, 3,65 ммоль), комплексом [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (100 мг, 0,12 ммоль), бис(пинаколато)дибороном (386 мг, 1,52 ммоль) и 1,4-диоксаном (3 мл). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 2 ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры добавляли водный раствор 1 М K₂CO₃ (1,5 мл, 1,5 ммоль), 6-хлор-2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин (270 мг, 1,22 ммоль, полученный согласно методике в примере 11), и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (100 мг, 0,12

ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 20-80% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил 4-(7-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фторбензо[*e*][1,2,4]триазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (550 мг, 94%). MS *m/z* 478,6 [M+H]⁺.

Этап F: *трет*-Бутил 4-(7-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фторбензо[*e*][1,2,4]триазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (67 мг, 0,14 ммоль) суспендировали в 4 н. HCl в 1,4-диоксане (2 мл, 8 ммоль). Смесь интенсивно перемешивали в течение 1 ч. Собирали твердые вещества, промывали с помощью CH₃CN, и сушили с получением 7-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)бензо[*e*][1,2,4]триазина гидрохлорида (46 мг, 73%).

MS *m/z* 378,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-*d*₄) δ: 9,24 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 10,6 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,59 - 3,67 (m, 2H), 3,34 - 3,42 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,53 - 2,61 (m, 2H), 2,32 - 2,43 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.

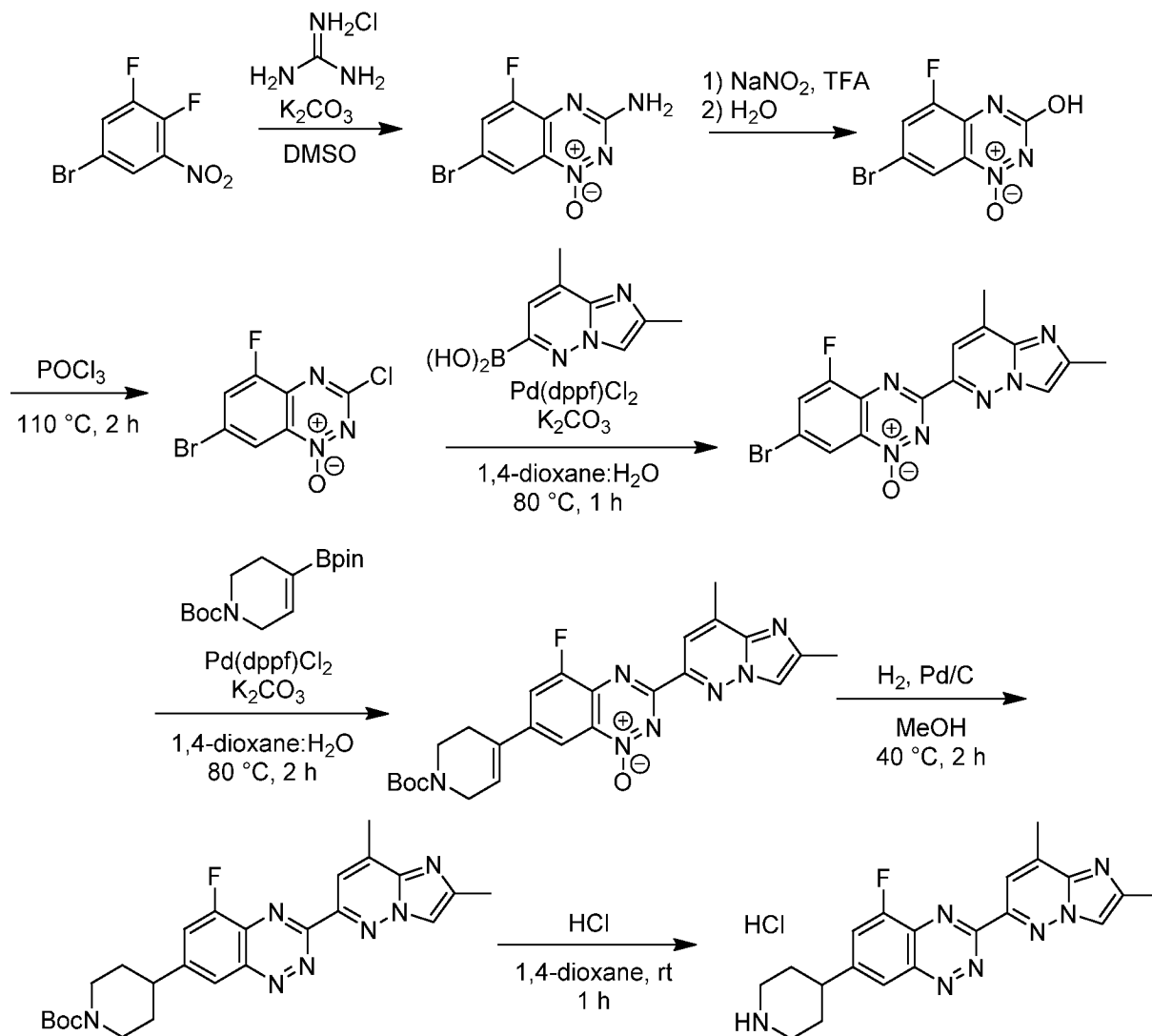
Используя методику, описанную выше для примера 13, дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, получали путем замены подходящего арил галида на этапе E, подходящих реагентов и условий реакции, с получением соединений, таких как выбранные из:

Соед.	Данные
32	MS <i>m/z</i> 381,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 8,67 - 8,69 (m, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 8,34 (dd, <i>J</i> = 11,0, 1,9 Гц, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 7,63 (dd, <i>J</i> = 12,6, 1,6 Гц, 1H), 4,31 (s, 3H), 3,83 - 3,90 (m, 1H), 3,60 - 3,67 (m, 2H), 3,32 - 3,38 (m, 2H), 2,52 - 2,59 (m, 2H), 2,32 - 2,42 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.
33	MS <i>m/z</i> 377,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMCO- <i>d</i> ₆) δ: 8,69 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 8,47 - 8,52 (m, 2H), 8,20 - 8,23 (m, 1H), 7,69 - 7,71 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,44 - 3,51 (m, 1H), 3,10 - 3,15 (m, 2H), 2,69 - 2,77 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,03 - 2,08 (m, 2H), 1,83 - 1,92 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.
58	MS <i>m/z</i> 381,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMCO- <i>d</i> ₆) δ: 9,42 (s, 1H), 9,02 - 9,09 (br, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,74 - 8,82 (br, 1H), 8,58 (dd, <i>J</i> = 13,0, 1,2 Гц, 1H), 8,30 - 8,37 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 3,77 - 3,84 (m, 1H), 3,43 - 3,49 (m, 2H), 3,14 - 3,24 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,33 - 2,39 (m, 2H), 2,17 - 2,27 (m, 2H).

Соед.	Данные
59	MS m/z 408,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,35 (s, 1H), 8,94 - 9,01 (br, 1H), 8,65 - 8,75 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,64 (q, $J = 7,3$ Гц, 2H), 3,78 - 3,86 (m, 1H), 3,43 - 3,50 (m, 2H), 3,15 - 3,25 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,34 - 2,41 (m, 2H), 2,18 - 2,27 (m, 2H), 1,54 (t, $J = 6,9$ Гц, 3H).
60	MS m/z 377,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- d_4) δ : 9,23 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,37 (dd, $J = 10,5, 1,5$ Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 3,88 - 3,93 (m, 1H), 3,68 - 3,61 (m, 2H), 3,32 - 3,39 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,54 - 2,60 (m, 2H), 2,34 - 2,43 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.
61	MS m/z 431,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,61 (s, 1H), 9,02 (br, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,72 (br, 1H), 8,63 (dd, $J = 11,8, 2,0$ Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 3,77 - 3,83 (m, 1H), 3,42 - 3,49 (m, 2H), 3,15 - 3,24 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,33 - 2,39 (m, 2H), 2,16 - 2,27 (m, 2H).
62	MS m/z 378,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,84 (s, 1H), 8,56 (dd, $J = 11,6, 1,9$ Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 3,75 - 3,82 (m, 1H), 3,44 - 3,49 (m, 2H), 3,16 - 3,23 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,32 - 2,38 (m, 2H), 2,15 - 2,25 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.
63	MS m/z 377,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 14,98 (br, 1H), 9,05 (br, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,77 (br, 1H), 8,60 (dd, $J = 11,5, 1,9$ Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 3,77 - 3,83 (m, 1H), 3,44 - 3,49 (m, 2H), 3,16 - 3,23 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,32 - 2,38 (m, 2H), 2,15 - 2,25 (m, 2H).
64	MS m/z 377,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,89 - 8,92 (m, 1H), 8,86 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,46 (dd, $J = 10,7, 1,9$ Гц, 1H), 8,37 - 8,42 (m, 2H), 3,85 - 3,91 (m, 1H), 3,61 - 3,67 (m, 2H), 3,35 - 3,39 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,53 - 2,60 (m, 5H), 2,33 - 2,44 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.
65	MS m/z 377,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,95 (br, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,59 - 8,66 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,77 - 3,83 (m, 1H), 3,44 - 3,49 (m, 2H), 3,16 - 3,23 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,32 - 2,38 (m, 2H), 2,15 - 2,25 (m, 2H).
66	MS m/z 378,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,17 (s, 1H), 9,08 (br, 1H), 8,82 (dd, $J = 11,5, 1,9$ Гц, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,76 (br, 1H), 8,21 (s, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,75 - 3,83 (m, 1H), 3,43 - 3,49 (m, 2H), 3,15 - 3,23 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,32 - 2,38 (m, 2H), 2,15 - 2,25 (m, 2H).
67	MS m/z 378,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,17 (s, 1H), 8,79 - 8,86 (m, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (br, 1H), 4,31 (s, 3H), 3,77 - 3,83 (m, 1H), 3,44 - 3,51 (m, 2H), 3,15 - 3,23 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,32 - 2,38 (m, 2H), 2,15 - 2,25 (m, 2H).
68	MS m/z 382,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,68 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 13,0$, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 13,0$, 1H), 3,58 - 3,67 (m, 1H), 3,26 - 3,30 (m, 2H), 2,87 - 2,96 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,20 - 2,28 (m, 2H), 2,05 - 2,16 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.

Пример 14

Получение соединения 57



Этап А: 5-Бром-1,2-дифтор-3-нитро-бензол (11,7 г, 49 ммоль, полученный согласно методике из примера 7, этап А) объединяли с гидрохлоридом гуанидина (23,5 г, 246 ммоль), K_2CO_3 (34 г, 246 ммоль) и ДМСО (75 мл). Смесь интенсивно перемешивали при $120\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 30 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли водный раствор 7,5 н. NaOH (100 мл). Смесь перемешивали при $60\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 30 мин. К смеси добавляли AcOH (75 мл) и H_2O (400 мл). Смесь фильтровали. Собранные твердые вещества сушили с получением 7-бром-5-фтор-1-оксидо-1,2,4-бензотриазин-1-илум-3-амина (9,6 г, 76%). MS m/z 259,1, 261,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап В: 7-Бром-5-фтор-1-оксидо-1,2,4-бензотриазин-1-иум-3-амин (9,6 г, 37 ммоль) растворяли в ТФУ (66 мл). К смеси добавляли NaNO_2 (13,1 г, 190 ммоль) маленькими частями при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, и затем охлаждали до 0 °С. К смеси медленно добавляли ледяную воду (20 мл). Полученное твердое вещество собирали, промывали с помощью H_2O и сушили. Твердое вещество суспендировали в CH_3CN , собирали посредством фильтрации и сушили с получением 7-бром-5-фтор-1-оксидо-1,2,4-бензотриазин-1-иум-3-ола (5,3 г, 55%). MS m/z 260,1, 262,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап С: 7-Бром-5-фтор-1-оксидо-1,2,4-бензотриазин-1-иум-3-ол (2,9 г, 11 ммоль) объединяли с POCl_3 (30 мл, 320 ммоль). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и затем добавляли ко льду. Смесь разделяли в CH_2Cl_2 и H_2O . Органический слой собирали и загружали на силикагель, элюировали посредством 0-10% EtOAc в CH_2Cl_2 с получением 7-(2,7-диметил-2*H*-индазол-5-ил)-5-фтор-*N*-метил-*N*-(пиперидин-4-ил)бензо[*e*][1,2,4]триазин-3-амин (490 мг, 16%). MS m/z 277,9, 279,9, 281,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап D: 7-Бром-3-хлор-5-фтор-1-оксидо-1,2,4-бензотриазин-1-иум (78 мг, 0,28 ммоль) объединяли с (2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)бориновой кислотой (53 мг, 0,28 ммоль, полученной согласно методике из примера 11), комплексом 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида дихлорметана (11 мг, 0,014 ммоль), 1,4-диоксаном (1,5 мл) и водным раствором 1 М K_2CO_3 (0,75 мл). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H_2O . Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-100% EtOAc в CH_2Cl_2 с получением 7-бром-3-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фтор-1-(λ 1-оксиданил)-1 λ 4-бензо[*e*][1,2,4]триазина (69 мг, 63%). MS m/z 389,0, 391,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап E: 7-Бром-3-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фтор-1-(λ 1-оксиданил)-1 λ 4-бензо[*e*][1,2,4]триазин (20 мг, 0,051 ммоль) объединяли с пинаколовым сложным эфиром *N*-Вос-1,2,5,6-тетрагидропиперидин-4-бориновой кислоты (19 мг, 0,062 ммоль), комплексом 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида дихлорметана (4 мг, 0,005 ммоль), 1,4-диоксаном (1 мл) и водным раствором 1 М K_2CO_3 (0,5 мл). Смесь

нагревали при 80 °С в течение 2 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 10-100% EtOAc в CH₂Cl₂ с получением *трет*-бутил 4-(3-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фтор-1-(λ1-оксиданил)-1λ4-бензо[*e*][1,2,4]триазин-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (20 мг, 79%). MS *m/z* 492,3 [M+H]⁺.

Этап F: *трет*-Бутил 4-(3-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фтор-1-(λ1-оксиданил)-1λ4-бензо[*e*][1,2,4]триазин-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (20 мг, 0,04 ммоль) объединяли с 10% Pd/C (5 мг) в MeOH (2 мл). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (1 атм) в течение 2 ч при 40 °С. Смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и хроматографировали на колонке C18 с обращенной фазой, элюировали посредством 40-100% CH₃CN в H₂O с получением *трет*-бутил 4-(3-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фторбензо[*e*][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (17 мг, 87%). MS *m/z* 478,5 [M+H]⁺.

Этап G: *трет*-Бутил 4-(3-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фторбензо[*e*][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат (17 мг, 0,036 ммоль) суспендировали в 4 н. HCl в 1,4-диоксане (1 мл, 4 ммоль HCl). Летучие вещества удаляли из смеси через 30 мин. Остаток суспендировали в CH₃CN. Твердые вещества собирали и сушили с получением 3-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фтор-7-(пиперидин-4-ил)бензо[*e*][1,2,4]триазина гидрохлорида (8 мг, 54%).

¹H ЯМР (метанол-*d*₄) δ: 8,89 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,48 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,51 (d, *J* = 1,3 Гц, 1H), 8,08 (dd, *J* = 10,6, 1,7 Гц, 1H), 3,61 - 3,67 (m, 2H), 3,35 - 3,43 (m, 1H), 3,25 - 3,33 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,32 - 2,38 (m, 2H), 2,09 - 2,19 (m, 2H), Протоны, соответствующие NH, не наблюдались.

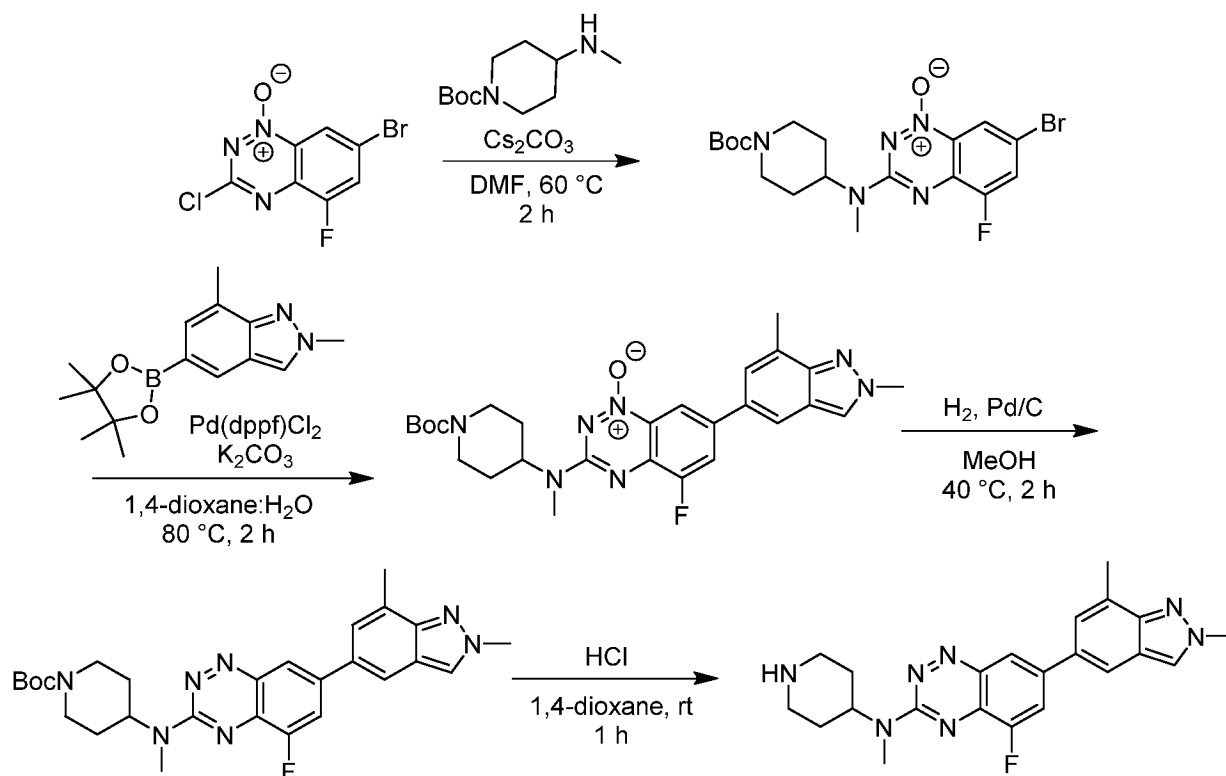
Используя методику, описанную выше для примера 14, дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, получали путем замены подходящей арилбориновой

кислоты на этапе D, подходящих реагентов и условий реакции, с получением соединений, таких как выбранные из:

Соед.	Данные
40	MS m/z 377,4 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,84 - 8,86 (m, 1H), 8,64 - 8,67 (m, 1H), 8,25 (dd, $J = 11,0, 1,9$ Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 3,63 - 3,70 (m, 1H), 3,32 - 3,38 (m, 2H), 2,94 - 3,02 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,25 - 2,32 (m, 2H), 2,10 - 2,19 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.
41	Исходный материал: 2-амино-5-бром-4-фторбензойная кислота MS m/z 381,4 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,89 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,65 - 8,68 (m, 1H), 8,25 (dd, $J = 10,8, 1,9$ Гц, 1H), 7,83 (dd, $J = 2,8, 0,6$ Гц, 1H), 7,70 (dd, $J = 12,0, 1,6$ Гц, 1H), 3,60 - 3,68 (m, 1H), 3,27 - 3,32 (m, 2H), 2,89 - 2,97 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,21 - 2,29 (m, 2H), 2,06 - 2,16 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.

Пример 15

Получение соединения 4



Этап А: 7-Бром-3-хлор-5-фтор-1-оксидо-1,2,4-бензотриазин-1-иум (60 мг, 0,22 ммоль, полученный согласно методике из примера 14, Этап С) объединяли с Cs_2CO_3 (104 мг, 0,32

ммоль) и 1-Вос-4-метиламинопиперидином (56 мг, 0,26 ммоль) в ДМФА (2 мл). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 10-80% EtOAc в CH₂Cl₂ с получением 7-бром-3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)-5-фторбензо[e][1,2,4]триазин 1-оксида (64 мг, 65%). MS *m/z* 356,2, 358,2 [M+H-Вос]⁺.

Этап В: 7-бром-3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)-5-фторбензо[e][1,2,4]триазин 1-оксид (64 мг, 0,14 ммоль) и 2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол (46 мг, 0,17 ммоль) объединяли с комплексом 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида дихлорметана (0,05 экв., 0,007 ммоль) и 1,4-диоксаном (1 мл). К смеси добавляли водный раствор 1 М K₂CO₃ (0,5 мл). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 10-90% EtOAc в CH₂Cl₂ с получением 3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)-7-(2,7-диметил-2*H*-индазол-5-ил)-5-фторбензо[e][1,2,4]триазин 1-оксида (74 мг, 100%). MS *m/z* 522,4 [M+H]⁺.

Этап С: 3-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)-7-(2,7-диметил-2*H*-индазол-5-ил)-5-фторбензо[e][1,2,4]триазин 1-оксид (74 мг, 0,14 ммоль) объединяли с 10% Pd/C (20 мг) в MeOH (2 мл). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (1 атм) при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением *трет*-бутил 4-[[7-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-5-фтор-1,2,4-бензотриазин-3-ил]-метил-амино]пиперидин-1-карбоксилата (70 мг, 97%). MS *m/z* 506,3 [M+H]⁺.

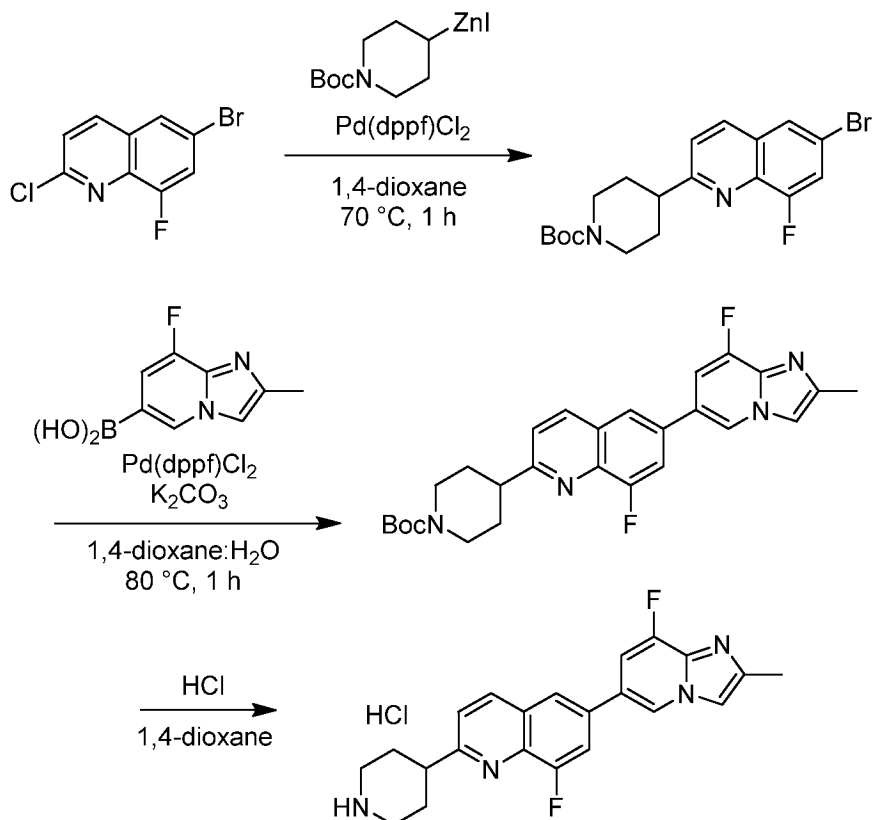
Этап D: *трет*-Бутил 4-[[7-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-5-фтор-1,2,4-бензотриазин-3-ил]-метил-амино]пиперидин-1-карбоксилат (70 мг, 0,14 ммоль) суспендировали в 4 н. HCl в 1,4-диоксане (1 мл, 4 ммоль HCl). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли из реакционной смеси потоком N₂. Остаток разделяли в CH₂Cl₂ и водном растворе 1 М K₂CO₃. Органический слой концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-10% MeOH (2 н. NH₃) в CH₂Cl₂ с

получением 7-(2,7-диметил-2*H*-индазол-5-ил)-5-фтор-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)бензо[е][1,2,4]триазин-3-амина (43 мг, 77%).

MS m/z 406,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ : 8,42 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,15 - 8,19 (m, 1H), 8,04 - 8,07 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,24 - 4,30 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,22 (br s, 3H), 3,06 - 3,11 (m, 2H), 2,61 - 2,66 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,72 - 1,81 (m, 2H), 1,64 - 1,70 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.

Пример 17

Получение соединения 50



Этап А: 6-Бром-2-хлор-8-фтор-хинолин (260 мг, 1,0 ммоль) объединяли с комплексом 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида дихлорметана (80 мг, 0,10 ммоль) и 1,4-диоксаном (4 мл). К смеси добавляли раствор 1-*трет*-бутоксикарбонилпиперидин-4-илцинка йодида в *N,N*-диметилацетамиде (2 мл, 2 ммоль, полученный согласно методике из примера 5, этап В) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 70 °С в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли из смеси потоком N₂. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-30% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил 4-(6-бром-8-фтор-2-хинолил)пиперидин-1-карбоксилата (235 мг, 58%).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,36 (dd, $J = 8,8, 1,6$ Гц, 1H), 8,10 - 8,14 (m, 1H), 7,85 (dd, $J = 10,3, 2,2$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,04 - 4,16 (m, 2H), 3,07 - 3,14 (m, 1H), 2,89 (br s, 2H), 1,88 - 1,96 (m, 2H), 1,64 - 1,74 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Этап В: *трет*-Бутил 4-(6-бром-8-фтор-2-хинолил)пиперидин-1-карбоксилат (40 мг, 0,10 ммоль) объединяли с (8-фтор-2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)бориновой кислотой (40 мг, 0,21 ммоль), комплексом 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида дихлорметана (4 мг, 0,005 ммоль), 1,4-диоксаном (1,5 мл) и водным раствором 1 М K_2CO_3 (0,75 мл). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H_2O . Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-80% EtOAc в CH_2Cl_2 с получением *трет*-бутил 4-[8-фтор-6-(8-фтор-2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-хинолил]пиперидин-1-карбоксилата (45 мг, 96%). MS m/z 479,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап С: *трет*-Бутил 4-[8-фтор-6-(8-фтор-2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-хинолил]пиперидин-1-карбоксилат (45 мг, 0,09 ммоль) суспендировали в 4 н. HCl в 1,4-диоксане (1 мл, 4 ммоль HCl). Летучие вещества удаляли из реакционной смеси через 30 мин. Остаток разделяли между CH_2Cl_2 и водным раствором 1 М K_2CO_3 . Органический слой концентрировали и хроматографировали на силикагеле, элюировали посредством 0-10% MeOH (2 н. NH_3) в CH_2Cl_2 . Собранный материал растворяли в 1,25 М HCl в MeOH. Летучие вещества удаляли с получением 8-фтор-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)хинолина гидрохлорида (35 мг, 90%).

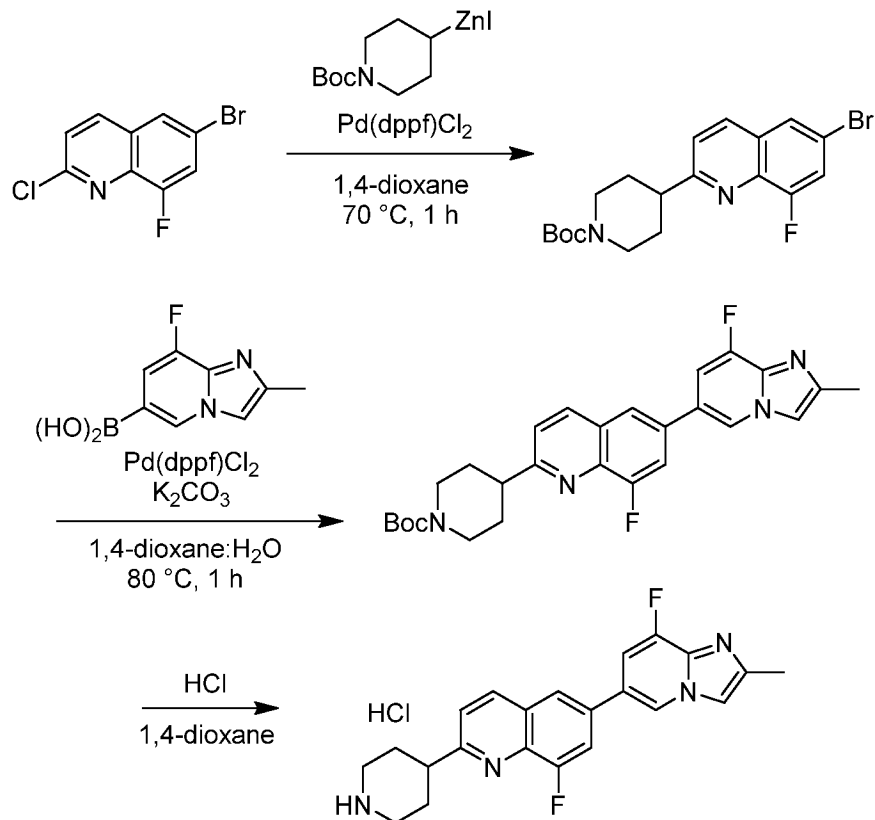
MS m/z 379,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,36 - 9,39 (m, 1H), 9,16 (br, 1H), 8,88 (br, 1H), 8,46 - 8,50 (m, 1H), 8,41 (d, $J = 11,8$ Гц, 1H), 8,34 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,13 (dd, $J = 12,1, 1,9$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 3,39 - 3,46 (m, 2H), 3,27 - 3,35 (m, 1H), 3,03 - 3,12 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,04 - 2,18 (m, 4H).

Используя методику, описанную выше для примера 17, дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, были получены путем замены указанного исходного материала на этапе А, подходящей бориновой кислоты на этапе В, подходящих реагентов и условий реакции, с получением соединений, таких как выбранные из:

Соед.	Исходный материал и данные
29	<p>Исходный материал: 7-бром-3-хлорхинолин</p> <p>MS m/z 357,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 9,26 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,59 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,01 - 8,03 (m, 1H), 7,98 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,81 - 7,83 (m, 1H), 7,53 - 7,58 (m, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,06 - 3,11 (m, 2H), 2,79 - 2,86 (m, 1H), 2,63 - 2,69 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,80 - 1,86 (m, 2H), 1,59 - 1,69 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.</p>
45	<p>Исходный материал: 6-бром-2-хлор-8-фтор-хинолин</p> <p>MS m/z 376,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 8,63 - 8,68 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,35 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,60 - 3,65 (m, 2H), 3,46 - 3,50 (m, 1H), 3,25 - 3,33 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,27 - 2,33 (m, 4H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.</p>
49	<p>Исходный материал: 6-бром-2-хлор-8-фтор-хинолин</p> <p>MS m/z 391,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 9,11 (br, 1H), 8,77 (br, 1H), 8,46 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,17 - 8,20 (m, 1H), 8,05 (dd, J = 12,7, 2,1, 1H), 7,73 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,06 - 7,08 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,39 - 3,45 (m, 2H), 3,24 - 3,31 (m, 1H), 3,02 - 3,12 (m, 2H), 2,04 - 2,18 (m, 4H).</p>

Пример 18

Получение соединения 51



Этап А: 8-Бром-6-хлор-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин (250 мг, 1,01 ммоль) объединяли с Cs₂CO₃ (700 мг, 2,15 ммоль в CH₃CN (5 мл). К смеси добавляли MeOH (0,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Летучие вещества удаляли из реакционной смеси. Остаток разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой собирали, концентрировали и хроматографировали на силикагеле, элюировали посредством 20-100% EtOAc в гексане с получением 6-хлор-8-метокси-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазина (180 мг, 90%). MS *m/z* 198,2, 202,2 [M+H]⁺.

Этап В: 6-Хлор-8-метокси-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин (39 мг, 0,20 ммоль) объединяли с KOAc (59 мг, 0,60 ммоль), комплексом 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида дихлорметана (8 мг, 0,01 ммоль) и бис(пинаколато)дибораном (63 мг, 0,25 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 95 °C в течение 1 ч. К смеси добавляли водный раствор 1 M K₂CO₃ (0,75 мл), *трет*-бутил 4-(6-бром-8-фтор-2-хинолил)пиперидин-1-карбоксилат (40 мг, 0,10 ммоль, полученный в примере 17,

Этап А) и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида дихлорметана (4 мг, 0,005 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-80% EtOAc в CH₂Cl₂ с получением *трет*-бутил 4-[8-фтор-6-(8-метокси-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-хинолил]пиперидин-1-карбоксилата (38 мг, 79%). MS *m/z* 492,4 [M+H]⁺.

Этап С: *трет*-Бутил 4-[8-фтор-6-(8-метокси-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-хинолил]пиперидин-1-карбоксилат (38 мг, 0,08 ммоль) суспендировали в 4 н. HCl в 1,4-диоксане (1 мл, 4 ммоль HCl). Летучие вещества удаляли из реакционной смеси потоком N₂ через 30 мин. Остаток суспендировали в CH₃CN, собирали посредством фильтрации и сушили с получением 8-фтор-6-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)хинолина гидрохлорида (26 мг, 79%).

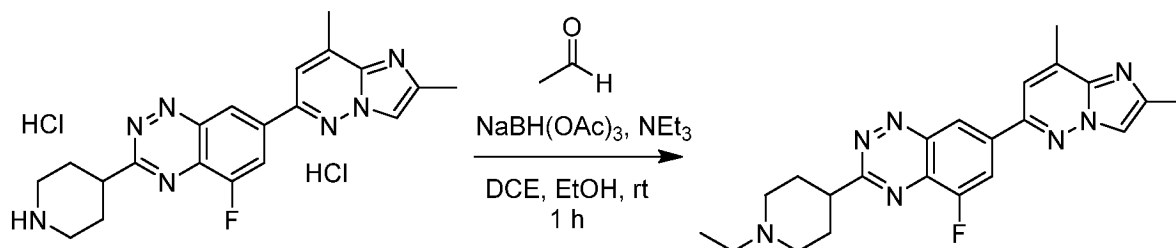
MS *m/z* 392,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆) δ: 9,22 (br, 1H), 8,95 (br, 1H), 8,77 - 8,80 (m, 1H), 8,60 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,37 (dd, *J* = 12,0, 2,0 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,35 (s, 3H), 3,39 - 3,45 (m, 2H), 3,29 - 3,37 (m, 1H), 3,02 - 3,12 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,06 - 2,20 (m, 4H).

Используя методику, описанную выше для примера 18, дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, получали путем замены подходящего реагента на этапе А, подходящих реагентов и условий реакции, с получением соединений, таких как выбранные из:

Соед.	Данные
53	MS <i>m/z</i> 436,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMCO- <i>d</i> ₆) δ: 8,97 (br, 1H), 8,71 (br, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 8,28 - 8,35 (m, 2H), 7,76 (br s, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 4,70 - 4,74 (m, 2H), 3,84 - 3,88 (m, 2H), 3,42 - 3,47 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,29 - 3,37 (m, 1H), 3,05 - 3,14 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,06 - 2,20 (m, 4H).
54	MS <i>m/z</i> 435,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 8,59 - 8,64 (m, 2H), 8,30 (dd, <i>J</i> = 12,0, 1,7 Гц, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 1,3 Гц, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 3,78 - 3,84 (m, 4H), 3,60 - 3,65 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,43 - 3,49 (m, 1H), 3,24 - 3,31 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,24 - 2,36 (m, 4H), Протоны, соответствующие NH, не наблюдались.

Пример 19

Получение соединения 70



7-(2,8-Диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фтор-3-(4-пиперидил)-1,2,4-бензотриазина дигидрохлорид (36 мг, 0,08 ммоль, полученный согласно методике из примера 13) объединяли с 1,2-дихлорэтаном (1 мл), EtOH (0,2 мл) и триэтиламино (22 мкл, 0,16 ммоль). К смеси добавляли ацетальдегид (18 мкл, 0,32 ммоль). Смесь становилась гомогенной. Смесь перемешивали в течение 5 мин. К смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (36 мг, 0,16 ммоль). Через 20 мин перемешивания при комнатной температуре, смесь загружали непосредственно на силикагель и хроматографировали, элюировали посредством 0-10% MeOH (2 н. NH₃) в CH₂Cl₂ с получением 7-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-3-(1-этилпиперидин-4-ил)-5-фторбензо[*e*][1,2,4]триазина (32 мг, 84%) в форме желтого порошка.

MS *m/z* 406,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-*d*₄) δ: 9,06 (s, 1H), 8,62 (dd, *J* = 10,9 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 3,69 - 3,77 (m, 1H), 3,48 - 3,56 (m, 2H), 2,98 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,84 - 2,92 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,45 - 2,52 (m, 2H), 2,32 - 2,42 (m, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,3 Гц, 3H).

С применением методики восстановительного аминирования, описанной выше для примера 19, дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, были получены путем замены указанных исходных материалов, альдегида, подходящих реагентов и условий реакции, с получением соединений, таких как выбранные из:

Соед.	Исходный материал и данные
2	Исходный материал: 2-(2-метил-2 <i>H</i> -индазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)хинолин (полученный согласно методике из примера 6) и ацетальдегид MS <i>m/z</i> 371,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 8,99 (br s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,34 - 8,40 (m, 2H), 8,15 - 8,20 (m, 1H), 8,04 - 8,10 (m, 2H), 7,19 (d, <i>J</i> = 9,5 Гц, 1H), 4,33 (s, 3H), 3,76 - 3,82 (m, 2H), 3,49 - 3,56 (m, 1H), 3,26 (q, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 3,19 - 3,24 (m, 2H), 2,31 - 2,36 (m, 2H), 2,18 - 2,23 (m, 2H), 1,44 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H).

Соед.	Исходный материал и данные
6	<p>Исходный материал: 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-8-фтор-2-(пиперидин-4-ил)хинолин (полученный согласно методике из примера 17) и формальдегид</p> <p>MS m/z 357,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 8,95 (br s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,44 - 8,50 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,76 - 7,78 (m, 2H), 4,22 (s, 3H), 4,00 - 4,07 (m, 2H), 3,22 - 3,28 (m, 1H), 3,14 - 3,20 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,27 - 2,33 (m, 4H).</p>
9	<p>Исходный материал: 6-(2-метил-2<i>H</i>-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)хинолин (полученный согласно методике из примера 2) и ацетальдегид</p> <p>MS m/z 371,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 9,11 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 8,58 - 8,64 (m, 2H), 8,48 - 8,54 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,74 - 7,78 (m, 2H), 4,23 (s, 3H), 3,75 - 3,80 (m, 1H), 3,63 - 3,67 (m, 2H), 3,08 - 3,18 (m, 4H), 2,32 - 2,46 (m, 4H), 1,32 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H).</p>
47	<p>Исходный материал: 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-8-фтор-2-(пиперидин-4-ил)хинолин (полученный согласно методике из примера 17) и формальдегид</p> <p>MS m/z 390,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 8,67 (s, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 12,0 Гц, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 3,54 - 3,57 (m, 1H), 3,14 - 3,25 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,20 - 2,25 (m, 4H).</p>
48	<p>Исходный материал: 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-8-фтор-2-(пиперидин-4-ил)хинолин (полученный согласно методике из примера 17) и ацетальдегид</p> <p>MS m/z 404,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 8,67 (s, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 12,0 Гц, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 3,60 - 3,64 (m, 1H), 3,27 - 3,32 (m, 2H), 3,07 - 3,16 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,22 - 2,26 (m, 4H), 1,30 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H).</p>
69	<p>Исходный материал: 7-(2,8-Диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-5-фтор-3-(4-пиперидил)-1,2,4-бензотриазин (полученный согласно методике из примера 13) и формальдегид</p> <p>MS m/z 392,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 9,27 (s, 1H), 8,70 (dd, <i>J</i> = 11,0, 1,7 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 3,70 - 3,77 (m, 1H), 3,59 - 3,65 (m, 2H), 3,21 - 3,30 (m, 2H), 2,84 (d, <i>J</i> = 4,7 Гц, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,41 - 2,47 (m, 2H), 2,25 - 2,35 (m, 2H).</p>

Соед.	Исходный материал и данные
75	<p>Исходный материал: 7-(2,8-диметилимидазо[1,2-<i>b</i>]пиридазин-6-ил)-5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолин (полученный согласно методике из примера 7) и 1,4-диоксан-2,5-диол</p> <p>MS <i>m/z</i> 421,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-<i>d</i>₄) δ: : 9,17 (s, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 8,42 - 8,47 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 3,98 - 4,01 (m, 2H), 3,88 - 3,94 (m, 2H), 3,63 - 3,70 (m, 1H), 3,35 - 3,42 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,44 - 2,52 (m, 4H), Протон, соответствующий OH, не наблюдался.</p>
76	<p>Исходный материал: 7-(2,8-диметилимидазо[1,2-<i>b</i>]пиридазин-6-ил)-5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолин и ацетальдегид (полученный согласно методике из примера 7)</p> <p>MS <i>m/z</i> 405,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-<i>d</i>₄) δ: 9,17 (s, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 8,42 - 8,47 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 3,81 - 3,87 (m, 2H), 3,63 - 3,70 (m, 1H), 3,25 - 3,38 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,38 - 2,52 (m, 4H), 1,47 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3H).</p>
77	<p>Исходный материал: 7-(2,8-диметилимидазо[1,2-<i>b</i>]пиридазин-6-ил)-5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолина дигидрохлорид (полученный согласно методике из примера 7)</p> <p>MS <i>m/z</i> 419,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 9,02 (s, 1H), 8,32 (dd, <i>J</i> = 11,0, 1,3 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 0,6 Гц, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 1H), 3,10 - 3,22 (m, 3H), 2,94 - 3,07 (m, 2H), 2,65 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 3H), 2,43 (d, <i>J</i> = 0,6 Гц, 3H), 2,02 - 2,14 (m, 4H), 1,52 - 1,61 (m, 2H), 1,12 - 1,18 (m, 2H), 0,92 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3H), Протоны, соответствующие HCl, не наблюдались.</p>
79	<p>Исходный материал: 7-(2,8-диметилимидазо[1,2-<i>b</i>]пиридазин-6-ил)-5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолина дигидрохлорид (полученный согласно методике из примера 7)</p> <p>MS <i>m/z</i> 391,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 9,05 (s, 1H), 8,36 (dd, <i>J</i> = 10,9, 1,4 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 0,6 Гц, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 1H), 3,36 - 3,48 (m, 3H), 2,80 - 2,94 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,44 (d, <i>J</i> = 0,6 Гц, 3H), 2,18 - 2,28 (m, 4H), Протоны, соответствующие HCl, не наблюдались.</p>
85	<p>Исходный материал: 7-(2,8-диметилимидазо[1,2-<i>b</i>]пиридазин-6-ил)-3-(пиперидин-4-ил)циннолин (полученный согласно методике из примера 7)</p> <p>MS <i>m/z</i> 387,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-<i>d</i>₄) δ: 9,01 (s, 1H), 8,57 (dd, <i>J</i> = 9, 1,5 Гц, 1H), 8,13 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 3,26 - 3,33 (m, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,65 (q, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,35 - 2,41 (m, 2H), 2,20 - 2,24 (m, 2H), 2,06 - 2,18 (m, 2H), 1,23 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H).</p>

Соед.	Исходный материал и данные
100	<p>Исходный материал: 5-фтор-7-(2-метилимидазо[1,2-<i>b</i>]пиридазин-6-ил)-3-(пиперидин-4-ил)циннолина дигидрохлорид (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 391,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-<i>d</i>₄) δ: 9,14 (s, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> = 9,5 Гц, 1H), 8,43 - 8,48 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 3,82 - 3,86 (m, 2H), 3,61 - 3,68 (m, 1H), 3,24 - 3,33 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,38 - 2,52 (m, 4H), 1,46 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H), Протоны, соответствующие HCl, не наблюдались.</p>
102	<p>Исходный материал: 5-фтор-7-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-<i>a</i>]пиридин-6-ил)-3-(пиперидин-4-ил)циннолина гидрохлорид (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 408,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-<i>d</i>₄) δ: 9,28 (d, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,47 (dd, <i>J</i> = 11,0, 1,2 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 8,12 (dd, <i>J</i> = 10,5, 1,7 Гц, 1H), 3,84 (br d, <i>J</i> = 12,5 Гц, 2H), 3,61 - 3,69 (m, 1H), 3,24 - 3,35 (m, 4H), 2,66 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 3H), 2,38 - 2,51 (m, 4H), 1,46 (t, <i>J</i> = 7,3 Гц, 3H), Протоны, соответствующие HCl, не наблюдались.</p>
110	<p>Исходный материал: 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-<i>a</i>]пиридин-6-ил)-8-фтор-2-(пиперидин-4-ил)хиноксалина гидрохлорид (полученный согласно методике из примера 38)</p> <p>MS <i>m/z</i> 405,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-<i>d</i>₄) δ: 8,88 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 1H), 8,03 (dd, <i>J</i> = 11,3, 1,8 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 3,17 (d, <i>J</i> = 11,3 Гц, 2H), 3,06 (spt, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 2,59-2,61 (m, 1H), 2,60 (s, 2H), 2,54 (q, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,21 (td, <i>J</i> = 11,3, 3,7 Гц, 2H), 2,03-2,12 (m, 4H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,3 Гц, 3H).</p>
111	<p>Исходный материал: 5-фтор-7-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-<i>b</i>]пиридазин-6-ил)-3-(пиперидин-4-ил)циннолина дигидрохлорид (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 421,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (хлороформ-<i>d</i>) δ: 8,80 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 12 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,37 - 3,42 (m, 1H), 3,21 (d, <i>J</i> = 11,3 Гц, 2H), 2,52 - 2,55 (m, 5H), 2,19 - 2,25 (m, 4H), 2,01 - 2,09 (m, 2H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H).</p>
113	<p>Исходный материал: (6-(5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолин-7-ил)-2-метилимидазо[1,2-<i>b</i>]пиридазин-8-ил)метанола дигидрохлорид (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 421,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-<i>d</i>₄) δ: 9,13 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,46 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 1H), 8,43 (dd, <i>J</i> = 10,6, 1,3 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 5,17 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 2H), 3,82 (br d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 2H), 3,61 - 3,70 (m, 1H), 3,23 - 3,30 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,39 - 2,50 (m, 4H), 1,45 (t, <i>J</i> = 7,3 Гц, 3H), Протоны, соответствующие HCl и OH, не наблюдались.</p>

Соед.	Исходный материал и данные
114	<p>Исходный материал: 6-(5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолин-7-ил)-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбонитрила дигидрохлорид (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 416,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (хлороформ-<i>d</i>) δ: 8,53 (s, 1H), 8,23 (dd, <i>J</i> = 10,8, 1,5 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 0,4 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 3,36 - 3,43 (m, 1H), 3,19 (br d, <i>J</i> = 11 Гц, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,52 - 2,54 (m, 2H), 2,21 - 2,23 (m, 4H), 1,98 - 2,08 (m, 2H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H).</p>
115	<p>Исходный материал: 7-(8-циклопропил-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолин (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 431,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (хлороформ-<i>d</i>) δ: 8,78 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 12 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,28 - 3,42 (m, 1H), 3,29 (br d, <i>J</i> = 12 Гц, 2H), 2,60 - 2,72 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,24 - 2,27 (m, 2H), 2,09 - 2,13 (m, 4H), 1,33 - 1,37 (m, 2H), 1,19 - 1,25 (m, 5H).</p>
119	<p>Исходный материал: 7-(6,8-диметилимидазо[1,2-a]пирозин-2-ил)-5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолин (полученный согласно методике из примера 41)</p> <p>MS <i>m/z</i> 405,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (хлороформ-<i>d</i>) δ: 8,86 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,21 (m, 3H), 4,59 (s, 1H), 3,28 (s, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,65 (dd, <i>J</i> = 14,4, 7,1 Гц, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,39 (t, <i>J</i> = 11,8 Гц, 2H), 2,27 - 2,06 (m, 4H), 1,23 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H).</p>
120	<p>Исходный материал: 6-(5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолин-7-ил)-2,4-диметилбензо[<i>d</i>]тиазол (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 421,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (хлороформ-<i>d</i>) δ: 8,58 (s, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71 (dd, <i>J</i> = 10,6, 1,2 Гц, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 3,34 - 3,40 (m, 1H), 3,20 (d, <i>J</i> = 11,2 Гц, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,51 - 2,56 (m, 2H), 2,08 - 2,24 (m, 4H), 2,01 - 2,05 (m, 2H), 1,23 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H).</p>
121	<p>Исходный материал: 7-(8-этил-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолина дигидрохлорид (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 419,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-<i>d</i>₄) δ: 9,18 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,40 - 8,50 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 3,84 (br d, <i>J</i> = 12,5 Гц, 2H), 3,61 - 3,70 (m, 1H), 3,16 - 3,31 (m, 6H), 2,71 (s, 3H), 2,38 - 2,52 (m, 4H), 1,58 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H), 1,46 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H), Протоны, соответствующие HCl, не наблюдались.</p>
122	<p>Исходный материал: 7-(8-этил-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолина дигидрохлорид (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 405,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-<i>d</i>₄) δ: 9,16 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 3,75 - 3,80 (m, 2H), 3,59 - 3,69 (m, 1H), 3,32 - 3,38 (m, 2H), 3,23 (q, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,37 - 2,49 (m, 4H), 1,57 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H) Протоны, соответствующие HCl, не наблюдались.</p>

Соед.	Исходный материал и данные
123	<p>Исходный материал: 7-(8-этил-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолина дигидрохлорид (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 435,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-<i>d</i>₄) δ: 9,17 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 10,7 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 3,98 - 4,02 (m, 2H), 3,88 - 3,94 (m, 2H), 3,62 - 3,68 (m, 1H), 3,35 - 3,42 (m, 4H), 3,23 (q, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,44 - 2,51 (m, 4H), 1,58 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H), Протоны, соответствующие HCl и OH, не наблюдались.</p>
124	<p>Исходный материал: <i>rac</i>-7-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-3-((2R,6R)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-5-фторциннолина дигидрохлорид (полученный согласно методике из примера 7)</p> <p>MS <i>m/z</i> 419,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-<i>d</i>₄) δ: 8,92 (s, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 10 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 3,76 (tt, <i>J</i> = 12,5, 3,5 Гц, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,30 - 2,36 (dd, <i>J</i> = 13, 5 Гц, 1H), 2,05 - 2,15 (m, 2H), 1,8 (q, <i>J</i> = 12,5 Гц, 1H), 1,32 (d, <i>J</i> = 7 Гц, 3H), 1,23 (d, <i>J</i> = 6 Гц, 3H).</p>
125	<p>Исходный материал: <i>rac</i>-7-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-3-((2R,6R)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-5-фторциннолина гидрохлорид (полученный согласно методике из примера 7)</p> <p>MS <i>m/z</i> 433,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-<i>d</i>₄) δ: 8,91 (s, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 11 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 3,65 - 3,80 (m, 2H), 3,13 - 3,27 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,13 (t, <i>J</i> = 13,5 Гц, 2H), 1,90 (q, <i>J</i> = 12,5 Гц, 1H), 1,34 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 3H), 1,21 - 1,30 (m, 6H).</p>
131	<p>Исходный материал: <i>rac</i>-3-((2R,6R)-2,6-диэтилпиперидин-4-ил)-7-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-5-фторциннолин (полученный согласно методике из примера 7)</p> <p>MS <i>m/z</i> 447,6 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-<i>d</i>₄) δ: 8,94 (s, 1H), 8,33 (d, <i>J</i> = 11 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,18 (br s, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,28 - 2,35 (m, 1H), 2,16-2,23 (m, 2H), 1,80 - 2,00 (m, 4H), 1,51 (m, 1H), 1,08 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H), 1,02 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H).</p>
132	<p>Исходный материал: 7-(2,7-диметил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолина дигидрохлорид (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 405,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (хлороформ-<i>d</i>) δ: 9,30 (s, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 12 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,37 (t, <i>J</i> = 13,2, 1H), 3,20 (d, <i>J</i> = 11,2, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,56 - 2,51 (m, 2H), 2,22 - 2,04 (m, 6H), 1,17 (t, <i>J</i> = 8 Гц, 3H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.</p>

Соед.	Исходный материал и данные
135	<p>Исходный материал: 5-(5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолин-7-ил)-2,7-диметилтиазоло[5,4-<i>b</i>]пиридина дигидрохлорид (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 422,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (хлороформ-<i>d</i>) δ: 8,90 (s, 1H), 8,34 (dd, <i>J</i> = 11, 1,2 Гц, 1H), 7,93 (s, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,33 (d, <i>J</i> = 12,4 Гц, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,65 - 2,71 (m, 2H), 2,37 - 2,39 (m, 2H), 2,24 - 2,29 (m, 2H), 2,13 - 2,20 (m, 2H), 1,23 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3H).</p>
136	<p>Исходный материал: 2-(5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолин-7-ил)-4,6-диметилксазоло[4,5-<i>c</i>]пиридина дигидрохлорид (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 406,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-<i>d</i>₄) δ: 9,11 (s, 1H), 8,35 (dd, <i>J</i> = 9,9, 1,2 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 3,41 - 3,56 (m, 1H), 3,28 - 3,25 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,61 (q, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 2,34 (td, <i>J</i> = 11,6, 2,1 Гц, 2H), 2,24 - 2,10 (m, 4H), 1,22 (t, <i>J</i> = 7,3 Гц, 3H).</p>
147	<p>Исходный материал: 2-(5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолин-7-ил)-4,6-диметилтиазоло[4,5-<i>c</i>]пиридина дигидрохлорид (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 422,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (хлороформ-<i>d</i>) δ: 8,89 (s, 1H), 8,32 (dd, <i>J</i> = 10,1,2 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,22 (d, <i>J</i> = 12,4 Гц, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,54 - 2,57 (m, 2H), 2,21 - 2,25 (br s, 4H), 2,04 - 2,11 (m, 2H), 1,18 (t, <i>J</i> = 14,4 Гц, 3H).</p>
152	<p>Исходный материал: 5-(5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолин-7-ил)-2,7-диметилксазоло[5,4-<i>b</i>]пиридина дигидрохлорид (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 406,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (хлороформ-<i>d</i>) δ: 8,89 (s, 1H), 8,29 (dd, <i>J</i> = 10,6, 1,6 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 3,35 - 3,39 (m, 1H), 3,21 (d, <i>J</i> = 10,4 Гц, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,55 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 2,18 - 2,21 (m, 4H), 2,03 - 2,07 (m, 2H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H).</p>
155	<p>Исходный материал: <i>rac</i>-7-(2,8-диметилимидазо[1,2-<i>b</i>]пиридазин-6-ил)-3-((2<i>R</i>,6<i>R</i>)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-5-фторциннолина гидрохлорид (полученный согласно методике из примера 7)</p> <p>MS <i>m/z</i> 449,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 8,96 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 11,5 Гц, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,52 (t, <i>J</i> = 6,5 Гц, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,09 (br s, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,60 - 2,70 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,22 (td, <i>J</i> = 12,5, 5,5 Гц, 1H), 1,98 (d, <i>J</i> = 12 Гц, 1H), 1,90 (d, <i>J</i> = 11,5 Гц, 1H), 1,70 (q, <i>J</i> = 12,5 Гц, 1H), 1,26 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 3H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 3H), Протон, соответствующий ОН, не наблюдался.</p>

Соед.	Исходный материал и данные
161	<p>Исходный материал: 7-(2,8-диметилимидазо[1,2-<i>b</i>]пиридазин-6-ил)-3-((2<i>S</i>,4<i>r</i>,6<i>R</i>)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-5-фторциннолина дигидрохлорид (полученный согласно методике из примера 7)</p> <p>MS <i>m/z</i> 419,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-<i>d</i>₄) δ: 8,92 (s, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 11 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 3,51 (m, 1H), 2,8 (br s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,20 (d, <i>J</i> = 11,5 Гц, 2H), 1,96 (q, <i>J</i> = 12,5 Гц, 2H), 1,37 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 6H).</p>
164	<p>Исходный материал: 7-(2,7-диметил-2H-пиразоло[4,3-<i>b</i>]пиридин-5-ил)-5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолина дигидрохлорид (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 405,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (хлороформ-<i>d</i>) δ: 8,88 (s, 1H), 8,38 (dd, <i>J</i> = 10,8, 1,2 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 4,32 (s, 3H), 3,32 - 3,44 (m, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,66 - 2,71 (m, 2H), 2,25 - 2,29 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,25 - 1,29 (m, 2H).</p>
173	<p>Исходный материал: 5-фтор-7-(7-метокси-2-метил-2H-пиразоло[4,3-<i>b</i>]пиридин-5-ил)-3-(пиперидин-4-ил)циннолина дигидрохлорид (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 421,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (хлороформ-<i>d</i>) δ: 8,84 (s, 1H), 8,37 (dd, <i>J</i> = 10,8, 1,2 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,29 (s, 3H), 4,22 (s, 3H), 3,34 - 3,41 (m, 1H), 3,20 (br d, <i>J</i> = 12 Гц, 2H), 2,50 - 2,55 (m, 2H), 2,17 - 2,23 (m, 4H), 1,98 - 2,08 (m, 2H) 1,21 (t, <i>J</i> = 6,4 Гц, 3H).</p>
174	<p>Исходный материал: 7-(7-этил-2-метил-2H-пиразоло[4,3-<i>b</i>]пиридин-5-ил)-5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолин (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 419,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (хлороформ-<i>d</i>) δ: 8,89 (s, 1H), 8,38 (dd, <i>J</i> = 10,9, 1,3 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 4,31 (s, 3H), 3,39 (t, <i>J</i> = 11,9 Гц, 1H), 3,27 - 3,13 (m, 4H), 2,56 (dd, <i>J</i> = 14,0, 7,5 Гц, 2H), 2,24 (d, <i>J</i> = 10,5 Гц, 4H), 2,07 (dd, <i>J</i> = 24,6, 12,5 Гц, 2H), 1,52 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H), 1,19 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H).</p>
176	<p>Исходный материал: 6-(5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолин-7-ил)-2-метилимидазо[1,2-<i>b</i>]пиридазин-8-карбонитрил дигидрохлорид (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 402,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-<i>d</i>₄) δ: 9,22 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,43 (dd, <i>J</i> = 10,8, 0,9 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 3,76 (br d, <i>J</i> = 12,5 Гц, 2H), 3,64 (tt, <i>J</i> = 10,6, 6,2 Гц, 1H), 3,35 (dd, <i>J</i> = 12,0, 4,4 Гц, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,49 - 2,34 (m, 4H), Протоны, соответствующие HCl, не наблюдались.</p>

Соед.	Исходный материал и данные
178	<p>Исходный материал: 6-(5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолин-7-ил)-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбонитрил дигидрохлорид (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 432,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-<i>d</i>₄) δ: 9,16 (s, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,43 (br d, <i>J</i> = 10,22 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 3,96 - 4,02 (m, 2H), 3,89 (br d, <i>J</i> = 12,51 Гц, 2H), 3,58 - 3,71 (m, 2H), 3,35 - 3,40 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,41 - 2,51 (m, 4H), Протоны, соответствующие OH и HCl, не наблюдались.</p>
179	<p>Исходный материал: 6-(5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолин-7-ил)-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбонитрил (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 434,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-<i>d</i>₄) δ: 9,16 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,42 (d, <i>J</i> = 10,0 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 4,98 - 5,02 (m, 1H), 4,89 - 4,93 (m, 1H), 3,90 (br d, <i>J</i> = 12,5 Гц, 2H), 3,62 - 3,71 (m, 3H), 3,39 - 3,50 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,44 - 2,52 (m, 4H), Протоны, соответствующие HCl, не наблюдались.</p>
180	<p>Исходный материал: (6-(5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолин-7-ил)-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)метанол (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 407,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-<i>d</i>₄) δ: 8,94 (s, 1H), 8,33 - 8,39 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 1,98 Гц, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,48 - 3,63 (m, 3H), 3,11 (br s, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,31 - 2,40 (m, 4H), Протон, соответствующий OH, не наблюдался.</p>
181	<p>Исходный материал: (6-(5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолин-7-ил)-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)метанола дигидрохлорид (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 437,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-<i>d</i>₄) δ: 9,14 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 10,1 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,96 - 4,01 (m, 2H), 3,89 (br d, <i>J</i> = 12,7 Гц, 2H), 3,35 - 3,40 (m, 3H), 3,20 - 3,27 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,43 - 2,50 (m, 4H), Протоны, соответствующие OH и HCl, не наблюдались.</p>
182	<p>Исходный материал: (6-(5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолин-7-ил)-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)метанола дигидрохлорид</p> <p>MS <i>m/z</i> 439,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-<i>d</i>₄) δ: 9,14 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,45 - 8,49 (m, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 10 Гц, 1H), 8,33 - 8,37 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,91 - 5,06 (m, 2H), 3,90 (br d, <i>J</i> = 12,21 Гц, 2H), 3,61 - 3,72 (m, 3H), 3,37 - 3,47 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,43 - 2,54 (m, 4H), Протоны, соответствующие OH и HCl, не наблюдались.</p>

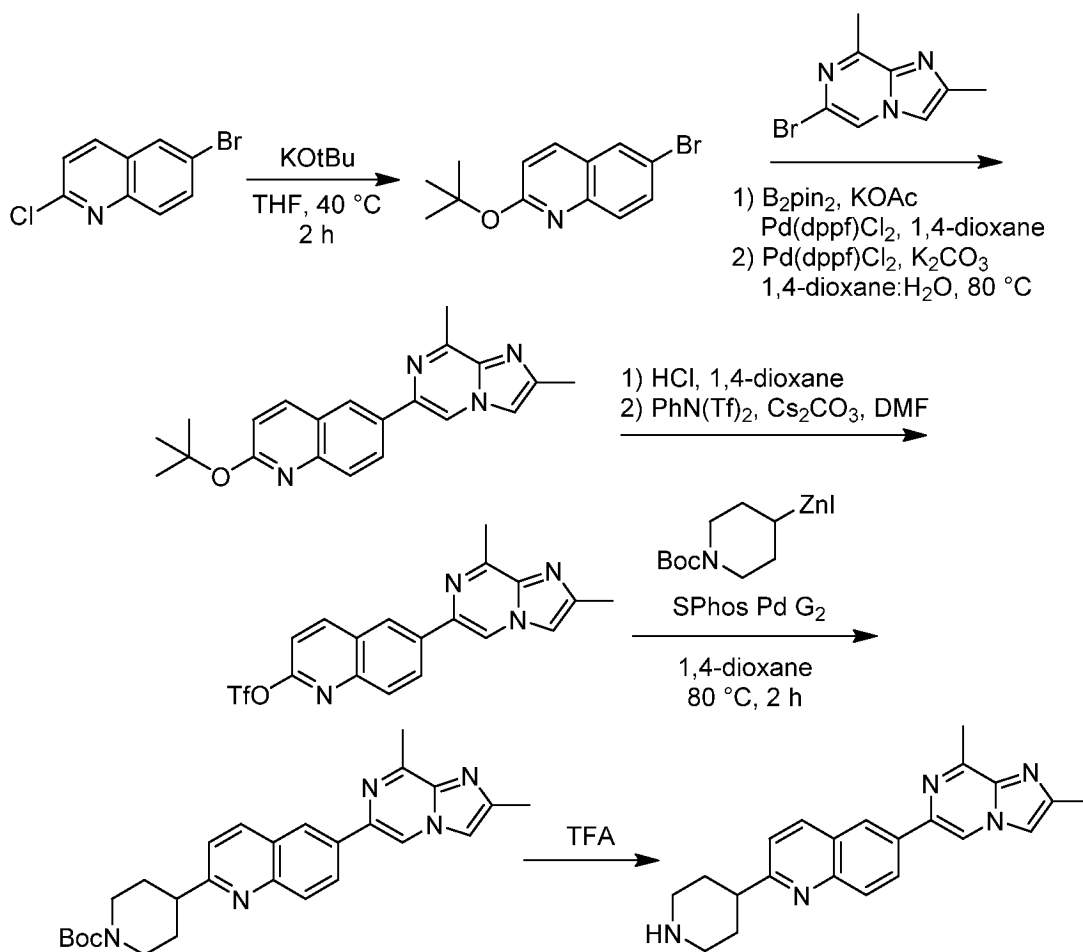
Соед.	Исходный материал и данные
188	<p>Исходный материал: 3-(азепан-4-ил)-7-(2,8-диметилимидазо[1,2-<i>b</i>]пиридазин-6-ил)-5-фторциннолина дигидрохлорид (полученный согласно методике из примера 7)</p> <p>MS <i>m/z</i> 405,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-<i>d</i>₄) δ: 8,92 (s, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 11,5 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 3,62 (септет, <i>J</i> = 5 Гц, 1H), 3,03 - 3,09 (m, 1H), 2,85 - 2,92 (m, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,28 - 2,40 (m, 1H), 2,20 - 2,28 (m, 2H), 2,03-2,20 (m, 2H), 1,90 - 1,99 (m, 1H).</p>
189	<p>Исходный материал: <i>rac</i>-3-(азепан-4-ил)-7-(2,8-диметилимидазо[1,2-<i>b</i>]пиридазин-6-ил)-5-фторциннолин (полученный согласно методике из примера 7)</p> <p>MS <i>m/z</i> 419,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-<i>d</i>₄) δ: 8,87 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 11 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 3,60 (септет, <i>J</i> = 5 Гц, 1H), 3,09 - 3,15 (m, 1H), 2,83 - 3,00 (m, 3H), 2,75 (q, <i>J</i> = 7 Гц, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,20 - 2,35 (m, 3H), 2,00 - 2,20 (m, 2H), 1,90 - 1,98 (m, 1H), 1,20 (t, <i>J</i> = 7 Гц, 3H).</p>
190	<p>Исходный материал: <i>rac</i>-3-(азепан-4-ил)-7-(2,8-диметилимидазо[1,2-<i>b</i>]пиридазин-6-ил)-5-фторциннолин (полученный согласно методике из примера 7)</p> <p>MS <i>m/z</i> 435,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-<i>d</i>₄) δ: 8,91 (s, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 11 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 3,76 (t, <i>J</i> = 6 Гц, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,17 - 3,21 (m, 1H), 2,99-3,07 (m, 3H), 2,88 (t, <i>J</i> = 6 Гц, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,00 - 2,34 (m, 5 H), 1,91-1,98 (m, 1H), Протон, соответствующий ОН, не наблюдался.</p>
197	<p>Исходный материал: 2-(5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолин-7-ил)-4,6-диметилтиазоло[5,4-<i>c</i>]пиридин (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 422,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (хлороформ-<i>d</i>) δ: 8,93 (s, 1H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 9,9, 1,4 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 3,38 - 3,29 (m, 1H), 3,16 (d, <i>J</i> = 11,2 Гц, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,49 (q, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 2,25 - 2,09 (m, 4H), 2,06 - 1,93 (m, 2H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H).</p>
200	<p>Исходный материал: 5-фтор-7-(2-метил-8-феноксиимидазо[1,2-<i>b</i>]пиридазин-6-ил)-3-(пиперидин-4-ил)циннолин (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 483,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-<i>d</i>₄) δ: 8,59 (s, 1H), 8,25 (dd, <i>J</i> = 10,8, 1,2 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,61 - 7,65 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 3,33 - 3,34 (m, 1H), 3,23 - 3,32 (m, 2H), 2,54 - 2,62 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,28 - 2,34 (m, 2H), 2,07 - 2,19 (m, 4H), 1,20 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H).</p>

Соед.	Исходный материал и данные
205	<p>Исходный материал: 2-(6-(5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолин-7-ил)-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)ацетонитрила дигидрохлорид (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 430,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-<i>d</i>₄) δ: 9,00 (s, 1H), 8,39 (dd, <i>J</i> = 11, 1,6 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 3,49 - 3,52 (m, 3H), 2,91 - 2,94 (m, 2H), 2,70 - 2,79 (br s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,22 - 2,35 (m, 6H), 1,32 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H).</p>
206	<p>Исходный материал: 2-(6-(5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолин-7-ил)-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)этан-1-ола дигидрохлорид (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 435,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-<i>d</i>₄) δ: 8,96 (s, 1H), 8,36 (dd, <i>J</i> = 11,6, 1,2 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,09 (t, <i>J</i> = 6,2 Гц, 2H), 3,34 - 3,37 (br s, 3H), 3,25 - 3,28 (m, 2H), 2,61 - 2,63 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,14 - 2,20 (m, 4H), 1,22 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), Протон, соответствующий OH, не наблюдался.</p>
212	<p>Исходный материал: 5-фтор-7-(2-метил-8-пропилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-3-(пиперидин-4-ил)циннолина дигидрохлорид (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 433,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (хлороформ-<i>d</i>) δ: 8,84 (s, 1H), 8,22 (dd, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 3,43 (t, <i>J</i> = 12 Гц, 1H), 3,26 (d, <i>J</i> = 10,8 Гц, 2H), 3,12 (t, <i>J</i> = 7,6, 2H), 2,60 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,27 - 1,91 (m, 8H), 1,21 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,11 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H).</p>
213	<p>Исходный материал: 2-(5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолин-7-ил)-4,6-диметилксазоло[4,5-с]пиридина дигидрохлорид (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 422,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (хлороформ-<i>d</i>) δ: 9,11 (s, 1H), 8,22 (dd, <i>J</i> = 9,6, 1,2 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,80 - 3,66 (m, 2H), 3,46 - 3,27 (m, 3H), 2,87 - 2,70 (m, 5H), 2,64 - 2,50 (m, 5H), 2,30 - 2,18 (m, 4H), Протон, соответствующий OH, не наблюдался.</p>
214	<p>Исходный материал: 2-(5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолин-7-ил)-4,6-диметилксазоло[4,5-с]пиридин (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS <i>m/z</i> 392,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (хлороформ-<i>d</i>) δ: 9,17 (s, 1H), 8,26 (dd, <i>J</i> = 9,7, 1,3 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,40 - 3,29 (m, 1H), 3,10 (d, <i>J</i> = 11,7 Гц, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,30 - 2,15 (m, 4H), 2,11 - 1,98 (m, 2H).</p>

Соед.	Исходный материал и данные
222	<p>Исходный материал: 5-фтор-7-(8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-3-(пиперидин-4-ил)хинолин (полученный согласно методике из примера 29)</p> <p>MS m/z 433,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол-d_4) δ: 8,97 (s, 1H), 8,36 (dd, $J = 10,9, 1,3$ Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 3,76 - 3,69 (m, 1H), 3,39 (d, $J = 11,7$ Гц, 2H), 3,28 (s, 1H), 2,65 (dd, $J = 14,4, 7,2$ Гц, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,38 (t, $J = 11,0$ Гц, 2H), 2,27 - 2,10 (m, 4H), 1,54 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H), 1,23 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H).</p>

Пример 20

Получение соединения 18



Этап А: 6-Бром-2-хлор-хинолин (300 мг, 1,2 ммоль) растворяли в ТГФ (7,5 мл). К раствору добавляли раствор KOtBu в ТГФ (2,5 мл, 2,5 ммоль, 1,0 М). Смесь нагревали при 40 °C в течение 2 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым

раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-20% EtOAc в гексане с получением 6-бром-2-*трет*-бутоксидхинолина (310 мг, 89%). MS m/z 224,2, 226,2 [$\text{M}+\text{H}-\text{tBu}$]⁺.

Этап В: 6-Бром-2-*трет*-бутоксидхинолин (310 мг, 1,11 ммоль) объединяли с бис(пинаколато)дибороном (375 мг, 1,46 ммоль), комплексом 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида дихлорметана (40 мг, 0,048 ммоль), KOAc (300 мг, 3,03 ммоль) и 1,4-диоксаном (4 мл). Смесь перемешивали при 90 °C в течение 2 ч с получением 2-*трет*-бутоксид-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолина в качестве неочищенной смеси, которую применяли без очистки. MS m/z 272,3 [$\text{M}+\text{H}-\text{tBu}$]⁺.

6-Бром-2,8-диметил-имидазо[1,2-а]пирозин (100 мг, 0,44 ммоль) и 2-*трет*-бутоксид-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин (164 мг, 0,50 ммоль, полученный выше) объединяли с комплексом 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида дихлорметана (20 мг, 0,024 ммоль), 1,4-диоксаном (2,5 мл) и водным раствором 1 М K_2CO_3 (1,5 мл). Смесь нагревали при 80 °C в течение 2 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H_2O . Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-20% EtOAc в гексане с получением 2-*трет*-бутоксид-6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)хинолина (140 мг, 73%). MS m/z 347,3 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

Этап С: 2-*трет*-Бутоксид-6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)хинолин (130 мг, 0,38 ммоль) суспендировали в 4 н. HCl в 1,4-диоксане (1 мл, 4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли. Остаток суспендировали в ДМФА (1 мл) с Cs_2CO_3 (325 мг, 1,0 ммоль). К смеси добавляли *N,N*-бис(трифторметилсульфонил)анилин (107 мг, 0,30 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H_2O . Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 10-100% EtOAc в гексане с получением [6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)-2-хинолил]трифторметансульфоната (90 мг, 56%). MS m/z 423,3 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

Этап D: [6-(2,8-Диметилимидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)-2-хинолил] трифторметансульфонат (90 мг, 0,21 ммоль) объединяли с 1-трет-бутоксикарбонилпиперидин-4-илцинка иодидом (0,25 мл, 0,25 ммоль, полученным согласно методике из примера 5, этап В), комплексом 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида дихлорметана (8 мг, 0,01 ммоль), 1,4-диоксаном (2 мл). Смесь нагревали при 80 °С в течение 20 мин. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 10-100% EtOAc в гексане, затем 5% MeOH в EtOAc, с получением *трет*-бутил 4-[6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)-2-хинолил]пиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 62%). MS *m/z* 458,4 [M+H]⁺.

Этап E: *трет*-Бутил 4-[6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)-2-хинолил]пиперидин-1-карбоксилат (60 мг, 0,1311 ммоль) растворяли в ТФУ (1 мл). Через 20 мин, летучие вещества удаляли. Остаток разделяли между CH₂Cl₂ и водным раствором 1 М K₂CO₃. Органический слой загружали непосредственно на силикагель, элюировали посредством 0-20% MeOH (2 М NH₃) в CH₂Cl₂ с получением 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)хинолина в форме белого порошка (15 мг, 32%).

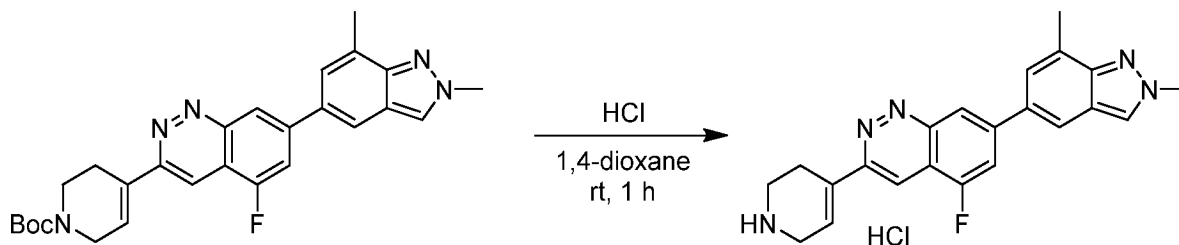
MS *m/z* 358,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆) δ: 9,17 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,36 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Гц, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 3,11 - 3,17 (m, 2H), 2,98 - 3,05 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,69 - 2,77 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,87 - 1,95 (m, 2H), 1,75 - 1,85 (m, 2H).

Используя методику, описанную выше для примера 20, дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, получали путем замены подходящей арилбориновой кислоты на этапе В, подходящих реагентов и условий реакции, с получением соединений, таких как выбранные из:

Соед.	Данные
19	MS <i>m/z</i> 358,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMCO- <i>d</i> ₆) δ: 8,67 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 8,42 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 1,3 Гц, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 3,24 - 3,30 (m, 2H), 3,09 - 3,15 (m, 1H), 2,84 - 2,91 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,87 - 1,95 (m, 2H), 1,75 - 1,85 (m, 2H).

Пример 21

Получение соединения 55



tert-Бутил 4-(7-(2,7-диметил-2*H*-индазол-5-ил)-5-фторциннолин-3-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилат (25 мг, 0,053 ммоль, полученный согласно примеру 7, этап I) перемешивали в присутствии HCl в диоксане (4*M*, 1 мл, 4 ммоль) в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали, и твердые вещества промывали эфиром, затем 9:1 CH₂Cl₂:MeOH с получением 7-(2,7-диметил-2*H*-индазол-5-ил)-5-фтор-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)циннолина гидрохлорида (19 мг, 88%).

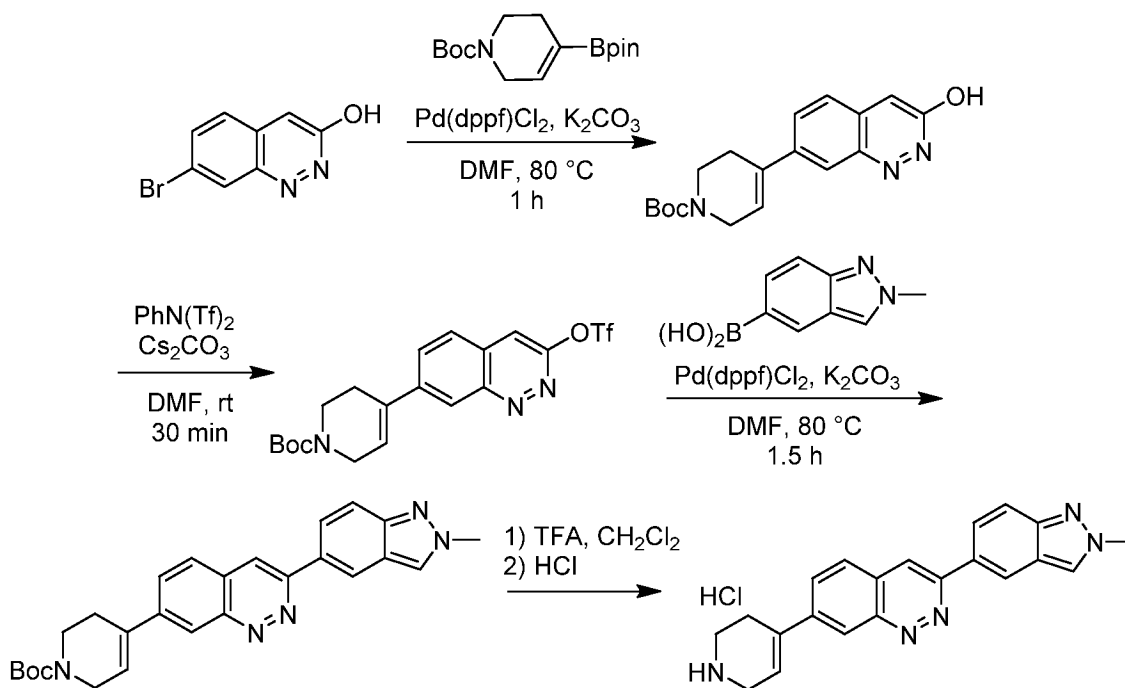
MS m/z 374,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆) δ : 9,30 - 9,40 (br s, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,24 (dd, $J = 11,5$, 1 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,21 (br s, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,94 (br s, 2H), 3,40 - 3,50 (m, 2H), 3,05 (br s, 2H), 2,64 (s, 3H).

Используя методику, описанную выше для примера 2, дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, были получены путем замены подходящего исходного материала, подходящих реагентов и условий реакции, с получением соединений, таких как выбранные из:

Соед.	Данные
225	MS m/z 375,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (хлороформ- <i>d</i>) δ : 8,70 (s, 1H), 8,08 (dd, $J = 10,7$, 1,0 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,11 (br s, 1H), 4,23 (dd, $J = 6,8$, 2,2 Гц, 2H), 3,73 (dd, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,79 (br s, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.
208	MS m/z 431,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (хлороформ- <i>d</i>) δ : 8,81 - 8,89 (m, 1H), 8,21 (d, $J = 10,1$ Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 7,13 (br s, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,59 - 2,73 (br m, 2H), 2,53 - 2,57 (m, 3H), 1,43 (br s, 12H).

Пример 22

Получение соединения 4



Этап А: 7-Бромциннолин-3-ол (100 мг, 0,44 ммоль, полученный согласно методике, используемой для 7-бром-5-фтор-циннолин-3-ола в примере 7), *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (200 мг, 0,65 ммоль), $\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (50 мг, 0,061 ммоль), ДМФА (2,5 мл) и водный раствор K_2CO_3 (2M, 0,825 мл, 1,65 ммоль) нагревали при $80\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 часа. Затем смесь разделяли между H_2O и EtOAc. Органический слой промывали посредством H_2O , и затем соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Посредством очистки с помощью хроматографии на силикагеле (5% MeOH в CH_2Cl_2) с последующим растиранием с эфиром получали *трет*-бутил 4-(3-гидроксициннолин-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (110 мг) в форме желтого твердого вещества. MS m/z 328,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап В: *трет*-Бутил 4-(3-гидроксициннолин-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (108 мг, 0,33 ммоль), 1,1,1-трифтор-*N*-фенил-*N*-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамид (143 мг, 0,4 ммоль), Cs_2CO_3 (175 мг, 0,54 ммоль) и ДМФА (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь

разделяли между H₂O и EtOAc. Органический слой промывали посредством H₂O и солевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Посредством очистки с помощью хроматографии на силикагеле (0-5% EtOAc в CH₂Cl₂) получали *трет*-бутил 4-(3-(((трифторметил)сульфонил)окси)циннолин-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (109 мг, 54% за два этапа) в форме белого твердого вещества.

¹H ЯМР (ацетон-*d*₆) δ: 8,53 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,28 (dd, *J* = 9 Гц, 2 Гц, 1H), 8,23 (d, *J* = 9 Гц, 1H), 6,69 (br s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

Этап С: Смесь *трет*-бутил 4-(3-(((трифторметил)сульфонил)окси)циннолин-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (85 мг, 0,18 ммоль), (2-метил-2*H*-индазол-5-ил)бориновой кислоты (51 мг, 0,29 ммоль), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (40 мг, 0,05 ммоль), диоксана (1,05 мл) и водного раствора K₂CO₃ (2M, 220 мкл, 0,44 ммоль) нагревали при 80 °C в течение 90 мин. Смесь разделяли между H₂O и CH₂Cl₂. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (20% ацетон в CH₂Cl₂, затем 5% MeOH в CH₂Cl₂). Полученный материал растирали с 2:1 гексан:CH₂Cl₂. Твердый материал собирали и сушили с получением *трет*-бутил 4-(3-(2-метил-2*H*-индазол-5-ил)циннолин-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (51 мг, 64%) в форме желтого твердого вещества.

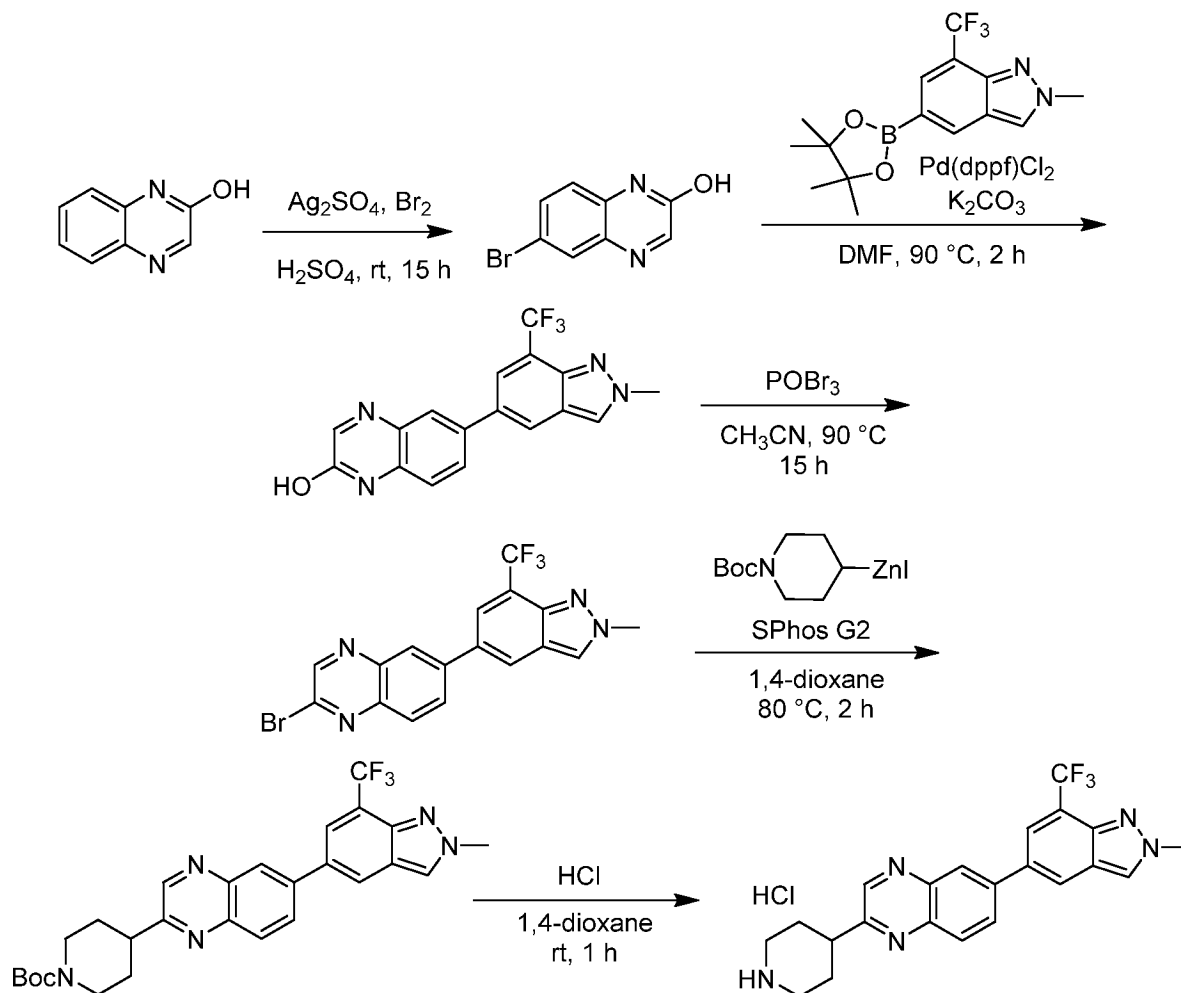
¹H ЯМР (DMCO-*d*₆) δ: 8,72 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,21 (dd, *J* = 9 Гц, 2 Гц, 1H), 8,11 (dd, *J* = 9 Гц, 2 Гц, 1H), 8,06 (d, *J* = 9 Гц, 1H), 7,80 (d, *J* = 9 Гц, 1H), 6,61 (br s, 1H), 4,23 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 3,64 (t, *J* = 5,5 Гц, 2H), 2,72 (s, 2H), 1,46 (s, 9H).

Этап D: Раствор *трет*-бутил 4-(3-(2-метил-2*H*-индазол-5-ил)циннолин-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (51 мг, 0,12 ммоль в CH₂Cl₂ (1 мл) и ТФУ (0,3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли потоком N₂. Твердый материал растирали с 1 н. HCl в эфире в течение 1 ч, и летучие вещества удаляли потоком N₂. Остаток промывали с помощью 4:1 CH₂Cl₂:MeOH и сушили с получением 3-(2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)циннолина гидрохлорида (42 мг, 100%) в форме светло-коричневого твердого вещества.

MS *m/z* 342,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆) δ: 9,25 (br s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,22 (dd, *J* = 9 Гц, 1,5 Гц, 1H), 8,14 (dd, *J* = 9 Гц, 2 Гц, 1H), 8,10 (d, *J* = 9 Гц, 1H), 7,81 (d, *J* = 9 Гц, 1H), 6,65 (br s, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,95 (s, 2H).

Пример 23

Получение соединения 24



Этап А: Хиноксалин-2-ол (2,0 г, 13,7 ммоль), концентрированную H_2SO_4 (14 мл), Ag_2SO_4 (2,12 г, 6,8 ммоль) и Br_2 (0,7 мл, 13,6 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Смесь фильтровали для удаления AgBr . Твердое вещество промывали серной кислотой. Объединенный фильтрат выливали на лед. Белое твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали посредством H_2O , EtOH , и эфиром, и затем сушили с получением 6-бромхиноксалин-2-ола (2,7 г, 87%) в форме светло-коричневого твердого вещества, содержащего 10% непрореагировавшего исходного материала.

^1H ЯМР ($\text{DMCO-}d_6$) δ : 12,54 (br s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 2$ Гц, 1H), 7,73 (dd, $J = 9$ Гц, 2 Гц, 1H), 7,27 (d, $J = 9$ Гц, 1H).

Этап В: 6-Бромхиноксалин-2-ол (200 мг, 0,88 ммоль), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-(трифторметил)-2*H*-индазол (300 мг, 1,09 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (50 мг, 0,061 ммоль), ДМФА (5 мл), и водный раствор K₂CO₃ (2М, 1,65 мл, 3,3 ммоль) нагревали при 90 °С в течение 2 ч. К смеси добавляли разбавленный водный раствор HCl. Твердый материал собирали фильтрацией, промывали посредством H₂O, EtOH и эфиром, и затем сушили с получением неочищенного 6-(2-метил-7-(трифторметил)-2*H*-индазол-5-ил)хиноксалин-2-ола (231 мг). MS *m/z* 345,2 [M+H]⁺.

Этап С: 6-(2-Метил-7-(трифторметил)-2*H*-индазол-5-ил)хиноксалин-2-ол (231 мг, 0,67 ммоль), CH₃CN (3 мл) и POBr₃ (1,2 г, 4,18 ммоль) нагревали при 90 °С в течение 15 ч. Смесь разбавляли в эфире и фильтровали. Твердый материал промывали с помощью CH₂Cl₂. Смесь растворяли в CH₂Cl₂:MeOH и фильтровали через слой диоксида кремния для удаления основных примесей. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (30% EtOAc в CH₂Cl₂). Продукт растирали с CH₂Cl₂. Собирали твердые вещества и сушили с получением 2-бром-6-(2-метил-7-(трифторметил)-2*H*-индазол-5-ил)хиноксалина (117 мг, 32% на двух этапах) в форме почти белого твердого вещества.

¹H ЯМР (ацетон-*d*₆) δ: 9,02 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 2 Гц, 1H), 8,37 (dd, *J* = 8,5 Гц, 2 Гц, 1H), 8,14-8,17 (m, 2H), 4,36 (s, 3H).

Этап D: 2-Бром-6-(2-метил-7-(трифторметил)-2*H*-индазол-5-ил)хиноксалин (85 мг, 0,21 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (10 мг, 0,013 ммоль, 1,4-диоксан (0,5 мл), и (1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)цинк(II) йодид (1М в DMA, 0,5 мл, 0,5 ммоль, полученный согласно примеру 5) нагревали при 80 °С в течение 2 ч. Смесь разделяли между EtOAc и насыщенным водным раствором NH₄Cl. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (1:1 CH₂Cl₂:EtOAc, затем 20% ацетон в CH₂Cl₂). Собранный материал растирали с 1:1 гексан:эфир. Твердый материал собирали вакуумной фильтрацией и сушили с получением *трет*-бутил 4-(6-(2-метил-7-(трифторметил)-2*H*-индазол-5-ил)хиноксалин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (41 мг, 38%) в форме розового твердого вещества.

^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 8,97 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 2$ Гц, 1H), 8,26 (dd, $J = 8,5$ Гц, 2 Гц, 1H), 8,14 - 8,17 (m, 2H), 4,36 (s, 3H), 4,25 - 4,34 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 2,90 - 3,15 (br s, 2H), 2,05 - 2,10 (m, 2H), 1,91 (qd, $J = 12,5$ Гц, 4 Гц, 2H), 1,50 (s, 9H).

Этап Е: *трет*-Бутил 4-(6-(2-метил-7-(трифторметил)-2*H*-индазол-5-ил)хиноксалин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (25 мг, 0,049 ммоль) и 4 н. HCl в диоксане (1 мл, 4 ммоль) нагревали при 80 °C в течение 1 ч. Смесь разбавляли в эфире. Твердый материал собирали вакуумной фильтрацией и сушили с получением 6-(2-метил-7-(трифторметил)-2*H*-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)хиноксалина гидрохлорида в форме желтого твердого вещества (20 мг, 91%).

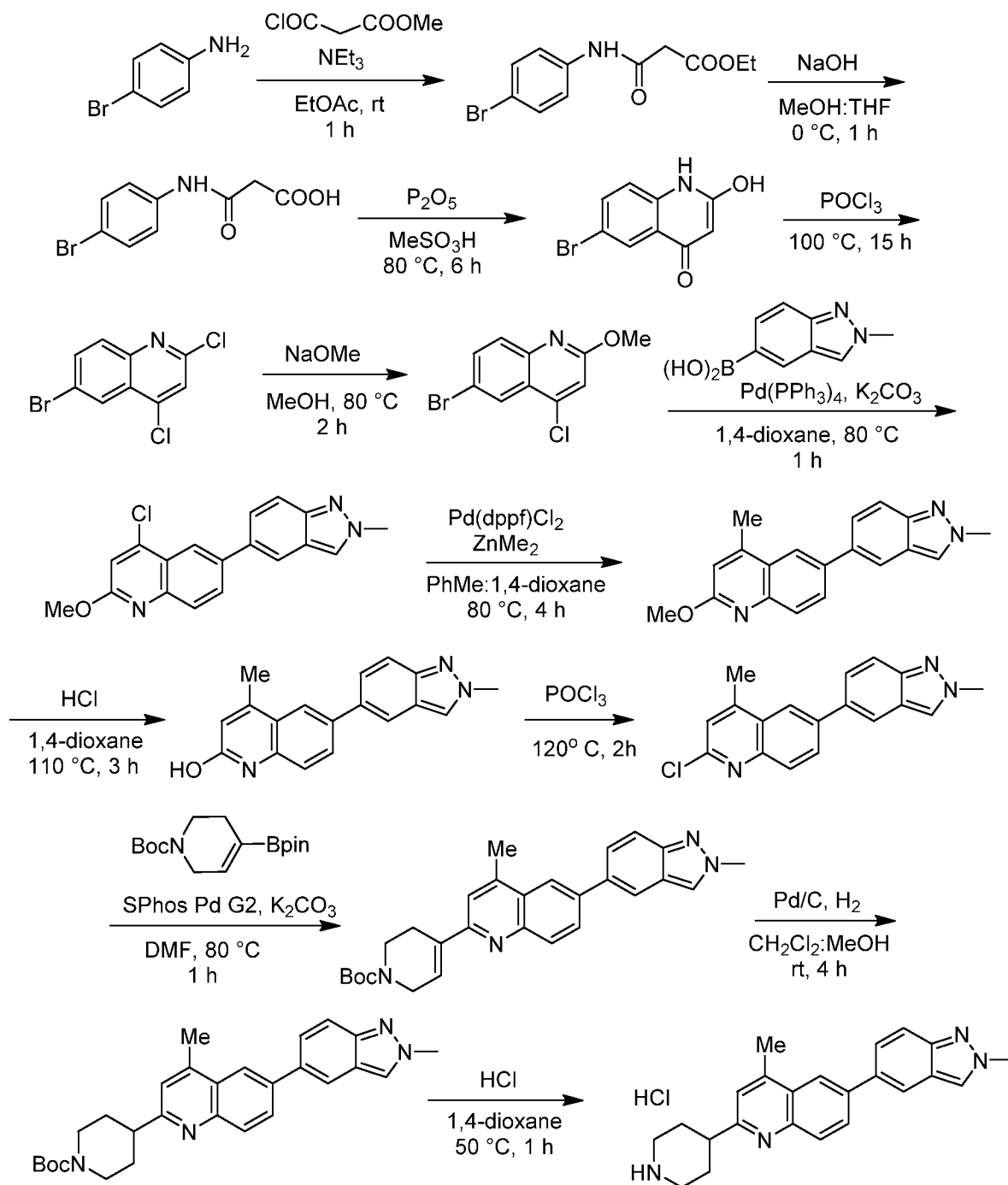
MS m/z 412,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,97 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 2$ Гц, 1H), 8,27 (dd, $J = 9$ Гц, 2 Гц, 1H), 8,21 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 4,34 (s, 3H), 3,59 - 3,66 (m, 2H), 3,45 - 3,54 (m, 1H), 3,24 - 3,33 (m, 2H), 2,33 - 2,40 (m, 2H), 2,22 - 2,33 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.

Используя методику, описанную для примера 23, дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, были получены путем замены подходящей борниновой кислоты на этапе В, подходящих реагентов и условий реакции, с получением соединений, таких как выбранные из:

Соед.	Данные
31	MS m/z 358,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,98 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 2$ Гц, 1H), 8,27 (dd, $J = 9$ Гц, 2 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 4,46 (s, 3H), 3,60 - 3,69 (m, 2H), 3,46 - 3,54 (m, 1H), 3,24 - 3,33 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,33 - 2,40 (m, 2H), 2,21 - 2,31 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.

Пример 24

Получение соединения 5



Этап А: 4-Броманилин (5,0 г, 29,1 ммоль) растворяли в EtOAc (60 мл) и Et_3N (5,25 мл, 37,5 ммоль) при 0°C . К раствору по каплям добавляли метил 3-хлор-3-оксoproпаноат (3,95 мл,

31,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и разбавленным раствором HCl. Органический слой промывали водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с 2:1 гексан:эфир. Твердый материал собирали вакуумной фильтрацией и сушили с получением этил 3-((4-бромфенил)амино)-3-оксопропаноата (6,23 г, 75%) в форме белого твердого вещества.

¹H ЯМР (ацетон-*d*₆) δ: 9,50 (br s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 4,19 (q, *J* = 7 Гц, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,26 (t, *J* = 7 Гц, 3H).

Этап В: Этил 3-((4-бромфенил)амино)-3-оксопропаноат (6,23 г, 22,1 ммоль) растворяли в ТГФ (60 мл) и MeOH (15 мл) при 0 °С. К смеси по каплям добавляли водный раствор 2 н. NaOH (15 мл, 30 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, после чего избыток реагента гасили водным раствором 6 н. HCl (7,5 мл). Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток суспендировали в H₂O. Твердый материал собирали вакуумной фильтрацией и сушили с получением 3-((4-бромфенил)амино)-3-оксопропановой кислоты (5,7 г, 100%) в форме белого твердого вещества.

¹H ЯМР (ацетон-*d*₆) δ: 9,63 (br s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), CO₂H протон не наблюдался.

Этап С: Метансульфоновую кислоту (28 мл), 3-((4-бромфенил)амино)-3-оксопропановую кислоту (5,7 г, 22,1 ммоль), и P₂O₅ (9 г, 63,4 ммоль) объединяли и нагревали при 80 °С в течение 6 ч. Смесь выливали на лед, и полученный твердый материал собирали вакуум-фильтрацией. Твердый материал промывали посредством EtOH и эфиром, и сушили с получением 6-бром-2-гидроксихинолин-4(1H)-она (3,48 г, 65%) в форме коричневатого твердого вещества. MS *m/z* 240,0, 242,0 [M+H]⁺.

Этап D: 6-Бром-2-гидроксихинолин-4(1H)-он (3,48 г, 14,5 ммоль) и POCl₃ (25 мл) нагревали при 100 °С в течение 15 ч. Смесь выливали в ледяную воду. Полученную смесь экстрагировали посредством CH₂Cl₂. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (30% гексан в CH₂Cl₂) с получением 6-бром-2,4-дихлорхинолина (2,9 г, 72%) в форме белого твердого вещества.

^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 8,42 (d, $J = 2$ Гц, 1H), 8,06 (dd, $J = 9$ Гц, 2 Гц, 1H), 7,98 (d, $J = 9$ Гц, 1H), 7,85 (s, 1H).

Этап Е: 6-Бром-2,4-дихлорхинолин (2,82 г, 10,2 ммоль) и 0,5 М NaOMe в MeOH (21,2 мл, 10,6 ммоль) объединяли и нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь разделяли между H_2O и CH_2Cl_2 . Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (50-70% CH_2Cl_2 в гексане) с получением 6-бром-4-хлор-2-метоксихинолина (1,02 г, 37%).

^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 8,25 (d, $J = 2$ Гц, 1H), 7,88 (dd, $J = 9$, 2 Гц, 1H), 7,80 (d, $J = 9$ Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,06 (s, 3H).

Этап F: 6-Бром-4-хлор-2-метоксихинолин (210 мг, 0,77 ммоль), (2-метил-2*H*-индазол-5-ил)бориновую кислоту (161 мг, 0,91 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (90 мг, 0,078 ммоль), 2 М водный раствор K_2CO_3 (1,4 мл, 2,8 ммоль) и 1,4-диоксан (4,2 мл) объединяли и нагревали при 80 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь разделяли между CH_2Cl_2 и H_2O . Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (30% EtOAc в CH_2Cl_2). Собранный продукт растирали в эфире. Твердый материал собирали вакуумной фильтрацией и сушили с получением 4-хлор-2-метокси-6-(2-метил-2*H*-индазол-5-ил)хинолина (182 мг, 73%) в форме белого твердого вещества.

^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 8,37 (d, $J = 2$ Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,14 (dd, $J = 9$ Гц, 2 Гц, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,96 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,76 - 7,80 (m, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,5$ Гц, 1,5 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,27 (s, 3H), 4,08 (s, 3H).

Этап G: 4-Хлор-2-метокси-6-(2-метил-2*H*-индазол-5-ил)хинолин (120 мг, 0,37 ммоль) объединяли с $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (35 мг, 0,043 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл). К смеси добавляли диметилцинк (1,2 М в толуоле, 1 мл, 1,2 ммоль). Смесь нагревали при 80 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, после чего избыток реагента осторожно гасили посредством MeOH. Смесь разделяли между NH_4OH и CH_2Cl_2 . Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Посредством очистки с помощью хроматографии на силикагеле (30% EtOAc в CH_2Cl_2) с последующим растиранием с эфиром получали 2-метокси-4-метил-6-(2-метил-2*H*-индазол-5-ил)хинолин (102 мг, 91%) в форме белого твердого вещества.

^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 8,31 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 2$ Гц, 1H), 8,08 (t, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,02 (dd, $J = 8,5$ Гц, 2,5 Гц, 1H), 7,89 (d, $J = 9$ Гц, 1H), 7,74 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,27 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 2,76 (s, 3H).

Этап H: 2-Метокси-4-метил-6-(2-метил-2*H*-индазол-5-ил)хинолин (100 мг, 0,33 ммоль) и 4 н. HCl в 1,4-диоксане (1,5 мл, 6 ммоль) нагревали при 110 °C в течение 3 ч. Смесь разбавляли в эфире и фильтровали. Твердое вещество сушили с получением 4-метил-6-(2-метил-2*H*-индазол-5-ил)хинолин-2-ола (82 мг, 84%) в форме светло-коричневого твердого вещества. MS m/z 289,9 [M+H]⁺.

Этап I: 4-Метил-6-(2-метил-2*H*-индазол-5-ил)хинолин-2-ол (82 мг, 0,28 ммоль) и POCl₃ (1,5 мл) нагревали при 120 °C в течение 2 ч. Смесь выливали на лед. Насыщенный водный раствор NaHCO₃ добавляли на лед для нейтрализации смеси. Водную смесь промывали посредством CH₂Cl₂. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5% MeOH в CH₂Cl₂). Собранный продукт растирали с 1:1 ацетон:CH₂Cl₂. Собирали твердые вещества и сушили с получением 2-хлор-4-метил-6-(2-метил-2*H*-индазол-5-ил)хинолина (84 мг, 100%) в форме оранжевого твердого вещества.

^1H ЯМР (DMCO- d_6) δ : 8,46 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 2$ Гц, 1H), 8,17 - 8,23 (m, 2H), 8,01 (d, $J = 9$ Гц, 1H), 7,79 (dd, $J = 9$ Гц, 1,5 Гц, 1H), 7,75 (d, $J = 9$ Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

Этап J: 2-Хлор-4-метил-6-(2-метил-2*H*-индазол-5-ил)хинолин (75 мг, 0,24 ммоль), *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (93 мг, 0,3 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (10 мг, 0,014 ммоль), водный раствор 2 M K₂CO₃ (0,45 мл, 0,9 ммоль) и ДМФА (1,35 мл) объединяли и нагревали при 80 °C в течение 1 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (30-50% EtOAc в CH₂Cl₂). Собранный продукт растирали с эфиром. Собирали твердые вещества и сушили с получением *трет*-бутил 4-(4-метил-6-(2-метил-2*H*-индазол-5-ил)хинолин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (73 мг, 67%) в форме белого твердого вещества.

^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 8,32 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,14 (t, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,06 - 8,12 (m, 2H), 7,75 - 7,80 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 6,86 (br s, 1H), 4,27 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 3,69 (t, $J = 5,5$ Гц, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

Этап К: *трет*-Бутил 4-(4-метил-6-(2-метил-2*H*-индазол-5-ил)хинолин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилат (70 мг, 0,15 ммоль) объединяли с 4:1 CH₂Cl₂:MeOH (1,5 мл) и 10% Pd/C (35 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ (1 атм) в течение 4 ч. Смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (1:1 CH₂Cl₂:EtOAc, затем 20% ацетон в CH₂Cl₂). Собранный материал растирали в эфире. Собирали твердые вещества и сушили с получением *трет*-бутил 4-(4-метил-6-(2-метил-2*H*-индазол-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (55 мг, 79%) в форме белого твердого вещества.

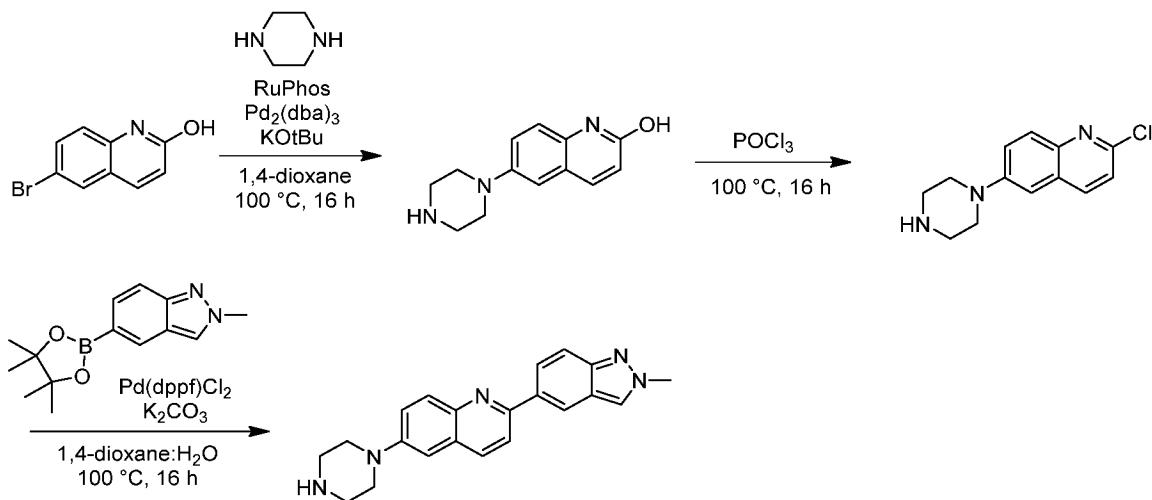
¹H ЯМР (ацетон-*d*₆) δ: 8,32 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,12 (t, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,04 - 8,11 (m, 2H), 7,73 - 7,78 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 4,27 (m, 5H), 3,03 - 3,14 (m, 1H), 2,85-3,01 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,95 - 2,03 (m, 2H), 1,82 - 1,92 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Этап L: *трет*-Бутил 4-(4-метил-6-(2-метил-2*H*-индазол-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (53 мг, 0,12 ммоль) и 4 н. HCl в 1,4-диоксане (1 мл, 4 ммоль) объединяли и нагревали при 50 °С в течение 1 ч. Смесь разбавляли эфиром. Твердый материал собирали вакуумной фильтрацией, промывали с помощью 9:1 CH₂Cl₂:MeOH и сушили с получением 4-метил-6-(2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)хинолина гидрохлорида (46 мг, 100%) в форме желтого твердого вещества.

MS *m/z* 357,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆) δ: 9,11 - 9,23 (br s, 1H), 8,95 - 9,10 (br s, 1H), 8,38 - 8,53 (m, 4H), 8,28 (s, 1H), 7,83 (dd, *J* = 9 Гц, 1,5 Гц, 1H), 7,72 - 7,80 (m, 2H), 4,23 (s, 3H), 3,50 - 3,60 (m, 1H), 3,41 - 3,49 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,20 - 2,38 (m, 4H).

Пример 25

Получение соединения 7



Этап А: 6-Бромхинолин-2-ол (670 мг, 3,0 ммоль) объединяли с пиперазином (504 мг, 6,0 ммоль), *трет*-бутоксидом калия (840 мг, 7,5 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксифенилом (280 мг, 0,6 ммоль) и трис(добензилиденацетон)дипалладием(0) (275 мг, 0,3 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл). Смесь нагревали при 100 °С в течение 16 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-20% MeOH в CH₂Cl₂ с получением 6-(пиперазин-1-ил)хинолин-2-ола (575 мг, 84%). MS *m/z* 230,1 [M+H]⁺.

Этап В: 6-(Пиперазин-1-ил)хинолин-2-ол (575 мг, 2,5 ммоль) суспендировали в POCl₃ (4,6 мл, 50 ммоль). Смесь нагревали при 100 °С в течение 16 ч. Смесь медленно добавляли к интенсивно перемешиваемой смеси CH₂Cl₂ (100 мл), H₂O (100 мл) и 10 г (NaHCO₃). Органический слой собирали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-15% MeOH в CH₂Cl₂ с получением 2-хлор-6-(пиперазин-1-ил)хинолина (280 мг, 45%). MS *m/z* 248,1, 250,1 [M+H]⁺.

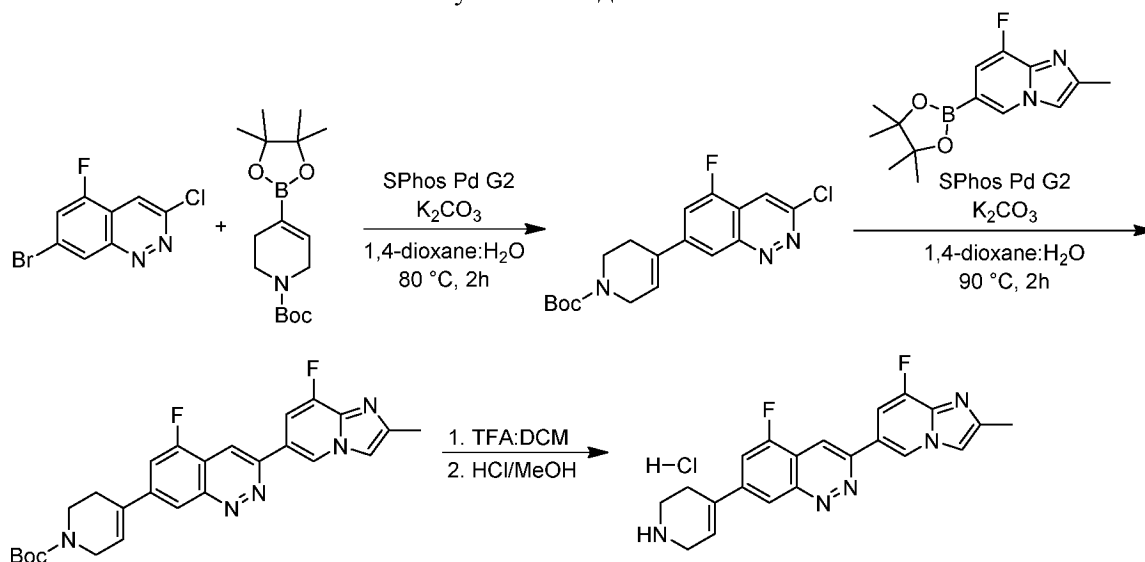
Этап С: 2-Хлор-6-(пиперазин-1-ил)хинолин (280 мг, 1,1 ммоль) объединяли с 2-метилиндазол-5-бориновой кислотой (387 мг, 1,5 ммоль), комплексом 1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен-палладий(II)дихлорида дихлорметана (80 мг, 0,10 ммоль), 1,4-диоксаном (10 мл), и водным раствором 1 М K₂CO₃ (5 мл, 5 ммоль). Смесь перемешивали

при 100 °С в течение 16 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-15% MeOH в CH₂Cl₂ с получением 2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(пиперазин-1-ил)хинолина (51 мг, 20%).

MS m/z 344,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆) δ: 8,52 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,18 - 8,22 (m, 2H), 8,05 (d, *J* = 8,5 Гц), 7,88 (d, *J* = 9,0 Гц), 7,69 (d, *J* = 9,0 Гц), 7,60 (d, *J* = 8,5 Гц), 7,18 (s, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,19 - 3,22 (m, 4H), 2,88 - 2,91 (m, 4H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.

Пример 26

Получение соединения 117



Этап А: Смесь 7-бром-3-хлор-5-фторциннолина (120 мг, 0,46 ммоль, полученного согласно примеру 7), *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (153 мг, 0,49 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил) палладия(II) (25 мг, 0,034 ммоль) в 1,4-диоксане (3,5 мл) и водном растворе 2 М K₂CO₃ (0,7 мл, 1,4 ммоль) нагревали до 80 °С в течение 2 ч. Неочищенную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 10-50% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил 4-(3-хлор-5-фторциннолин-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (120 мг, 72%) в форме коричневатого твердого вещества. MS m/z 364,4, 366,4 [M+H]⁺.

Этап В: Смесь 8-фтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридина (69 мг, 0,25 ммоль), трет-бутил 4-(3-хлор-5-фторциннолин-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (60 мг, 0,16 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) (12 мг, 0,016 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) и водном растворе 2 М К₂СО₃ (0,25 мл, 0,5 ммоль) нагревали до 90 °С в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 5-10% MeOH в СН₂Cl₂ с получением трет-бутил 4-(5-фтор-3-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)циннолин-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (54 мг, 69%) в форме коричневого твердого вещества. MS *m/z* 478,5 [M+H]⁺.

Этап С: К раствору трет-бутил 4-(5-фтор-3-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)циннолин-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (54 мг, 0,11 ммоль) в СН₂Cl₂ (1,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем концентрировали. Остаток растворяли в HCl в MeOH (1,25 М) и концентрировали. Эту методику повторяли еще раз с получением трет-бутил 4-(5-фтор-3-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)циннолина гидрохлорида (26 мг, 56%) в форме желтого твердого вещества.

MS *m/z* 378,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆) δ: 9,82 (s, 1H), 9,35 - 9,42 (br s, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 11,9 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,21 - 8,25 (br s, 1H), 8,13 (d, *J* = 11,6 Гц, 1H), 6,74 - 6,77 (br s, 1H), 3,87 - 3,92 (br s, 2H), 3,39 - 3,44 (m, 2H), 2,92 - 2,97 (m, 2H), 2,53 (s, 3H).

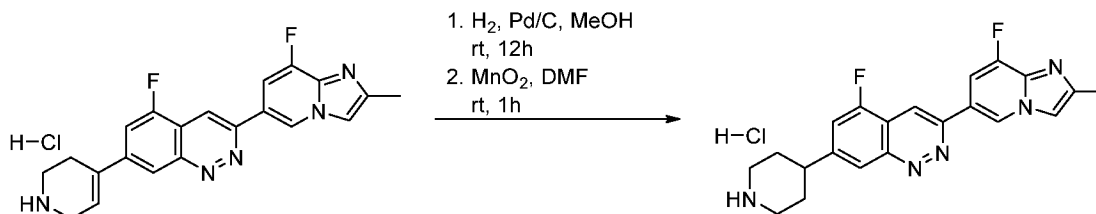
Используя методику, описанную для примера 26, дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, были получены путем замены подходящей бороиновой кислоты на этапе В, подходящих реагентов и условий реакции, с получением соединений, таких как выбранные из:

Соед.	Данные
134	MS <i>m/z</i> 378,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMCO- <i>d</i> ₆) δ: 9,21 - 9,26 (br s, 2H), 8,77 (s, 1H), 8,65 - 8,74 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 13,4 Гц, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> = 11,9 Гц, 1H), 6,70 - 6,74 (br s, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,85 - 3,90 (m, 2H), 3,35 - 3,44 (m, 2H), 2,90 - 2,95 (m, 2H).

Соед.	Данные
156	MS <i>m/z</i> 374,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 9,65 (s, 1H), 8,89 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 8,69 (t, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 1H), 8,00 (dd, <i>J</i> = 11,1, 1,4 Гц, 1H), 6,67 (dt, <i>J</i> = 3,4, 1,8 Гц, 1H), 4,02 (d, <i>J</i> = 3,1 Гц, 2H), 3,61 (t, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H), 3,01 - 3,11 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.
157	MS <i>m/z</i> 374,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 8,82 (s, 1H), 8,58 - 8,61 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1H), 6,64 - 6,67 (m, 1H), 4,36 (s, 3H), 4,01 - 4,03 (m, 2H), 3,60 (t, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H), 3,04 - 3,08 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.
165	MS <i>m/z</i> 378,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 8,73 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,66 - 7,72 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 11,4 Гц, 1H), 6,37 - 6,43 (m, 1H), 6,24 - 6,28 (m, 1H), 4,34 - 4,39 (s, 3H), 3,92 - 3,97 (m, 2H), 3,51 - 3,55 (m, 2H), 2,84 - 2,93 (m, 2H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.
166	MS <i>m/z</i> 377,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 8,70 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1H), 8,57 (dd, <i>J</i> = 2,4, 1,4 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 6,52 (br s, 1H), 4,29 - 4,36 (m, 3H), 3,98 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 2H), 3,58 (dd, <i>J</i> = 7,8, 6,1 Гц, 2H), 2,96 - 3,04 (m, 2H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.
167	MS <i>m/z</i> 375,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 9,08 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 11,0 Гц, 1H), 6,57 - 6,59 (br s, 1H), 3,87 - 3,95 (m, 2H), 3,49 (t, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H), 2,94 - 2,98 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), Протоны, соответствующие NH, не наблюдались.
171	MS <i>m/z</i> 379,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMCO- <i>d</i> ₆) δ: 9,20 - 9,25 (br s, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,36 (d, <i>J</i> = 12,5 Гц, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 11,6 Гц, 1H), 6,73 - 6,76 (br s, 1H), 4,62 (s, 3H), 3,87 - 3,91 (m, 2H), 3,39 - 3,44 (m, 2H), 2,92 - 2,97 (m, 2H).
175	MS <i>m/z</i> 385,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMCO- <i>d</i> ₆) δ: 9,25 (s, 1H), 9,05 - 9,10 (br s, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 11,0 Гц, 1H), 6,72 - 6,75 (m, 1H), 4,32 (s, 3H), 3,88 - 3,92 (m, 2H), 3,40 - 3,45 (m, 2H), 2,91 - 2,96 (m, 2H).
198	MS <i>m/z</i> 388,3 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (DMCO- <i>d</i> ₆) δ: 8,67 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,86-7,88 (d, <i>J</i> = 11 Гц, 1H), 6,45 (t, <i>J</i> = 6,5 Гц, 1H), 4,34 (s, 3H), 3,97 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,02 (m, 2H). Протон, соответствующий NH, не наблюдался.

Пример 27

Получение соединения 128



Суспензию 5-фтор-3-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)циннолина гидрохлорида (22 мг, 0,05 ммоль) и Pd/C (20 мг) в MeOH (2 мл) перемешивали в атмосфере H₂ (1 атм) при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь фильтровали через целит и концентрировали. Остаток растворяли в ДМФА (1 мл). К раствору добавляли MnO₂ (45 мг, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в 1,25 М HCl в MeOH. После концентрирования получали 5-фтор-3-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-7-(пиперидин-4-ил)циннолина гидрохлорид (15 мг, 62%) в форме желтого твердого вещества.

MS m/z 380,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-*d*₄) δ : 9,69 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,61 (d, $J = 12,5$ Гц, 2H), 3,21 - 3,35 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,31 (d, $J = 14,0$ Гц, 2H), 2,00 - 2,18 (m, 2H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.

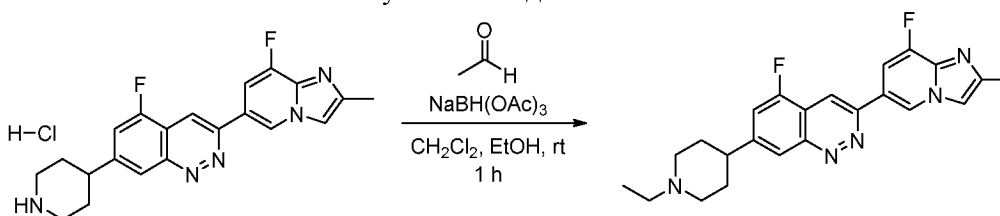
Используя методику, описанную выше для примера 27, дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, получали заменой подходящих реагентов и условий реакции, с получением соединений, таких как выбранные из:

Соед.	Данные
151	MS m/z 380,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ : 8,71 (s, 1H), 8,47 - 8,57 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J = 10,1$ Гц, 1H), 4,31 (s, 3H), 3,62 (d, $J = 11,6$ Гц, 2H), 3,21 - 3,29 (m, 3H), 2,32 (d, $J = 13,4$ Гц, 2H), 1,97 - 2,15 (m, 2H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.
177	MS m/z 376,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMCO- <i>d</i> ₆) δ : 9,00 - 9,07 (br s, 1H), 8,87 - 8,95 (br s, 1H), 8,60 - 8,66 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,46 - 3,55 (m, 1H), 3,15 - 3,22 (m, 2H), 3,01 - 3,10 (br s, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,12 - 2,19 (m, 2H), 1,98 - 2,07 (m, 2H).

Соед.	Данные
185	MS m/z 377,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 9,21 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 9,5$ Гц, 1H), 3,63 (d, $J = 12,5$ Гц, 2H), 3,23 - 3,40 (m, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,34 (d, $J = 14,0$ Гц, 2H), 2,06 - 2,17 (m, 2H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.
192	MS m/z 379,4 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,46 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,35 - 8,40 (m, 2H), 8,16 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 8,03 (dd, $J = 13,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (dd, $J = 11,9, 1,5$ Гц, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,30 (br s, 2H), 2,88 - 3,01 (m, 3H), 2,04 (d, $J = 12,5$ Гц, 2H), 1,80 - 1,90 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.

Пример 28

Получение соединения 144



К суспензии 5-фтор-3-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-7-(пиперидин-4-ил)циннолина гидрохлорида (175 мг, 0,42 ммоль) и триацетоксиборогидрида натрия (900 мг, 4,2 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл) и EtOH (1 мл) добавляли раствор ацетальдегида (0,25 мл, 4,4 ммоль) в EtOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем гасили насыщенным водным раствором K_2CO_3 . Смесь разделяли между CH_2Cl_2 и H_2O . Водный слой экстрагировали один раз посредством CH_2Cl_2 . Объединенные органические части сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-20% 1,4 н. $NH_3/MeOH$ в CH_2Cl_2 с получением 7-(1-этилпиперидин-4-ил)-5-фтор-3-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)циннолина (120 мг, 70%) в форме светло-оранжевого твердого вещества.

MS m/z 408,5 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 9,29 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,01 (dd, $J = 12,2, 1,2$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,36 - 3,39

(m, 2H), 2,98 - 3,09 (m, 1H), 2,76 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,44 - 2,55 (m, 5H), 2,16 (d, $J = 13,1$ Гц, 2H), 1,95 - 2,03 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

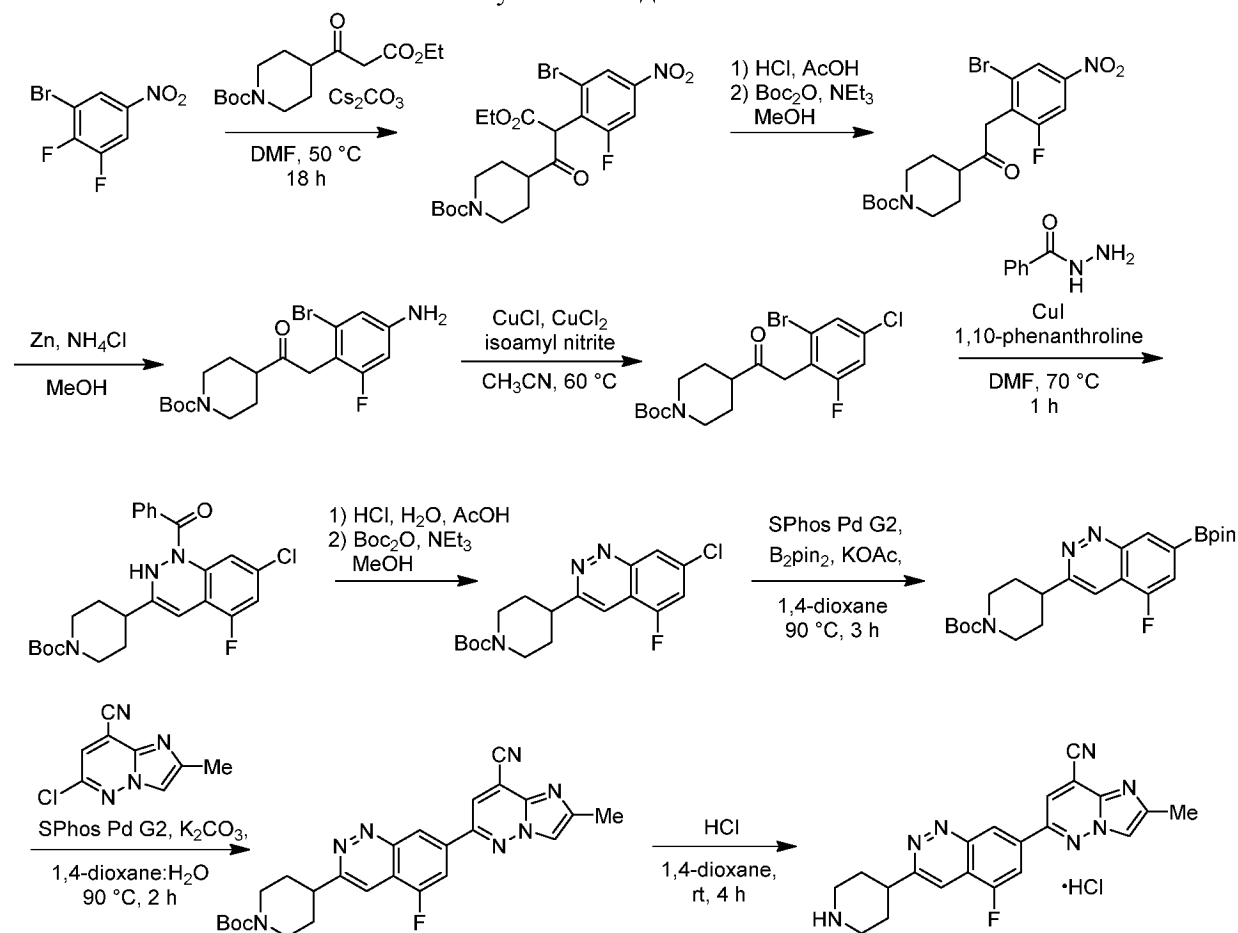
Используя методику, описанную выше для примера 28, дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, получали путем замены подходящих реагентов и условий реакции, с получением соединений, таких как выбранные из:

Соед.	Данные
153	MS m/z 406,5 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,83 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 1,5$ Гц, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (dd, $J = 12,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,97 (dd, $J = 11,3, 1,2$ Гц, 1H), 6,63 - 6,67 (br s, 1H), 4,32 (s, 3H), 4,25 (d, $J = 13,1$ Гц, 1H), 3,88 - 4,01 (m, 2H), 3,38 - 3,50 (m, 3H), 3,10-3,18 (m, 2H), 1,49 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H), протон, соответствующий HCl, не наблюдался.
154	MS m/z 408,5 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,66 - 8,71 (m, 1H), 8,48 - 8,54 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,01 (dd, $J = 12,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 4,31 (s, 3H), 3,42 - 3,55 (m, 2H), 3,12 (t, $J = 12,4$ Гц, 1H), 2,91 - 2,97 (m, 2H), 2,70 - 2,78 (m, 2H), 2,23 (d, $J = 13,1$ Гц, 2H), 1,98 - 2,14 (m, 2H), 1,33 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H).
183	MS m/z 404,4 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,63 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,12 - 3,25 (m, 3H), 2,86 - 2,96 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,45 - 2,55 (m, 2H), 1,97 - 2,05 (m, 2H), 1,84 - 1,91 (m, 2H), 1,06 - 1,17 (m, 3H).
184	MS m/z 405,5 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,83 (d, $J = 9,5$ Гц, 1H), 8,61 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 6,54 (br s, 1H), 4,33 (s, 3H), 4,22 (d, $J = 15,4$ Гц, 1H), 3,81 - 3,99 (m, 2H), 3,37 - 3,49 (m, 3H), 3,04 - 3,15 (m, 2H), 1,48 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).
186	MS m/z 405,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 9,04 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 8,39 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 7,66 - 7,73 (m, 1H), 3,47 (d, $J = 11,9$ Гц, 2H), 3,07 - 3,17 (m, 1H), 2,90 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,76 (d, $J = 0,9$ Гц, 3H), 2,69 (t, $J = 11,6$ Гц, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,23 (d, $J = 13,7$ Гц, 2H), 2,04 (qd, $J = 12,9, 3,5$ Гц, 2H), 1,32 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H).
193	MS m/z 407,5 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,47 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,37 - 8,41 (m, 2H), 8,18 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J = 13,3$ Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,42 - 3,52 (m, 2H), 2,87 - 3,01 (m, 3H), 2,59 - 2,76 (m, 2H), 2,15 (d, $J = 16,6$ Гц, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,32 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H).
201	MS m/z 406,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 9,58 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 8,24 (d, $J = 14,3$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J = 11,6$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,50 (br s, 1H), 4,29 (s, 3H), 2,92 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2,77 - 2,83 (m, 2H), 2,70 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 1,31 (br s, 2H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).
202	MS m/z 408,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 9,59 (br s, 1H), 8,91 (br s, 1H), 8,51 (br s, 1H), 8,25 (d, $J = 13,1$ Гц, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,74 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 4,30

Соед.	Данные
	(br s, 3H), 3,68 (d, $J = 9,3$ Гц, 2H), 3,20 (br s, 3H), 3,08 (br s, 2H), 2,28 (d, $J = 14,8$ Гц, 2H), 1,99 - 2,12 (m, 2H), 1,35 - 1,44 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 29

Получение соединения 108



Этап А: 1-Бром-2,3-дифтор-5-нитробензол (10,0 г, 42,0 ммоль, полученный в примере 7, этап А) объединяли с *трет*-бутил 4-(3-этокси-3-оксо-пропаноил)пиперидин-1-карбоксилатом (13,8 г, 46,2 ммоль) в ДМФА (100 мл). К раствору добавляли Cs₂CO₃ (27,4 г, 84,0 ммоль). После добавления смесь становилась темно-красной. Смесь перемешивали при 60 °С в течение 4 ч. Смесь разделяли между EtOAc и водным раствором 0,5 М HCl. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил 4-[2-(2-бром-6-фтор-4-нитро-фенил)-3-этокси-3-охо-

пропаноил]пиперидин-1-карбоксилата (21,5 г) в форме неочищенного масла. MS m/z 515,5, 517,5 [M-H]:

Этап В: Неочищенный материал из этапа А суспендировали в AcOH (40 мл) и водном растворе конц. HCl (37 масс.%, 40 мл). Смесь нагревали при 120 °С в течение 4 ч, затем 100 °С в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (100 мл) и триэтиламин (23,4 мл, 168,0 ммоль). К смеси добавляли ди-*трет*-бутил дикарбонат (13,7 г, 63,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Летучий материал удаляли из смеси при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-20% EtOAc в CH₂Cl₂ с получением *трет*-бутил 4-[2-(2-бром-6-фтор-4-нитро-фенил)ацетил]пиперидин-1-карбоксилата (10,2 г, 55%). MS m/z 443,5, 445,5 [M-H]:

Этап С: *трет*-Бутил 4-[2-(2-бром-6-фтор-4-нитро-фенил)ацетил]пиперидин-1-карбоксилат (10 г, 22,5 ммоль) объединяли с Zn (73,2, 112 ммоль), NH₄Cl (24,1 г, 450 ммоль) и MeOH (100 мл). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 3 ч. Смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением *трет*-бутил 4-[2-(4-амино-2-бром-6-фтор-фенил)ацетил]пиперидин-1-карбоксилата (9,5 г, 100%). MS m/z 315,2, 317,2 [M-Вос+H]⁺.

Этап D: *трет*-Бутил 4-[2-(4-амино-2-бром-6-фтор-фенил)ацетил]пиперидин-1-карбоксилат (9,5 г, 23 ммоль) объединяли с CuCl (4,6 г, 46 ммоль), CuCl₂ (9,3 г, 69 ммоль) и CH₃CN (100 мл). К смеси по каплям добавляли изоамил нитрит (9,3 мл, 69 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-40% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил 4-[2-(2-бром-4-хлор-6-фтор-фенил)ацетил]пиперидин-1-карбоксилата (7,5 г, 75% выход). ¹H ЯМР (ацетон-*d*₆) □: 7.56 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7.34 (dd, $J = 9,1, 1,9$ Гц, 1H), 4.15 (d, $J = 1,9$ Гц, 2H), 4.11 (br d, $J = 12,0$ Гц, 2H), 2.78 - 2.96 (m, 3H), 1.98 (br d, $J = 12,3$ Гц, 2H), 1.48 - 1.58 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

Этап E: *трет*-Бутил 4-[2-(2-бром-4-хлор-6-фтор-фенил)ацетил]пиперидин-1-карбоксилат (7,5 г, 17 ммоль) объединяли с бензоил гидразидом (3,6 г, 26 ммоль), CuI (0,32 г, 1,7 ммоль), 1,10-фенантролином (0,31 г, 1,7 ммоль) и *трет*-бутоксидом натрия (3,36 г, 35 ммоль) в

ДМФА (50 мл). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 70 °С в течение 1 ч. Смесь разделяли между EtOAc и 0,25 М HCl (водн.). Органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-40% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил 4-(1-бензоил-7-хлор-5-фтор-2H-циннолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (6,4 г, 79%). MS *m/z* 470,6, 472,6 [M-H]⁻.

Этап F: *трет*-Бутил 4-(1-бензоил-7-хлор-5-фтор-2H-циннолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (6,2 г, 13 ммоль) суспендировали в конц. водном растворе HCl (37 масс.%, 30 мл) и EtOH (20 мл). Смесь нагревали при 100 °С в течение 24 ч. Смесь охлаждали до 60 °С. Через смесь барботировали воздух в течение 5 ч. Летучий материал удаляли потоком N₂. К неочищенному остатку добавляли MeOH (50 мл), триэтиламин (7,4 мл, 53 ммоль), и затем ди-*трет*-бутил дикарбонат (5,7 г, 26 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-60% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил 4-(7-хлор-5-фтор-циннолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (3,0 г, 62%).

MS *m/z* 310,2, 312,2 [M-tBu+H]⁺. ¹H ЯМР (ацетон-*d*₆) δ: 8,38 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,71 (dd, *J* = 9,5, 1,9 Гц, 1H), 4,26 - 4,38 (m, 2H), 3,49 (tt, *J* = 12,0, 3,7 Гц, 1H), 3,00 (br s, 2H), 2,10 - 2,15 (m, 2H) 1,95 (qd, *J* = 12,6, 4,4 Гц, 2H), 1,49 (s, 9H).

Этап G: В 50-мл пробирке с завинчивающейся крышкой взвешивали порошкообразный *трет*-бутил 4-(7-хлор-5-фтор-циннолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1,00 г, 2,73 ммоль), затем безводный 1,4-диоксан (27 мл), затем (Bpin)₂ (0,76 г, 3,0 ммоль), предварительный катализатор SPhos Pd G2 (0,20 г, 0,27 ммоль) и последним - порошкообразный ацетат калия (1,02 г, 10,4 ммоль). Затем через желтую смесь пропускали аргон в течение 2 мин, паровую фазу продували, и пробирку закрывали крышкой и герметично запечатывали. Пробирку помещали в алюминиевый термостат и интенсивно перемешивали при 90 °С в течение 3 ч. Затем реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры. Темно-коричневую реакцию смесь фильтровали через целит. Целит промывали с помощью EtOAc (60 мл). Затем коричневый фильтрат промывали водой (60 мл), 50% водн. NaHCO₃ (2 раза по 60 мл), и соевым раствором (60 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 4-[5-фтор-7-(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата в форме неочищенного темно-коричневого порошка без дальнейшей очистки.

MS m/z 490,5 [M+MeOH+H]⁺; ¹H ЯМР (хлороформ-*d*) δ : ppm 8,84 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 9,5$ Гц, 1H), 4,37 (br s, 2H), 3,45 (tt, 1H), 2,98 (br s, 2H), 2,16 (br d, $J = 13,6$ Гц, 2H), 1,93 (qd, $J = 12,6, 4,0, 2H$), 1,52 (s, 12H), 1,42 (s, 9H).

Этап Н: В пробирку с завинчивающейся крышкой загружали твердый 6-хлор-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-карбонитрил (0,14 г, 0,72 ммоль) и безводный 1,4-диоксан (6,56 мл), затем *трет*-бутил 4-[5-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилат (0,30 г, 0,66 ммоль), предварительный катализатор SPhos Pd G2 (0,047 г, 0,065 ммоль), гранулированный K₂CO₃ (0,27 г, 1,96 ммоль) и воду (0,33 мл). Коричневую смесь продували аргоном в течение 5 минут, затем закрывали завинчивающейся крышкой. Реакционную смесь интенсивно перемешивали при 90 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (2 раза по 100 мл) и солевым раствором (100 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Темно-коричневый неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc градиентное элюирование) с получением *трет*-бутил 4-[7-(8-циано-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фтор-циннолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (0,182 г, 57%) в форме желтого порошка.

MS m/z 488,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (хлороформ-*d*) δ : 8,87 (s, 1 H), 8,18 (d, $J = 10,2$ Гц, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 4,37 (br d, $J = 5,6$ Гц, 2 H), 3,49 (tt, $J = 12,0, 3,4$ Гц, 1 H), 2,98 (br t, $J = 12,2$ Гц, 2 H), 2,63 (s, 3 H), 2,16 (br d, $J = 12,5$ Гц, 2 H), 1,93 (qd, $J = 12,6, 4,0$ Гц, 2 H), 1,50 (s, 9 H).

Этап I: *трет*-Бутил 4-[7-(8-циано-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фтор-циннолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилат (0,060 г, 0,12 ммоль) растворяли в безводном 1,4-диоксане (4 мл), и добавляли 4,0 М раствор HCl в 1,4-диоксане (0,15 мл, 0,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, после чего реакционную концентрировали на роторном вакуумном испарителе. Неочищенный продукт растирали в Et₂O (5 мл), затем сушили в глубоком вакууме с получением 6-[5-фтор-3-(4-

пиперидил)циннолин-7-ил]-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-карбонитрила гидрохлорида (0,060 г, 100%) в форме коричневатого твердого вещества.

MS m/z 388,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-*d*₄) δ: 9,11 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 11,3 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 3,58 - 3,77 (m, 5H), 2,63 (s, 3H), 2,21 - 2,47 (m, 4H).

Используя методику, описанную выше для примера 29, дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, получали путем замены подходящего арил галида на этапе Н, подходящих реагентов и условий реакции, с получением соединений, таких как выбранные из:

Соед.	Данные
91	MS m/z 363,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 9,77 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 9,54 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 3,61 - 3,70 (m, 3H), 3,28 - 3,37 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,31 - 2,44 (m, 4H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.
92	MS m/z 380,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 9,27 (d, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,46 (dd, <i>J</i> = 11,0, 1,2 Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,12 (dd, <i>J</i> = 10,4, 1,5 Гц, 1H), 3,59 - 3,69 (m, 3H), 3,27 - 3,37 (m, 2H), 2,66 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 3H), 2,32 - 2,45 (m, 4H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.
93	MS m/z 387,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 9,61 (d, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 9,01 (d, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 8,13 (dd, <i>J</i> = 10,5, 1,7 Гц, 1H), 3,60 - 3,70 (m, 3H), 3,28 - 3,36 (m, 2H), 2,66 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 3H), 2,31 - 2,45 (m, 4H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.
94	MS m/z 363,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 9,47 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,44 (br d, <i>J</i> = 9,5 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,15 (dd, <i>J</i> = 10,7, 1,5 Гц, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 9,5 Гц, 1H), 3,60 - 3,69 (m, 3H), 3,25 - 3,37 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,30 - 2,44 (m, 4H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.
95	MS m/z 362,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 8,61 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 10,7, 1,2 Гц, 1H), 8,03 (dd, <i>J</i> = 9,0, 1,7 Гц, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 4,36 (s, 3H), 3,62 - 3,70 (m, 3H), 2,39 - 2,46 (m, 2H), 2,28 - 2,39 (m, 2H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались; CH ₂ перекрывается пиком растворителя.
96	MS m/z 380,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 8,99 (s, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 17,4 Гц, 2H), 8,32 (d, <i>J</i> = 10,7 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,72 (t, <i>J</i> = 10,1 Гц, 1H), 3,61 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 2H), 3,28-3,32 (m, 2H), 2,22-2,47 (m, 4H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.
97	MS m/z 380,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 9,06 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,41 (br d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 8,22 (br d, <i>J</i> = 10,1 Гц, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 11,3 Гц, 1H), 4,40 (s, 3H), 3,82 (t, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1H), 3,68 (d, <i>J</i> = 12,5 Гц, 2H), 3,35-3,42 (m,

Соед.	Данные
	2H), 2,47 (d, $J = 11,9$ Гц, 2H), 2,33-2,44 (m, 2H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.
99	MS m/z 363,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- d_4) δ : 9,14 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 8,47 (d, $J = 10,1$ Гц, 1H), 8,44 (dd, $J = 10,7, 1,5$ Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 3,60 - 3,70 (m, 3H), 3,30 - 3,35 (m, 2H), 2,67 (d, $J = 0,9$ Гц, 3H), 2,31 - 2,43 (m, 4H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.
101	MS m/z 376,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,84 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,21 (dd, $J = 10,4, 1,2$ Гц, 1H), 3,62 - 3,67 (m, 3H), 3,28 - 3,33 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,30 - 2,43 (m, 4H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.
103	MS m/z 376,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- d_4) δ : 9,21 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,27 - 8,39 (m, 2H), 8,12 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 3,62 - 3,69 (m, 3H), 3,29 - 3,36 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,30 - 2,45 (m, 4H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.
104	MS m/z 387,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,67 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,64 (br s, 1H), 8,63 (br s, 1H), 8,42 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,25 (br d, $J = 10,1$ Гц, 1H), 4,36 (s, 3H), 3,69 - 3,75 (m, 1H), 3,66 (d, $J = 12,8$ Гц, 2H), 2,42 (d, $J = 12,5$ Гц, 2H), 2,35 (qd, $J = 12,8, 3,4$ Гц, 2H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались, CH ₂ перекрывается пиком растворителя.
105	MS m/z 391,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (хлороформ- d) δ : 8,86 (s, 1H), 8,23 (dd, $J = 10,8, 1,5$ Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 3,42 - 3,52 (m, 1H), 3,33 (br d, $J = 12,2$ Гц, 2H), 3,20 (q, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,87 - 2,96 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,14 - 2,22 (m, 2H), 1,92 (dq, $J = 11,2, 4,2$ Гц, 2H), 1,51 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.
106	MS m/z 393,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMCO- d_6) δ : 9,18 (s, 1H), 8,39 (dd, $J = 11, 1,5$ Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,47-3,56 (m, 3H), 3,01 - 3,09 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,07 - 2,24 (m, 4H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.
107	MS m/z 393,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMCO- d_6) δ : 8,93 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 11$ Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 5,77 (br s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,12 - 3,20 (m, 3H), 2,71 - 2,80 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,96 - 2,03 (m, 2H), 1,82 - 1,96 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.
109	MS m/z 380,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- d_4) δ : 9,22 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 7,82 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,37 (s, 3H), 3,85 (t, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,68 (d, $J = 12,2$ Гц, 2H), 3,34 - 3,42 (m, 2H), 2,48 (d, $J = 12,8$ Гц, 2H), 2,39 (q, $J = 11,8$ Гц, 2H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.
112	MS m/z 403,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (хлороформ- d) δ : 8,78 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 12$ Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,33 - 3,49 (m, 1H), 3,31 (d, $J = 12,4$ Гц,

Соед.	Данные
	2H), 2,90 (t, $J = 12,2$ Гц, 2H), 2,70 - 2,74 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,17 (d, $J = 12,4$ Гц, 2H), 1,85 - 1,92 (m, 2H), 1,25 - 1,38 (m, 2H), 1,22 - 1,25 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.
118	MS m/z 393,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (хлороформ- <i>d</i>) δ : 8,59 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (dd, $J = 10,4, 1,2$ Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,43 - 3,50 (m, 3H), 3,01 (t, $J = 12$ Гц, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,25 (d, $J = 13,2$ Гц, 2H), 2,03 - 2,06 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.
126	MS m/z 377,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ : 9,13 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,24 (s, 1H), 3,16 (d, $J = 12,0$ Гц, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,05 - 1,82 (m, 4H), Протоны, соответствующие NH, не наблюдались.
133	MS m/z 394,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ : 9,03 (s, 1H), 8,47 (dd, $J = 11,2, 1,6$ Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 3,59 - 3,63 (m, 3H), 3,24 - 3,28 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,29 - 2,37 (m, 4H), наблюдался протон, соответствующий NH
137	MS m/z 378,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ : 9,00 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,22 - 3,31 (m, 1H), 3,14 (d, $J = 11,9$ Гц, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,71 (d, $J = 11,0$ Гц, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,97 - 2,00 (m, 2H), 1,82 - 1,93 (m, 2H).
148	MS m/z 378,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (хлороформ- <i>d</i>) δ : 8,91 (s, 1H), 8,54 (dd, $J = 11, 1,6$ Гц, 1H), 7,89 (s, 2H), 3,42 - 3,48 (m, 1H), 3,33 (br d, $J = 12$ Гц, 2H), 2,89 - 2,95 (m, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,16 - 2,19 (m, 2H), 1,92 - 1,96 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.
148	MS m/z 394,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (хлороформ- <i>d</i>) δ : 8,89 (s, 1H), 8,33 (dd, $J = 10, 1,2$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 3,44 - 3,50 (m, 1H), 3,33 (d, $J = 12,4$ Гц, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,89 - 2,95 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,18 (d, $J = 12,4$ Гц, 2H), 1,90 - 1,94 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.
162	MS m/z 377,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (хлороформ- <i>d</i>) δ : 8,89 (s, 1H), 8,38 (dd, $J = 9,6, 1,2$ Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 4,32 (s, 3H), 3,38 - 3,51 (m, 3H), 2,94 - 3,00 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,21 - 2,24 (m, 2H), 1,97 - 2,07 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.
163	MS m/z 393,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (хлороформ- <i>d</i>) δ : 8,88 (s, 1H), 8,42 (dd, $J = 10,8, 1,2$ Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,29 (s, 3H), 4,23 (s, 3H), 3,57 - 3,62 (m, 3H), 3,05 - 3,15 (m, 4H), 2,31 - 2,36 (m, 2H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.
172	MS m/z 391,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ : 9,06 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,44 - 8,57 (m, 1H), 8,08 (d, $J = 12,9$ Гц, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,03 - 3,20 (m, 4H), 2,95 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 2,71 (t, $J = 11,6$ Гц, 2H), 1,97 (d, $J = 11,9$ Гц, 2H), 1,85 (qd, $J = 12,3, 3,9$ Гц, 2H), 1,44 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H).

Соед.	Данные
187	MS m/z 402,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (хлороформ- <i>d</i>) δ : 8,94 (s, 1H), 8,62 (br s, 1H); 8,23 (dd, $J = 10,4, 1,2$ Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,56 - 3,60 (m, 3H), 3,11 (br s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,26 - 2,35 (m, 4H).
194	MS m/z 429,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ : 9,29 (s, 1H), 9,15 (s, 1H) 8,55 (br s, 2H), 8,27 - 8,28 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,60 - 3,64 (m, 3H), 3,25 - 3,29 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,30 - 2,41 (m, 4H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.
195	MS m/z 455,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ : 8,59 (s, 1H), 8,25 (dd, $J = 10,8, 1,2$ Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,61 - 7,65 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 3,59 - 3,63 (m, 3H), 3,25 - 3,28 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,27 - 2,38 (m, 4H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.
196	MS m/z 394,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ : 9,00 (s, 1H), 8,30 - 8,48 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 3,44 - 3,51 (m, 1H), 3,33 (d, $J = 10,2$ Гц, 2H), 2,89 - 3,00 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,00 - 2,17 (m, 4H).
204	MS m/z 405,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ : 8,93 (s, 1H), 8,33 (dd, $J = 10,9, 1,3$ Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 0,6$ Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 3,43 - 3,50 (m, 2H), 3,26 - 3,31 (m, 1H), 3,09 (t, $J = 8$ Гц, 2H), 2,91 - 2,98 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,17 (d, $J = 12,2$ Гц, 2H), 1,90 - 2,08 (m, 4H), 1,12 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.
207	MS m/z 407,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ : 9,05 (s, 1H), 8,42 (dd, $J = 10,8, 1,2$ Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 4,10 (t, $J = 6$ Гц, 2H), 3,63 - 3,66 (br s, 3H), 3,35 - 3,36 (m, 2H), 3,28 - 3,32 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,32 - 2,42 (m, 4H), NH и OH протоны не наблюдались.
211	MS m/z 405,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ : 8,94 (s, 1H), 8,33 (dd, $J = 10,9, 1,3$ Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 3,74 - 3,67 (m, 1H), 3,48 - 3,44 (m, 1H), 3,36 (s, 2H), 2,97 (td, $J = 12,5, 2,6$ Гц, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,19 (d, $J = 12,7$ Гц, 2H), 3,01 - 2,94 (m, 2H), 1,53 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H). Протон, соответствующий NH, не наблюдался.

Галиды для применения этапе Н получали согласно следующим методикам:

Пример 29-1 8-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин

Этап А: К этил 3-амино-6-хлорпиридазин-4-карбоксилату (4,0 г, 19,9 ммоль) в сухом ТГФ (1 мл) медленно добавляли LiAlH₄ (2,42 г, 64 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Избыток реагента осторожно гасили водой (1 мл), затем добавляли 15% водный раствор NaOH (1 мл). Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой

промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-35% EtOAc в петролейном эфире с получением (3-амино-6-хлорпиридазин-4-ил) метанола (1,0 г, 32%). MS m/z 160,1, 162,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап В: (3-Амино-6-хлорпиридазин-4-ил)метанол (1,0 г, 6,3 ммоль) объединяли с DIEA (2,44 г, 18,8 ммоль) и 1-бромпропан-2-оном (860 мг, 6,3 ммоль) в изопропиловом спирте (10 мл). Реакционный сосуд подвергали дегазации, и затем продували азотом три раза. Смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H_2O . Органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-50% EtOAc в петролейном эфире с получением (6-хлор-2-метилимидазо [1,2-b]пиридазин-8-ил)метанола (0,9 г, 73%). MS m/z 198,2, 200,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап С: (6-хлор-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)метанол (900 мг, 4,5 ммоль) объединяли с TBS-Cl (1,72 г, 9,1 ммоль) и имидазолом (1,24 г, 14,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H_2O . Органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-20% EtOAc в петролейном эфире с получением 8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-хлор-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазина (500 мг, 35,2% выход). MS m/z 312,1, 314,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 29-2 6-Хлор-8-этил-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин

Этап А: 6-Хлорпиридазин-3-амин (50 г, 388 ммоль) и NaHCO_3 (65 г, 775 ммоль) объединяли в MeOH (500 мл). К смеси по каплям добавляли Br_2 (30 мл, 580 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Половину объема растворителя удаляли при пониженном давлении. Оставшуюся часть выливали в воду. Полученное твердое вещество собирали и сушили с получением 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амин (80 г, 99%). MS m/z 207,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап В: 4-Бром-6-хлорпиридазин-3-амин (20 г, 97 ммоль), Na_2CO_3 (10,2 г, 97 ммоль) и 1-бромпропан-2-он (9,7 мл, 116 ммоль) добавляли в изопропиловый спирт (200 мл). Реакционный сосуд подвергали дегазации, и затем продували азотом три раза. Смесь

перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-20% EtOAc в петролейном эфире с получением 8-бром-6-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазина (8,1 г, 34%). MS m/z 245,9, 247,9 [M+H]⁺.

Этап С: 8-Бром-6-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин (200 мг, 0,82 ммоль) объединяли с триэтилбораном (1М в ТГФ, 2 мл, 2 ммоль), K₂CO₃ (283 мг, 2,05 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (92 мг, 0,08 ммоль) в ДМФА (3 мл). Реакционный сосуд подвергали дегазации, и затем продували азотом три раза. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 5 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-35% EtOAc в петролейном эфире с получением 6-хлор-8-этил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазина (80 мг, 50%). MS m/z 196,0, 198,0 [M+H]⁺.

Пример 29-3 6-Хлор-8-циклопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин

Смесь 8-бром-6-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазина (1,2 г, 4,9 ммоль), циклопропилбориновой кислоты (843 мг, 9,8 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (359 мг, 0,49 ммоль) и Na₂CO₃ (1,56 г, 14,7 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и воде (3 мл) перемешивали при 90 °С в атмосфере N₂ в течение 48 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-35% EtOAc в петролейном эфире с получением 6-хлор-8-циклопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазина (405 мг, 40%). MS m/z 208,0, 210,0 [M+H]⁺.

Пример 29-4 6-Хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-карбонитрил

8-Бром-6-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин (1,2 г, 4,9 ммоль) объединяли с Zn(CN)₂ (850 мг, 7,3 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (570 мг, 0,49 ммоль) в ДМФА (20 мл). Реакционный сосуд подвергали дегазации, и затем продували азотом три раза. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 ч под микроволновым излучением. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали

посредством 0-35% EtOAc в петролейном эфире с получением 6-хлор-2-метилимидазо [1,2-*b*]пиридазин-8-карбонитрила (0,5 г, 53%). MS *m/z* 193,0, 195,0 [M+H]⁺.

Пример 29-5 6-бром-2,4-диметилбензо[d]тиазол

Этап А: 2,4-дибром-6-метиланилин (3,8 г, 14,5 ммоль) объединяли с KOAc (1,56 г, 15,9 ммоль) и уксусным ангидридом (5,5 мл, 58 ммоль) в толуоле (40 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-35% EtOAc в петролейном эфире с получением *N*-(2,4-дибром-6-метилфенил)ацетамида (3,9 г, 82%). MS *m/z* 305,9, 308,0 [M+H]⁺.

Этап В: *N*-(2,4-Дибром-6-метилфенил)ацетамид (4,0 г, 13 ммоль) объединяли с реагентом Лавессона (10,6 г, 26 ммоль) в толуоле (40 мл). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 16 ч. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-35% EtOAc в петролейном эфире с получением *N*-(2,4-дибром-6-метилфенил)этанетиоамида (3,9 г, 93%). MS *m/z* 322,9, 324,9 [M+H]⁺.

Этап С: *N*-(2,4-Дибром-6-метилфенил)этанетиоамид (3,8 г, 11,8 ммоль) растворяли в NMP (40 мл). К раствору частями добавляли NaNH (94,7 мг, 2,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный сосуд подвергали дегазации, и затем продували азотом три раза. Смесь перемешивали при 120 °С в течение 2 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-25% EtOAc в петролейном эфире с получением 6-бром-2,4-диметилбензо[d]тиазола (369 мг, 12%). MS *m/z* 241,9, 243,9 [M+H]⁺.

Пример 29-6 5-Хлор-2,7-диметил-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3H-имидазо[4,5-*b*]пиридин

Этап А: 6-Хлор-4-метил-3-нитропиридин-2-амин (187 мг, 1 ммоль), порошок железа (56 мг, 10 ммоль) в AcOH (3 мл) перемешивали при 100 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали. К остатку добавляли водный раствор NaOH (2 н.) при pH >9. Смесь фильтровали через целит. Фильтрат экстрагировали посредством EtOAc (50 мл 3 раза). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 5-хлор-2,7-

диметил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина, который применяли без дальнейшей очистки (154 мг неочищенного вещества, 85% неочищенного вещества). MS m/z 182,0, 184,0 [M+H]⁺.

Этап В: 5-Хлор-2,7-диметил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин (1,1 г, 6,07 ммоль) растворяли в ТГФ (30 мл). К смеси частями добавляли NaH (310 мг, 7,9 ммоль) при 0 °С. После перемешивания смеси при 0 °С в течение 10 мин добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметил хлорид (1,2 мл, 6,69 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. MeOH (10 мл) добавляли к раствору, после чего летучий материал удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 25% EtOAc в петролейном эфире с получением смеси *N*-алкилированных продуктов, которые применяли без разделения (900 мг, 76%). MS m/z 312,0, 314,0 [M+H]⁺.

Пример 29-7 5-Хлор-2,7-диметилксазоло[5,4-*b*]пиридин

Этап А: Раствор 2,6-дихлор-4-метилникотинонитрил (3 г, 16 ммоль) в H₂SO₄ (15 мл) перемешивали при 80 °С в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и затем выливали в ледяную воду (100 мл). Суспензию фильтровали. Остаток на фильтре промывали водой с получением 2,6-дихлор-4-метилникотинамида (3,2 г, 91%) в форме желтого твердого вещества. MS m/z 204,9, 206,9 [M+H]⁺.

Этап В: К раствору NaOH (3,7 г, 93 ммоль) в H₂O (100 мл) по каплям добавляли Br₂ (4,7 г, 29,4 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч перед добавлением 2,6-дихлор-4-метилникотинамида (5 г, 24,5 ммоль). Смесь оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры в течение 1 ч. Смесь затем нагревали до 75 °С в течение 1 ч. Полученную суспензию охлаждали до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи. Суспензию фильтровали. Собранный твердый материал промывали водой с получением 2,6-дихлор-4-метилпиридин-3-амина (3,3 г, 76%). MS m/z 176,9, 178,9 [M+H]⁺.

Этап С: К раствору 2,6-дихлор-4-метилпиридин-3-амина (3 г, 17 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли KOAc (2 г, 20,4 ммоль) и As₂O (6,9 г, 68 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 48 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и затем выливали в ледяную воду (100 мл). Воду экстрагировали посредством EtOAc (60 мл X 3). Объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 25% EtOAc в петролейном эфире с

получением *N*-(2,6-дихлор-4-метилпиридин-3-ил)ацетамида (842 мг, 22%) в форме желтого твердого вещества. MS *m/z* 219,0, 221,0 [M+H]⁺.

Этап D: К раствору *N*-(2,6-дихлор-4-метилпиридин-3-ил)ацетамида (700 мг, 3,2 ммоль) в NMP (10 мл) частями добавляли NaH (128 мг, 3,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный сосуд подвергали дегазации, и затем продували азотом три раза. Смесь перемешивали при 120 °C в течение 2 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-25% EtOAc в петролейном эфире с получением 5-хлор-2,7-диметилксазоло[5,4-*b*]пиридина (400 мг, 68%). MS *m/z* 183,1, 185,1 [M+H]⁺.

Пример 29-8 5-Хлор-2,7-диметилтиазоло[5,4-*b*]пиридин

N-(2,6-дихлор-4-метилпиридин-3-ил)ацетамид (1,6 г, 7,3 ммоль) объединяли с реагентом Лавессона (5,93 г, 14,7 ммоль) в толуоле (20 мл). Смесь перемешивали при 110 °C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-35% EtOAc в петролейном эфире с получением 5-хлор-2,7-диметилтиазоло[5,4-*b*]пиридина (500 мг, 34,4% выход). MS *m/z* 199,0, 201,0 [M+H]⁺.

Пример 29-9 2-Бром-4,6-диметилксазоло[4,5-*c*]пиридин

Этап A: 2,6-Диметилпиридин-4-ол (3 г, 24,3 ммоль) частями добавляли в конц. HNO₃ (11 мл). Затем медленно добавляли конц. H₂SO₄ (16 мл) при поддержании температуры ниже 20 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем смесь медленно выливали на лед и нейтрализовали посредством K₂CO₃. Смесь экстрагировали CH₂Cl₂. Органические фазы концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 10-20% MeOH в CH₂Cl₂ с получением 2,6-диметил-3-нитропиридин-4-ола в форме белого твердого вещества (3,69 г, 90%). MS *m/z* 169,1 [M+H]⁺.

Этап B: Смесь 2,6-диметил-3-нитропиридин-4-ола (1,68 г, 10 ммоль) и 10% Pd/C (106 мг, 0,1 ммоль) в MeOH (16 мл) перемешивали в атмосфере H₂ в течение 16 ч. Смесь фильтровали

через целит с получением 3-амино-2,6-диметилпиридин-4-ола в форме белого твердого вещества (1,3 г, 95%). MS m/z 139,0 [M+H]⁺.

Этап С: К раствору 3-амино-2,6-диметилпиридин-4-ола (1,38 г, 10 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли цианоген бромид (1,16 г, 11 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Выпадал осадок, и его собирали посредством фильтрации. Твердый материал сушили с получением 4,6-диметиллоксазоло[4,5-с]пиридин-2-амина в форме белого твердого вещества (1,2 г, 75%). MS m/z 164,1 [M+H]⁺.

Этап D: К смеси 4,6-диметиллоксазоло[4,5-с]пиридин-2-амина (600 мг, 3,7 ммоль) и CuBr₂ (2,5 г, 11,1 ммоль) в CH₃CN (6 мл) добавляли t-бутилнитрит (1,3 мл, 11,1 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 10 мин, и затем перемешивали при 55 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь подщелачивали насыщенным NaHCO₃, и затем экстрагировали посредством EtOAc (200 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, проводя элюирование посредством 10-20% EtOAc в петролейном эфире с получением 2-бром-4,6-диметиллоксазоло[4,5-с]пиридина в форме белого твердого вещества (416 мг, 50% выход). MS m/z 227,0, 229,0 [M+H]⁺.

Пример 29-10 2-Бром-4,6-диметилтиазоло[4,5-с]пиридин

Этап А: 4-Хлор-2,6-диметил-3-нитропиридин (4,7 г, 25 ммоль) объединяли с Fe порошком (4,24 г, 75 ммоль) в AcOH (40 мл). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 2 ч. Летучий материал удаляли при пониженном давлении. Остаток разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-80% EtOAc в петролейном эфире с получением 4-хлор-2,6-диметилпиридин-3-амина (4,0 г, 99%). MS m/z 157,2, 159,2 [M+H]⁺.

Этап В: 4-Хлор-2,6-диметилпиридин-3-амин (3,8 г, 24 ммоль) объединяли с бензоил изотиоцианатом (4,77 г, 29 ммоль) в ацетоне (40 мл), и смесь перемешивали при 56 °C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-50% EtOAc в петролейном эфире

с получением N-(4,6-диметилтиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)бензамида (6,5 г, 95%). MS m/z 284,2 [M+H]⁺.

Этап С: N-(4,6-Диметилтиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)бензамид (4,5 г, 16 ммоль) объединяли с NaOH (1,27 г, 32 ммоль) в H₂O (10 мл) и MeOH (30 мл). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 ч под микроволновым излучением. Летучий материал удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-60% EtOAc в петролейном эфире с получением 4,6-диметилтиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина (2,7 г, 95%). MS m/z 180,0 [M+H]⁺.

Этап D: 4,6-Диметилтиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин (2,7 г, 15 ммоль) объединяли с изобутил нитритом (4,67 г, 45 ммоль) и CuBr₂ (16,8 г, 75 ммоль) в CH₃CN (30 мл). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 0,5 ч. Летучий материал удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-50 % EtOAc в петролейном эфире с получением 2-бром-4,6-диметилтиазоло[4,5-с]пиридина (1,0 г, 27%). MS m/z 242,9, 245 [M+H]⁺.

Пример 29-11 5-Хлор-2,7-диметил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин

Этап А: 6-Хлор-2-метилпиридин-3-амин (40 г, 282 ммоль) объединяли с AcOH (32 мл) в MeOH (400 мл). К раствору по каплям добавляли Br₂ (26 мл, 507 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Летучий материал удаляли при пониженном давлении. Остаточный реагент гасили добавлением водного раствора NaHSO₃. Водный раствор нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали посредством EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-20% EtOAc в петролейном эфире с получением 4-бром-6-хлор-2-метилпиридин-3-амина (60 г, 97%). MS m/z 220,9, 222,9 [M+H]⁺.

Этап В: 4-Бром-6-хлор-2-метилпиридин-3-амин (13 г, 59 ммоль) объединяли с изобутил нитритом (9,13 г, 89 ммоль), KOAc (13,3 г, 136 ммоль) и AcOH (34 мл, 590 ммоль) в толуоле (130 мл). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 10 ч. Летучий материал удаляли при пониженном давлении. Остаток обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Смесь разбавляли H₂O и экстрагировали посредством EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток

подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-30% EtOAc в петролейном эфире с получением 7-бром-5-хлор-2H-пиразоло[4,3-b]пиридина (3,7 г, 27%). MS m/z 232,0, 234,0 [M+H]⁺.

Этап С: 7-Бром-5-хлор-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин (3,7 г, 16 ммоль) объединяли с K₂CO₃ (4,4 г, 32 ммоль) и йодметаном (2,7 г, 19 ммоль) в ДМФА (40 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-20% EtOAc в петролейном эфире с получением 7-бром-5-хлор-2-метил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридина (1,5 г, 38%). MS m/z 245,9, 247,9 [M+H]⁺.

Этап D: 7-Бром-5-хлор-2-метил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин (3,0 г, 12 ммоль) объединяли с 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинаном (5,2 мл, 18 ммоль), K₂CO₃ (6,7 г, 49 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (707 мг, 0,6 ммоль) в ДМФА (30 мл). Реакционную смесь дегазировали, и затем продували азотом три раза. Смесь перемешивали при 100 °C в течение 5 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-35% EtOAc в петролейном эфире с получением 5-хлор-2,7-диметил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридина (1,2 г, 54%). MS m/z 182,0, 184,0 [M+H]⁺.

Пример 29-12 5-Хлор-7-метокси-2-метил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин

7-Бром-5-хлор-2-метил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин (250 мг, 1,0 ммоль) объединяли с MeOH (0,2 мл, 5 ммоль) и K₂CO₃ (296,7 мг, 2,15 ммоль) в CH₃CN (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-25 % EtOAc в петролейном эфире с получением (190 мг, 80%). MS m/z 198,0, 200,0 [M+H]⁺.

Пример 29-13 5-Хлор-7-этил-2-метил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин

7-Бром-5-хлор-2-метил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин (200 мг, 0,8 ммоль) объединяли с триэтилбораном (1 M в ТГФ, 1,95 мл, 1,95 ммоль), K₂CO₃ (441,6 г, 3,2 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (30 мг, 0,04 ммоль) в ДМФА (3 мл). Реакционную смесь дегазировали, и затем продували азотом

три раза. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 5 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-35% EtOAc в петролейном эфире с получением 5-хлор-7-этил-2-метил-2H-пирозоло[4,3-b]пиридина (72 мг, 45%). MS *m/z* 196,0, 198,0 [M+H]⁺.

Пример 29-14 2-Бром-4,6-диметилтиазоло[5,4-с]пиридин

Этап А: Смесь 2,6-диметилпиридин-4-амина (0,5 г, 4,07 ммоль) и брома (0,21 мл, 4,07 ммоль) в уксусной кислоте (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь обрабатывали водным раствором 20% гидроксида натрия (10 мл) и экстрагировали посредством 30 мл CH₂Cl₂. Объединенные органические части промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток суспендировали в горячем гептане. Твердый материал собирали и сушили с получением 3-бром-2,6-диметилпиридин-4-амина (0,43 г, 52%). MS *m/z* 201,1, 203,1 [M+H]⁺.

Этап В: Смесь 3-бром-2,6-диметилпиридин-4-амина (400 мг, 2 ммоль) и бензоил изотиоцианата (296 мкл, 2,2 ммоль) в ТГФ (4 мл) перемешивали при 45 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали, и остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 17% EtOAc в петролейном эфире с получением *N*-((3-бром-2,6-диметилпиридин-4-ил)карбамотиоил)бензамида в форме светло-желтого твердого вещества (363 мг, 50%). MS *m/z* 364,0, 366,0 [M+H]⁺.

Этап С: Смесь *N*-((3-бром-2,6-диметилпиридин-4-ил)карбамотиоил)бензамида (181 мг, 0,5 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (58 мг, 0,05 ммоль) и Cs₂CO₃ (326 мг, 1 ммоль) в DME (5 мл) перемешивали при 100 °С в атмосфере N₂ в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, проводя элюирование посредством 30-100% EtOAc в петролейном эфире с получением *N*-(4,6-диметилтиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)бензамида в форме светло-желтого твердого вещества (92 мг, 65%). MS *m/z* 284,1 [M+H]⁺.

Этап D: Смесь *N*-(4,6-диметилтиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)бензамид (2 г, 7,1 ммоль) и NaOH (1,42 г, 36 ммоль) в MeOH (45 мл) и воды (15 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке при 85 °С в течение 24 ч. Смесь экстрагировали посредством EtOAc (150 мл 2 раза).

Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, проводя элюирование посредством 50-100% EtOAc в CH_2Cl_2 с получением 4,6-диметилтиазоло[5,4-с]пиридин-2-амина в форме светло-желтого твердого вещества (0,88 г, 70%). MS m/z 180,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап Е: К смеси 4,6-диметилтиазоло[5,4-с]пиридин-2-амина (880 мг, 4,9 ммоль) и CuBr_2 (3,25 г, 14,7 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли *трет*-бутил нитрит (1,74 мл, 14,7 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, и затем 55 °С в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 . Смесь экстрагировали EtOAc (200 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, проводя элюирование посредством 20% EtOAc в петролейном эфире с получением 2-бром-4,6-диметилтиазоло[5,4-с]пиридина в форме белого твердого вещества (595 мг, 50%). MS m/z 242,9, 245,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 29-15 2-(6-Хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)этан-1-ол

Этап А: В сухую трехгорлую круглодонную колбу при -78°C в инертной атмосфере загружали безводный ТГФ (20 мл). По каплям добавляли раствор *n*-бутиллития (2,5 М в гексане, 26,1 мл, 65,3 ммоль), после чего добавляли безводный ацетонитрил (4 мл, 65,3 ммоль). Внутреннюю температуру поддерживали ниже -70°C во время всего процесса добавления. После перемешивания в течение 30 мин при -78°C по каплям добавляли раствор 8-бром-6-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазина (2,0 г, 8,2 ммоль, полученный согласно примеру 43) в безводном ТГФ (20 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при -78°C . Избыток реагента осторожно гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl . Смесь разделяли между EtOAc и H_2O . Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-35% EtOAc в петролейном эфире с получением 2-(6-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)ацетонитрила (1,2 г, 71%). MS m/z 207,1, 209,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап В: 2-(6-Хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)ацетонитрил (500 мг, 2,4 ммоль) объединяли с MeOH (0,97 мл, 24 ммоль) в конц. H_2SO_4 (2 мл). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H_2O . Органический слой промывали

солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-30% EtOAc в петролейном эфире с получением метил 2-(6-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)ацетата (500 мг, 86%). MS m/z 240,1, 242,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап С: К метил 2-(6-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)ацетату (500 мг, 2,1 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) маленькими частями при 0 °С добавляли LiAlH_4 (183 мг, 5,2 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин. Реакционную смесь осторожно гасили водой (1 мл), затем водным раствором 15% NaOH (1 мл). Смесь разделяли между EtOAc и H_2O . Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-35% EtOAc в петролейном эфире с получением 2-(6-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)этан-1-ола (144 мг, 33%). MS m/z 212,1, 214,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 29-16 6-Хлор-8-(1H-имидазол-1-ил)-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин

8-Бром-6-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин (500 мг, 2,0 ммоль), полученный согласно примеру 43) объединяли с K_2CO_3 (550 мг, 4,0 ммоль) и 1H-имидазолом (250 мг, 0,36 ммоль) в NMP (5 мл). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H_2O . Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-30% EtOAc в петролейном эфире с получением 6-хлор-8-(1H-имидазол-1-ил)-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазина (228 мг, 48%). MS m/z 234,0, 236,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 29-17 6-Хлор-2-метил-8-феноксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин

8-Бром-6-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин (1,0 г, 4,0 ммоль) объединяли с K_2CO_3 (1,1 г, 8 ммоль) и фенолом (0,6 г, 6,0 ммоль) в NMP (10 мл). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H_2O . Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-30% EtOAc в петролейном эфире

с получением 6-хлор-2-метил-8-феноксимидазо[1,2-*b*]пиридазина (560 мг, 53%). MS *m/z* 260,0, 262,0 [M+H]⁺.

Пример 29-18 6-Хлор-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин

Этап А: 8-Бром-6-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин (500 мг, 2,05 ммоль, полученный согласно примеру 43) объединяли с пинаколовым сложным эфиром винилбориновой кислоты (0,43 мл, 2,3 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (150 мг, 0,21 ммоль) и K₂CO₃ (850 мг, 6,15 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и H₂O (2 мл). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 10-20% EtOAc в петролейном эфире с получением 6-хлор-2-метил-8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина (300 мг, 77%). MS *m/z* 208,0, 210,0 [M+H]⁺.

Этап В: 6-Хлор-2-метил-8-(проп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин (250 мг, 1,21 ммоль) объединяли с PtO₂ (30 мг, 0,13 ммоль) в EtOAc (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере H₂. Смесь фильтровали через целит, и фильтрат удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 20-35% EtOAc в петролейном эфире с получением 6-хлор-8-изопропил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазина (200 мг, 80%). MS *m/z* 210,0, 212,0 [M+H]⁺.

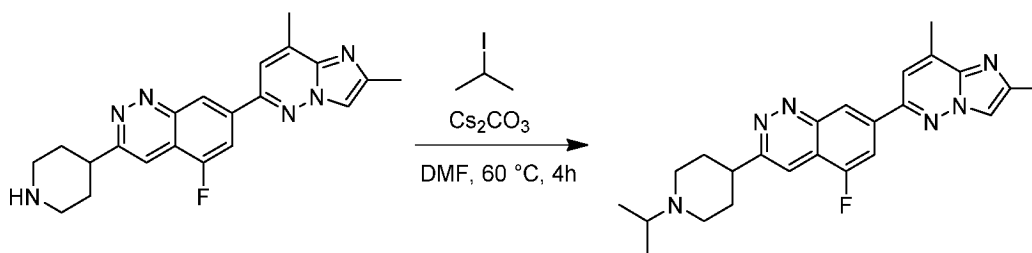
Пример 29-19 6-Хлор-2-метил-8-пропилимидазо[1,2-*b*]пиридазин

8-Бром-6-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин (1 г, 4,1 ммоль, полученный согласно примеру 43) объединяли с бромидом пропилмагния (660 мг, 4,5 ммоль) и 2,4-пентандионатом железа(III) (140 мг, 0,4 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 1 ч в атмосфере N₂. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 20-30% EtOAc

в петролейном эфире с получением 6-хлор-2-метил-8-пропилимидазо[1,2-*b*]пиридазина (230 мг, 27%). MS m/z 210,0, 212,0 [M+H]⁺.

Пример 30

Получение соединения 78



7-(2,8-Диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фтор-3-(4-пиперидил)циннолина дигидрохлорид (55 мг, 0,13 ммоль, полученный в примере 7) объединяли с Cs₂CO₃ (85 мг, 0,26 ммоль), 2-йодпропаном (26 мкл, 0,26 ммоль) и ДМФА (1 мл). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 4 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-10% MeOH (2 н. NH₃) в CH₂Cl₂ с получением 7-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фтор-3-(1-изопропил-4-пиперидил)циннолина (6 мг, 11%).

MS m/z 419,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-*d*₄) δ: 8,92 (s, 1H), 8,32 (dd, *J* = 11,0, 1,5 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 3,91 - 4,02 (m, 2H), 3,61 - 3,68 (m, 1H), 3,24 - 3,33 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,56 - 2,62 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,20 - 2,26 (m, 2H), 2,06 - 2,16 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 7,2 Гц, 6H).

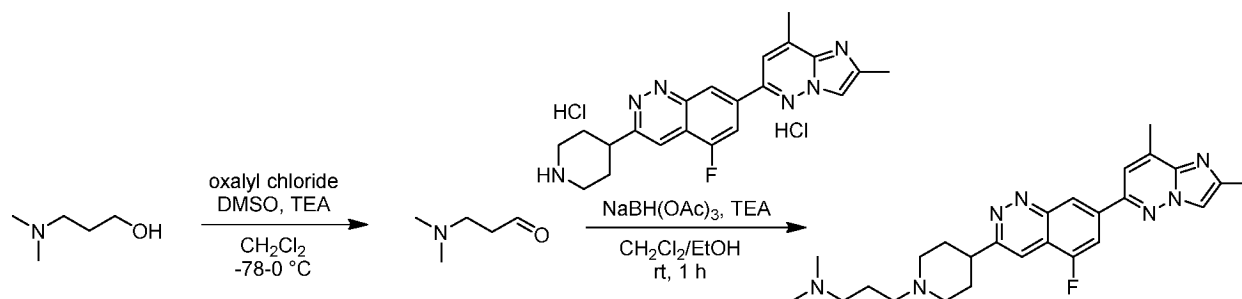
Используя методику, описанную выше для примера 30, дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, получали путем замены подходящего арил галида, подходящих реагентов и условий реакции, с получением соединений, таких как выбранные из:

Соед.	Данные
83	MS m/z 423,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 9,17 (s, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> = 1,3 Гц, 1H), 8,43 - 8,47 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 4,98 (ddd, <i>J</i> = 47, 5,1, 3,7 Гц, 2H), 3,89 - 3,95 (m, 2H), 3,63 - 3,73 (m, 3H), 3,40 - 3,48 (m, 2H), 2,88 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 3H), 2,71 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 3H), 2,46 - 2,53 (m, 4H), Протоны, соответствующие HCl, не наблюдались.

Соед.	Данные
98	MS m/z 441,5 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 9,15 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,44 (dd, $J = 10,7, 1,5$ Гц, 1H), 8,41 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,53 (tt, $J = 53,7, 3,5$ Гц, 1H), 3,82 - 3,96 (m, 4H), 3,64 - 3,71 (m, 1H), 3,49 - 3,59 (m, 2H), 2,87 (d, $J = 1,2$ Гц, 3H), 2,69 (d, $J = 0,9$ Гц, 3H), 2,46 - 2,57 (m, 4H), Протоны, соответствующие HCl, не наблюдались.
168	MS m/z 433,5 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,92 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 11$ Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,30 (br s, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,26 - 2,32 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,41 (d, $J = 6$ Гц, 6H), 1,21 (m, 3H).
170	MS m/z 451,6 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,90 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,64 (dd, $J = 50, 5,0$ Гц, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,15-3,32 (m, 2H), 3,07 (br s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,13 (d, $J = 12,5$ Гц, 2H), 1,85 (q, $J = 12$ Гц, 2H), 1,32 (d, $J = 6$ Гц, 6H).
199	MS m/z 437,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,90 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 10$ Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,64 (dd, $J = 50, 5,0$ Гц, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,13 - 3,19 (m, 1H), 2,95 - 3,08 (m, 5H), 2,72 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,00 - 2,30 (m, 5H), 1,90 - 2,00 (m, 1H).

Пример 31

Получение соединения 158



Этап А: Раствор оксалил хлорида (105 мкл, 1,2 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,4 мл) охлаждали до -78 °С. К раствору добавляли ДМСО (150 мкл, 2,1 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,5 мл). Раствор перемешивали при -78 °С в течение 30 мин. К раствору добавляли 3-(диметиламино)пропан-1-ол (55 мг, 0,53 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). Раствор перемешивали в течение 30 мин при -78 °С. К раствору добавляли триэтиламин (42 мкл, 0,30 ммоль). Смесь оставляли медленно нагреваться до 0 °С в течение ~ 30 мин. Избыток реагента гасили посредством добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Органический слой удаляли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки.

Этап В: 7-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фтор-3-(4-пиперидил)циннолина дигидрохлорид (45 мг, 0,10 ммоль, полученный в примере 7) объединяли с CH₂Cl₂ (2 мл), триэтиламино (42 мкл, 0,30 ммоль), и EtOH (0,2 мл). К смеси добавляли 3-(диметиламино)пропаналь (53 мг, 0,52 ммоль, из этапа А) в CH₂Cl₂ (0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре до гомогенности, и затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (64, 0,30 ммоль). После перемешивания в течение 20 мин при комнатной температуре, смесь концентрировали. Остаток растворяли в ТФУ и CH₂Cl₂ и сушили на целите. Сухой материал подвергали хроматографии на колонке С18 с обращенной фазой, элюировали посредством 5-60% CH₃CN (0,1% ТФУ) в H₂O (0,1% ТФУ). Собранные фракции концентрировали. Остаток разделяли в CH₂Cl₂ и водным раствором 1 М К₂СО₃. Органические слои загружали на силикагель, элюировали посредством 0-10% MeOH (2 н. NH₃) в CH₂Cl₂ с получением 3-[4-[7-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фтор-циннолин-3-ил]-1-пиперидил]-*N,N*-диметил-пропан-1-амина (7 мг, 15%).

MS *m/z* 462,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-*d*₄) δ: 8,96 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 11,0, 1,5 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 0,9 Гц, 1H), 3,54 - 3,60 (m, 2H), 3,46 - 3,53 (m, 1H), 3,20 - 3,26 (m, 2H), 2,99 - 3,08 (m, 2H), 2,92 (s, 6H), 2,81 - 2,90 (m, 2H), 2,74 (d, *J* = 0,9 Гц, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,26 - 2,37 (m, 4H), 2,14 (quin, *J* = 7,2 Гц, 2H).

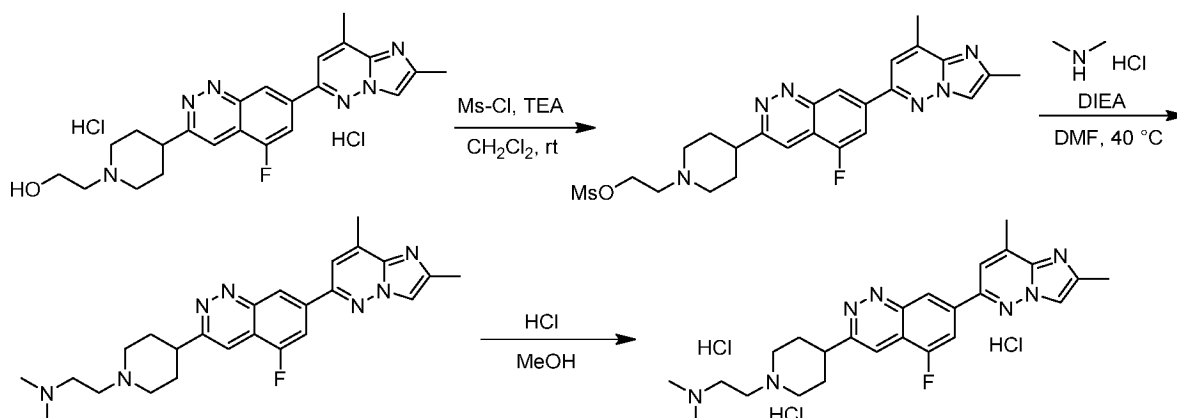
Используя методику, описанную выше для примера 31, дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, получали путем замены подходящего спирта на этапе А, подходящих реагентов и условий реакции, с получением соединений, таких как выбранные из:

Соед.	Данные
145	MS <i>m/z</i> 535,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 8,91 (s, 1H), 8,31 (dd, <i>J</i> = 10,8, 1,4 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,37 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,31 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 4,45 (t, <i>J</i> = 6,6 Гц, 2H), 3,23 - 3,31 (m, 1H), 3,12 (br d, <i>J</i> = 11,3 Гц, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,47 (t, <i>J</i> = 6,6 Гц, 2H), 2,16 - 2,28 (m, 4H), 2,01 - 2,15 (m, 4H), Протоны, соответствующие HCl, не наблюдались.
159	MS <i>m/z</i> 521,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 8,94 (s, 1H), 8,34 (dd, <i>J</i> = 10,7, 1,3 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 4,51 (t, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,24 - 3,31 (m, 1H), 3,18 (br d, <i>J</i> = 11,3 Гц, 2H), 2,94 (t, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,39 - 2,46 (m, 2H), 2,02 - 2,20 (m, 4H).

Соед.	Данные
160	MS m/z 485,5 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,89 (s, 1H), 8,29 (dd, $J = 11,0$, 1,2 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,32 (t, $J = 2,1$ Гц, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,26 - 3,31 (m, 1H), 3,20 (br d, $J = 11,6$ Гц, 2H), 2,72 (d, $J = 0,9$ Гц, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,46 - 2,50 (m, 2H), 2,28 - 2,36 (m, 2H), 2,07 - 2,21 (m, 6H).

Пример 32

Получение соединения 127



Этап А: 2-[4-[7-(2,8-Диметилимидазо[1,2-*b*])пиридазин-6-ил]-5-фтор-циннолин-3-ил]-1-пиперидил]этанола дигидрохлорид (200 мг, 0,41 ммоль, полученный в примере 19) объединяли с CH_2Cl_2 (4 мл) и триэтиламин (0,22 мл, 1,6 ммоль). К смеси добавляли метансульфонил хлорид (137 мкл, 0,81 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь промывали водным раствором 1 М K_2CO_3 . Органические слои загружали на силикагель, элюировали посредством 0-10% MeOH (2 н. NH_3) в CH_2Cl_2 с получением 2-[4-[7-(2,8-Диметилимидазо[1,2-*b*])пиридазин-6-ил]-5-фтор-циннолин-3-ил]-1-пиперидил]этил метансульфоната. MS m/z 499,4 $[M+H]^+$.

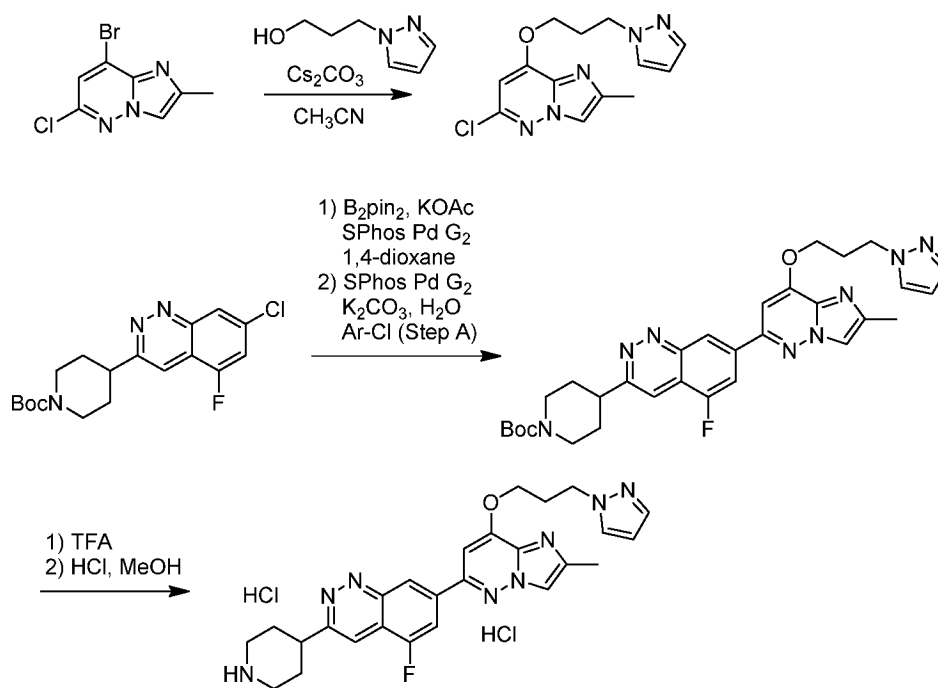
Этап В: 2-[4-[7-(2,8-Диметилимидазо[1,2-*b*])пиридазин-6-ил]-5-фтор-циннолин-3-ил]-1-пиперидил]этил метансульфонат (30 мг, 0,06 ммоль) объединяли с *N,N*-диизопропилэтиламин (105 мкл, 0,60 ммоль), ДМФА (1 мл) и диметиламина гидрохлоридом (55 мг, 0,60 ммоль). Смесь нагревали при 40 °C в течение 18 ч. Летучий материал удаляли. Остаток растворяли в ТФУ и CH_2Cl_2 и сушили на целите. Сухой материал подвергали хроматографии на колонке C18 с обращенной фазой, элюировали посредством

5-65% CH₃CN (0,1% ТФУ) в H₂O (0,1% ТФУ). Собранный материал концентрировали. Остаток растворяли в 1,25 М HCl в MeOH. Летучие вещества удаляли. Остаток суспендировали в CH₃CN, обрабатывали ультразвуком, собирали посредством фильтрации и сушили с получением 2-[4-[7-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-5-фтор-циннолин-3-ил]-1-пиперидил]-N,N-диметил-этанамина тригидрохлорида (13 мг, 39%).

MS *m/z* 448,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-*d*₄) δ: 9,15 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,43 (d, *J* = 9,5 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 3,93 (br s, 2H), 3,68 - 3,83 (m, 5H), 3,46 (br d, *J* = 10,4 Гц, 2H), 3,07 (s, 6H), 2,87 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,48 - 2,63 (m, 4H), Протоны, соответствующие HCl, не наблюдались.

Пример 33

Получение соединения 141



Этап А: 8-Бром-6-хлор-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин (124 мг, 0,50 ммоль) объединяли с 3-(1H-пиразол-1-ил)пропан-1-олом (252 мг, 2,0 ммоль) и карбонатом цезия (650 мг, 2,0 ммоль) в CH₃CN (4 мл). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 16 ч. К смеси добавляли EtOAc (10 мл). Смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-10% MeOH в EtOAc с получением 6-хлор-2-метил-8-(3-пиразол-1-илпропокси)имидазо[1,2-b]пиридазина (70 мг, 48%). MS *m/z* 292,3 [M+H]⁺.

Этап В: *трет*-Бутил 4-(7-хлор-5-фтор-циннолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (73 мг, 0,20 ммоль, полученный в примере 29) объединяли с бис(пинаколато)дифороном (64 мг, 0,25 ммоль), КОАс (59 мг, 0,60 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладием(II) (14 мг, 0,02 ммоль) и 1,4-диоксаном (3 мл). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 1 ч. К смеси добавляли водный раствор 1 М К₂СО₃ (1 мл), затем другую часть хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) (14 мг, 0,02 ммоль) и 6-хлор-2-метил-8-(3-пиразол-1-илпропокси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин (70 мг, 0,24 ммоль) (в 1 мл 1,4-диоксана). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч. Смесь разделяли между EtOAc и Н₂О. Органический слой концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-10% MeOH в EtOAc с получением *трет*-бутил 4-[5-фтор-7-[2-метил-8-(3-пиразол-1-илпропокси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]циннолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (110 мг, 94%). MS *m/z* 587,3 [M+H]⁺.

Этап С: *трет*-Бутил 4-[5-фтор-7-[2-метил-8-(3-пиразол-1-илпропокси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]циннолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилат (110 мг, 0,18 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (1 мл) и 1 мл СН₂Сl₂. Раствор сушили на целите. Сухой материал подвергали хроматографии на колонке С18 с обращенной фазой, элюировали посредством 5-65% СН₃CN (0,1% ТФУ) в Н₂О (0,1% ТФУ). Нужные фракции концентрировали. Остаток растворяли в 1,25 М НСl в MeOH. Летучие вещества удаляли. Остаток суспендировали в СН₃CN, обрабатывали ультразвуком, фильтровали и сушили с получением 5-фтор-7-[2-метил-8-(3-пиразол-1-илпропокси)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-3-(4-пиперидил)циннолина дигидрохлорида (66 мг, 63%) в форме бледно-желтого твердого вещества.

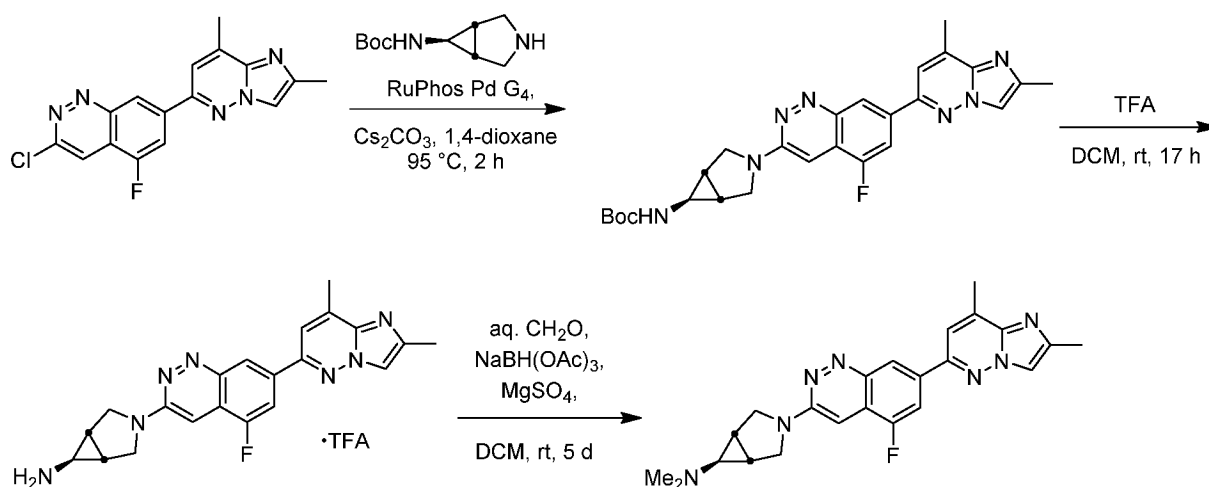
MS *m/z* 487,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-*d*₄) δ: 9,18 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 10,7 Гц, 1H), 8,40 (d, *J* = 0,6 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 6,41 (t, *J* = 2,3 Гц, 1H), 4,67 (t, *J* = 6,7 Гц, 2H), 4,58 (t, *J* = 6,7 Гц, 2H), 3,63 - 3,70 (m, 3H), 3,29 - 3,35 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,59 (quin, *J* = 6,3 Гц, 2H), 2,33 - 2,45 (m, 4H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.

Используя методику, описанную выше для примера 33, дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, получали путем замены подходящего спирта на этапе А, подходящих реагентов и условий реакции, с получением соединений, таких как выбранные из:

Соед.	Данные
138	MS m/z 450,5 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 9,20 (s, 1H), 8,46 (dd, $J = 10,7$, 1,2 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 5,06 (t, $J = 5,0$ Гц, 2H), 3,90 (t, $J = 5,0$ Гц, 2H), 3,63 - 3,71 (m, 3H), 3,29 - 3,37 (m, 2H), 3,12 (s, 6H), 2,69 (s, 3H), 2,32 - 2,46 (m, 4H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.
139	MS m/z 464,5 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 9,19 (s, 1H), 8,45 (dd, $J = 10,5$, 1,4 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 4,82 (t, $J = 6,1$ Гц, 2H), 3,63 - 3,70 (m, 3H), 3,55 - 3,60 (m, 2H), 3,28 - 3,37 (m, 2H), 3,03 (s, 6H), 2,70 (s, 3H), 2,49 - 2,56 (m, 2H), 2,31 - 2,45 (m, 4H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.
140	MS m/z 473,4 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 9,16 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,40 (t, $J = 2,1$ Гц, 1H), 5,01 - 5,06 (m, 2H), 4,85 - 4,90 (m, 2H), 3,63 - 3,71 (m, 3H), 3,29 - 3,37 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,32 - 2,46 (m, 4H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.
142	MS m/z 487,4 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 9,19 (s, 2H), 8,45 (dd, $J = 10,5$, 1,4 Гц, 1H), 8,41 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,84 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,67 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 4,77 (t, $J = 5,8$ Гц, 2H), 4,71 (t, $J = 7,3$ Гц, 2H), 3,62 - 3,71 (m, 3H), 3,29 - 3,37 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,65 - 2,70 (m, 2H), 2,32 - 2,45 (m, 4H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.
150	MS m/z 537,4 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 9,72 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,11-8,16 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89 - 7,95 (m, 1H), 7,68 - 7,77 (m, 2H), 5,00 (t, $J = x$ Гц, 2H), 4,83 (t, $J = x$ Гц, 2H), 3,63 - 3,70 (m, 3H), 3,28 - 3,37 (m, 2H), 2,80 (dt, $J = 13,4$, 6,4 Гц, 2H), 2,72 (d, $J = 0,9$ Гц, 3H), 2,31 - 2,45 (m, 4H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.

Пример 34

Получение соединения 223



Этап А: В пробирку с завинчивающейся крышкой загружали 3-хлор-7-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фтор-циннолин (0,037 г, 0,11 ммоль), *трет*-бутил *N*-[(1*S**,5*R**)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]карбамат (0,034 г, 0,17 ммоль), гранулированный карбонат цезия (0,110 г, 0,338 ммоль), и предварительный катализатор RuPhos Pd G4 (0,0011 г, 0,0013 ммоль). Безводный 1,4-диоксан (5 мл) добавляли в последнюю очередь, и смесь продували аргоном в течение 10 минут. Пробирку плотно закрывали завинчивающейся крышкой, помещали в предварительно нагретый алюминиевый термостат и интенсивно перемешивали при 100 °С в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Коричневую гетерогенную реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором Na₂CO₃ (20 мл) и экстрагировали посредством CH₂Cl₂ (2 раза по 30 мл). Объединенные CH₂Cl₂ экстракты разбавляли дополнительным CH₂Cl₂ (30 мл) и промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Коричневый неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂/аммиак в метаноле (1,0М) градиентное элюирование) с получением необходимого *трет*-бутил *N*-[(1*S**,5*R**)-3-[7-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фтор-циннолин-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]карбамата (0,048 г, 87%) в форме желтого твердого вещества.

MS *m/z* 490,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (хлороформ-*d*) δ: 8,54 (s, 1H), 7,97 (dd, *J* = 11,3, 1,2 Гц, 1H), 7,97 (d, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,83 (br s, 1H), 4,07 (br d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 3,72 (br d, *J* = 9,9 Гц, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,46 (br s, 1H), 2,00 (br s, 2H), 1,47 (m, 9H).

Этап В: *трет*-Бутил *N*-[(1*S**,5*R**)-3-[7-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фтор-циннолин-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]карбамат (0,048 г, 0,098 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (5 мл), и к желтому раствору по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (0,10 мл, 1,3 ммоль), что приводило к немедленному изменению цвета до винно-красного. Реакционную смесь закрывали и отстаивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Затем винно-красный раствор концентрировали на роторном вакуумном испарителе. Красное неочищенное масло очищали C18 колоночной хроматографией с обращенной фазой (H₂O:MeCN (0,1% ТФУ) градиентное элюирование) с получением (1*S**,5*R**)-3-[7-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фтор-циннолин-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-амин тетра(трифторуксусной кислоты) (0,054 г, 65%) в форме темно-красного масла. MS *m/z* 390,3 [M+H]⁺.

Этап С: (1S*,5R*)-3-[7-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фтор-циннолин-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-амин тетра(трифторуксусную кислоту) (0,050 г, 0,059 ммоль), растворяли в CH₂Cl₂ (3 мл) в пробирке с завинчивающейся крышкой. Добавляли 37% водный раствор формальдегида (0,018 мл, 0,24 ммоль), затем безводный MgSO₄ (0,021 г, 0,17 ммоль), триэтиламин (0,025 мл, 0,18 ммоль), и NaBH(OAc)₃ (0,031 г, 0,15 ммоль). Колбу закрывали завинчивающейся крышкой, и реакционную смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Затем реакционную смесь разбавляли посредством CH₂Cl₂ (30 мл), промывали с помощью насыщенного водного раствора соли сегнетовой соли (20 мл) и соевым раствором (20 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄, декантировали, и концентрировали на роторном вакуумном испарителе с получением темно-желтой смеси твердого вещества/масла. И (CH₂Cl₂/аммиак в метаноле (1,0 М) градиент) с получением необходимого (1S*,5R*)-3-[7-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-5-фтор-циннолин-3-ил]-*N,N*-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-амина (0,021 г, 85%) в форме желтого твердого вещества.

MS *m/z* 418,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (хлороформ-*d*) δ: 8,54 (s, 1H), 7,98 (dd, *J* = 11,3, 1,3 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,83 (ABq, *J* = 126,7, 9,6 Гц, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,40 (s, 6H), 1,93 (s, 2H), 1,57 (s, 1H).

Используя методику, описанную выше для примера 34, дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, получали путем замены подходящего амина на этапе А, подходящих реагентов и условий реакции, с получением соединений, таких как выбранные из:

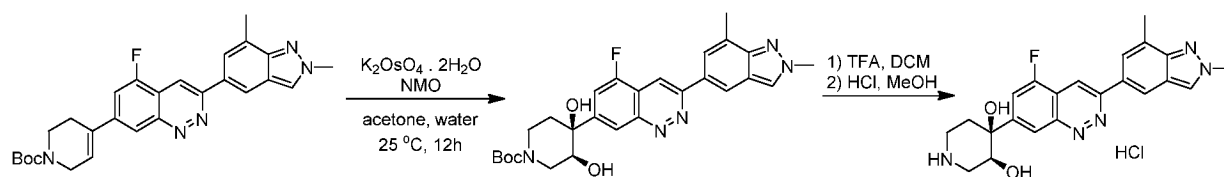
Соед.	Данные
80	MS <i>m/z</i> 378,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMCO- <i>d</i> ₆) δ: 9,29 (br s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,44 (br s, 1H), 8,39 (br s, 1H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 11,3, 1,3 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,06 - 4,20 (m, 4H), 3,26 - 3,35 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).
81	MS <i>m/z</i> 406,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMCO- <i>d</i> ₆) δ: 9,53 (br s, 1H), 9,11 (br s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,45 (br s, 1H), 8,39 (br s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 11,3 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 4,87 (br d, <i>J</i> = 12,0 Гц, 2H), 3,45 (br s, 2H), 3,12 (dd, <i>J</i> = 14,2, 11,7 Гц, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,54 (m, 3H), 1,39 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 6H).
86	MS <i>m/z</i> 406,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ: 8,44 (s, 1H), 7,84 - 7,94 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,92 - 4,00 (m, 1H), 3,83 - 3,90 (m, 1H), 3,54 - 3,62 (m, 1H), 3,35 - 3,46 (m, 2H), 2,99 - 3,08 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,42 (s, 6H), 1,99 - 2,09 (m, 1H).

Соед.	Данные
88	MS m/z 420,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ : 8,50 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 11,4, 1,4 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,64 - 4,73 (m, 2H), 3,02 - 3,13 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,57 (tt, J = 11,3, 3,8 Гц, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,37 (s, 6H), 2,10 (br d, J = 12,2 Гц, 2H), 1,60 (qd, J = 12,2, 4,0 Гц, 2H).
89	MS m/z 406,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ : 8,49 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 11,6, 1,5 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,95 - 4,02 (m, 1H), 3,85 - 3,92 (m, 1H), 3,60 (td, J = 10,1, 7,0 Гц, 1H), 3,40 - 3,47 (m, 1H), 2,99 - 3,07 (m, 1H), 2,68 (d, J = 0,9 Гц, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,38 - 2,45 (m, 7H), 1,99 - 2,08 (m, 1H).
209	MS m/z 404,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (хлороформ- <i>d</i>) δ : 8,55 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 11,3, 1,4 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,13 (bs, 1H), 3,74 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,57 (dd, J = 9,7, 1,7 Гц, 1H), 3,09 (dd, J = 9,9, 1,4 Гц, 1H), 2,80 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,15 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 1,99 (d, J = 9,7 Гц, 1H).
215	MS m/z 404,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (хлороформ- <i>d</i>) δ : 8,55 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 11,3, 1,3 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,13 (bs, 1H), 3,73 (bs, 1H), 3,68 (bs, 1H), 3,57 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 3,09 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 2,80 (bs, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,15 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 2,00 (d, J = 9,5 Гц, 1H).
217	MS m/z 404,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ : 8,77 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,22 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,48 (ABq, J = 36,1, 9,0 Гц, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,47 (dd, J = 7,4 Гц, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,50 (dd, J = 7,3 Гц, 2H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.
218	MS m/z 418,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ : 8,82 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,18 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,21 (ABq, J = 59,7, 8,7 Гц, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,23 - 3,18 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,14 - 2,06 (m, 2H), 1,97 - 1,90 (m, 2H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.
219	MS m/z 418,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ : 8,43 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 11,5, 1,3 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,98 (s, 4H), 3,81 (ddd, J = 7,5, 3,7, 1,9 Гц, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,04 (ddd, J = 7,4, 3,7, 1,9 Гц, 4H), Протоны, соответствующие NH и TФУ, не наблюдались.
220	MS m/z 404,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (хлороформ- <i>d</i>) δ : 8,63 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 11,2, 1,0 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,23 (ABq, J = 51,2, 11,5 Гц, 4H), 4,00 (s, 2H), 3,74 (dd, J = 6,9 Гц, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,51 (dd, J = 7,0 Гц, 2H), Протоны, соответствующие NH и TФУ, не наблюдались.
221	MS m/z 418,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ : 8,73 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,08 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,13 (s, 4H), 3,28 (dd, J = 7,3, 5,7 Гц, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,18 (dd, J = 7,3, 5,6 Гц, 4H), Протоны, соответствующие NH и TФУ, не наблюдались.

Соед.	Данные
224	MS m/z 434,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (хлороформ- d) δ : 8,56 (s, 1H), 7,98 (dd, $J = 11,3$, 1,3 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,92 - 3,79 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,00 (dd, $J = 13,7$, 5,9 Гц, 2H), 1,67 (dt, $J = 12,9$, 5,9 Гц, 2H), 1,03 (s, 3H).

Пример 35

Получение соединения 203



Этап А: В пробирку с плоским дном загружали *tert*-бутил 4-[3-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-5-фтор-циннолин-7-ил]-3,4-дигидро-2H-пиперидин-1-карбоксилат (20 мг, 0,0422 ммоль), осмат калия (VI) дигидрат (2,00 мг, 0,00543 ммоль), 4-метилморфолин *N*-оксид (11,0 мг, 0,0911 ммоль), ацетон (0,2 мл) и воду (0,053 мл, 2,9 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления по каплям насыщенного водного раствора $NaHSO_3$ с перемешиванием в течение 5 мин. Полученную черную суспензию экстрагировали посредством $EtOAc$. Объединенные органические экстракты промывали водой, сушили и концентрировали с получением *tert*-бутил 4-[3-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-5-фтор-циннолин-7-ил]-3,4-дигидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (цис-диол, рацемат) (14,0 мг, 0,0276 ммоль, 65,3% выход) в форме желтого твердого вещества. MS m/z 508,2 $[M+H]^+$.

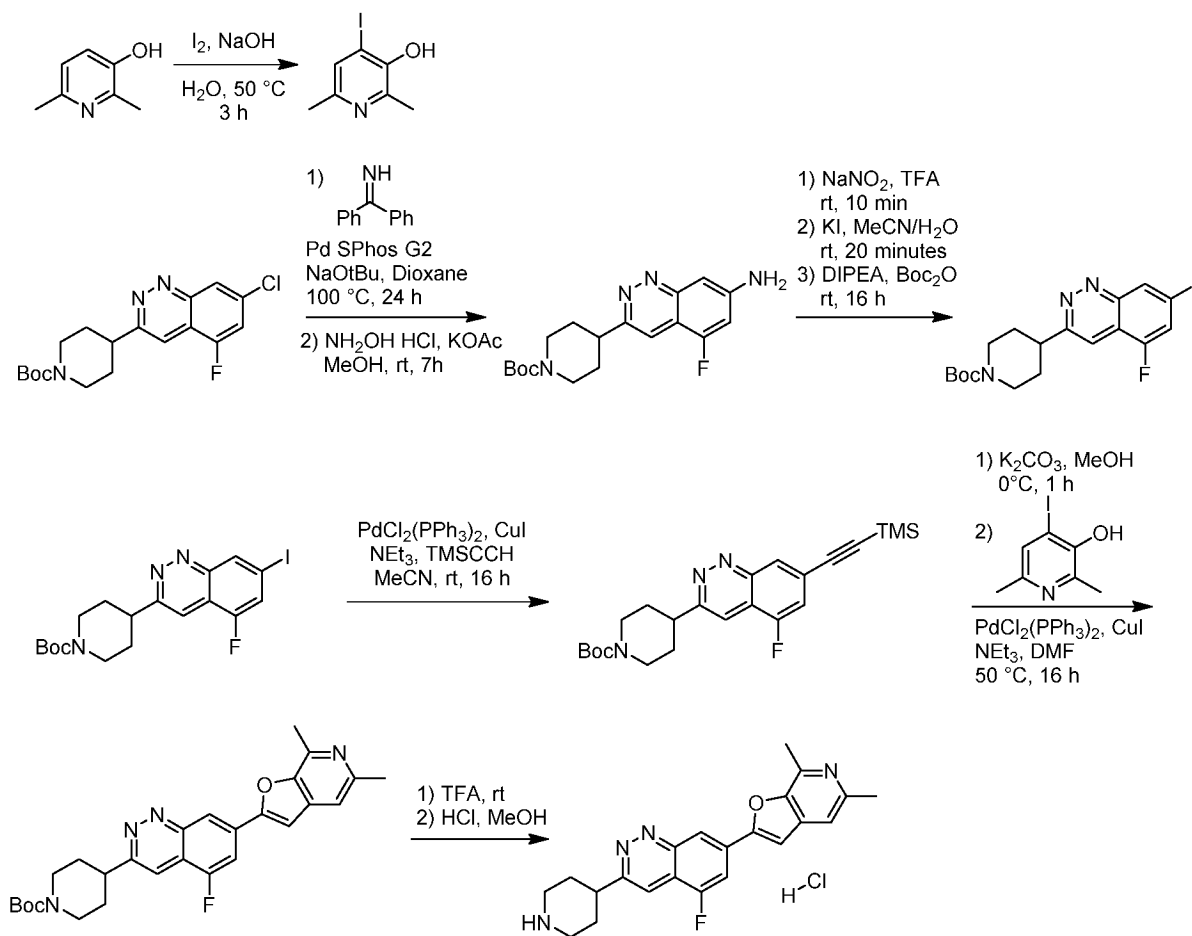
Этап В: В пробирку загружали *tert*-бутил 4-[3-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-5-фтор-циннолин-7-ил]-3,4-дигидрокси-пиперидин-1-карбоксилат (7,00 мг, 0,0138 ммоль), трифторуксусную кислоту (0,22 мл, 2,9 ммоль) и дихлорметан (0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали. К смеси добавляли 1,25 н. HCl в метаноле (1 мл). Смесь концентрировали (данный этап повторяли три раза). Твердое вещество промывали этилацетатом, эфиром и гексаном в воронке с фильтрующим слоем, и затем лиофилизировали с получением 4-(3-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-5-

фторциннолин-7-ил)пиперидин-3,4-диола гидрохлорида (цис-диол, рацемат) (7,3 мг, 0,018 ммоль, 100% выход).

MS m/z 408,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,69 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 11$ Гц, 1H), 4,35 (dd, $J = 5, 1,5$ Гц, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,40 (m, 6H), 2,70 (s, 3H). NH и OH протоны не наблюдались.

Пример 36

Получение соединения 146



Этап А: 2,6-Диметилпиперидин-3-ол (996 мг, 8,1 ммоль) растворяли в водном растворе гидроксида натрия (2,0 М, 4,1 мл) при перемешивании при комнатной температуре. К этому перемешанному раствору добавляли йод (2,65 г, 10,4 ммоль). Смесь нагревали до 50 °С и перемешивали в течение 3 ч. Смесь нейтрализовали водным раствором хлороводородной кислоты (6 М), затем гасили насыщенным водным раствором тиосульфата натрия. К смеси

добавляли MeOH (5 мл), и затем реакцию смесь концентрировали. Добавляли CH₂Cl₂ (90 мл) и MeOH (10 мл), реакцию смесь перемешивали в течение 10 мин, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-100% EtOAc в гексане с получением 4-йод-2,6-диметил-пиридин-3-ола (564,6 мг, 28%).

MS m/z 250,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-*d*₄) δ : 7,61 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), Протон, соответствующий OH, не наблюдался.

Этап В: *трет*-Бутил 4-(7-хлор-5-фтор-циннолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,37 ммоль), *трет*-бутоксид натрия (198 мг, 2,06 ммоль), и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)[2-2'-амино-1,1'-бифенил]палладий(II) (103 мг, 0,14 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл), и дифенилметанимин (260 мкл, 1,55 ммоль) объединяли, дегазировали аргоном и нагревали до 100 °C в течение 16 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли гидроксиламина гидрохлорид (445 мг, 6,4 ммоль), ацетат калия (815 мг, 8,3 ммоль) и метанол (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч. Смесь концентрировали, и остаток разделяли между EtOAc и H₂O. Слои разделяли, и водный слой дважды экстрагировали посредством EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-10% MeOH в CH₂Cl₂ с получением *трет*-бутил 4-(7-амино-5-фтор-циннолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (337 мг, 71%).

MS m/z 347,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-*d*₄) δ : 7,87 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,06 (dd, $J = 11,6, 1,8$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J = 13,7$ Гц, 2H), 3,29 (tt, $J = 12,2, 3,7$ Гц, 1H), 2,92-3,11 (m, 2H), 2,04 (d, $J = 12,2$ Гц, 2H), 1,87 (qd, $J = 12,6, 4,3$ Гц, 2H), 1,51 (s, 9H), NH₂ протоны не наблюдались.

Этап С: *трет*-Бутил 4-(7-амино-5-фтор-циннолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (187 мг, 0,54 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (4,0 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Нитрит натрия (43 мг, 0,63 ммоль) добавляли к смеси, которую перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ацетонитриле (4,0 мл) и воде (1,0 мл). К этому перемешанному раствору при комнатной температуре по частям добавляли йодид калия (394 мг, 2,37 ммоль). Смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре. К смеси добавляли диизопропилэтиламин (1,4 мл, 8,0 ммоль) и ди-*трет*-бутил дикарбонат (800 мкл, 3,35 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь

концентрировали, и остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-100% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил 4-(5-фтор-7-йодциннолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (119 мг, 48%).

MS m/z 402,3 [M+H-*t*Bu]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 8,82 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,36 (br s, 2H), 3,45 (tt, $J = 12,2, 3,7$ Гц, 1H), 2,97 (t, $J = 11,0$ Гц, 2H), 2,15 (br d, $J = 13,1$ Гц, 2H), 1,91 (qd, $J = 12,5, 4,3$ Гц, 2H), 1,50 - 1,54 (m, 9H).

Этап D: *трет*-бутил 4-(5-фтор-7-йодциннолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат, йодид меди (1,0 мг, 0,0053 ммоль) и бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид (6,2 мг, 0,0088 ммоль) объединяли в атмосфере азота с последующим добавлением CH₃CN (2,0 мл). Раствор дегазировали аргоном в течение 30 с, после чего добавляли триметиламин (40 мкл, 0,29 ммоль). Раствор дегазировали аргоном в течение 3 мин, после чего добавляли триметилсилилацетилен (20 мкл, 0,14 ммоль). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. Смесь концентрировали, и остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-100% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил 4-(5-фтор-7-((триметилсилил)этинил)циннолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (24,5 мг, 72%). MS m/z 372,5 [M+H-*t*Bu]⁺.

Этап E: *трет*-Бутил 4-(5-фтор-7-((триметилсилил)этинил)циннолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (25 мг, 0,057 ммоль) растворяли в MeOH (2,0 мл). Перемешанный раствор охлаждали до 0 °С. Добавляли карбонат калия (17,9 мг, 0,130 ммоль) и продолжали перемешивать реакционную смесь при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (8,0 мл). Смесь разделяли между CH₂Cl₂ и H₂O. Водный слой дважды экстрагировали посредством CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил 4-(7-этинил-5-фтор-циннолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата в качестве неочищенной смеси, которую применяли без очистки. MS m/z 300,0 [M+H-*t*Bu]⁺. *трет*-Бутил 4-(7-этинил-5-фтор-циннолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (20 мг, 0,057 ммоль), йодид меди (0,3 мг, 0,002 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид (4,4 мг, 0,0063 ммоль) и 4-йод-2,6-диметил-пиридин-3-ол (15,8 мг, 0,063 ммоль) объединяли в атмосфере азота с последующим добавлением *N,N*-диметилформаида (1,0 мл). Раствор дегазировали аргоном в течение 30 с с последующим добавлением триметиламина (50,0 мкл, 0,36 ммоль). Этот раствор дегазировали аргоном в течение 5 мин, затем перемешивали при 45 °С в атмосфере

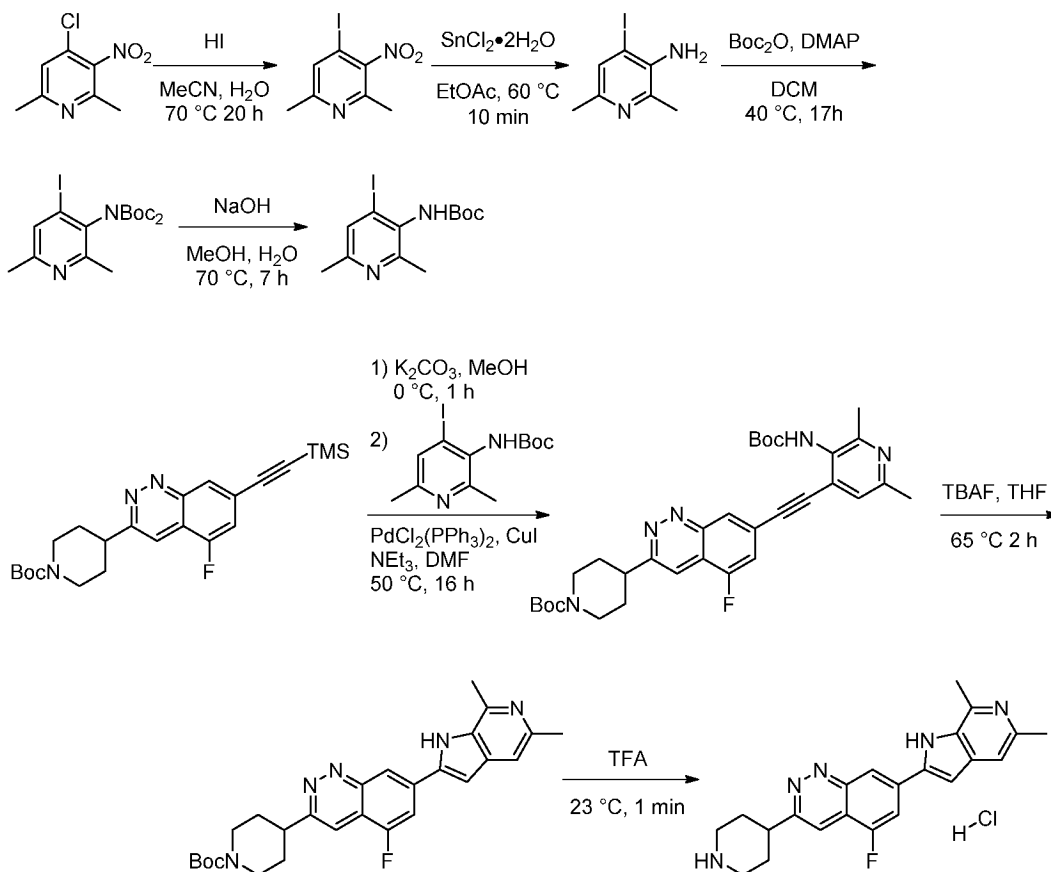
аргона в течение 20 ч. Смесь концентрировали, и остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-30% MeOH в CH₂Cl₂ с получением *трет*-бутил 4-[7-(5,7-диметилфуро[2,3-с]пиридин-2-ил)-5-фтор-циннолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (10,3 мг, 38%). MS *m/z* 477,5 [M+H]⁺.

Этап F: *трет*-Бутил 4-[7-(5,7-диметилфуро[2,3-с]пиридин-2-ил)-5-фтор-циннолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилат (10,3 мг, 0,022 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (2 мл). Через 15 минут летучий материал удаляли. Остаток хроматографировали на колонке C18 с обращенной фазой, элюировали посредством 0-100% CH₃CN в H₂O (с добавлением 0,1% об./об. ТФУ). Собранные фракции концентрировали. Остаток растворяли в 1,25 М HCl в MeOH. Летучий материал удаляли с получением 2-[5-фтор-3-(4-пиперидил)циннолин-7-ил]-5,7-диметил-фуро[2,3-с]пиридина гидрохлорида (8,3 мг, 93%).

MS *m/z* 377,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-*d*₄) δ: 9,11 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,40 (br d, *J* = 10,1 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 3,69 - 3,77 (m, 1H), 3,66 (br d, *J* = 12,8 Гц, 2H), 3,34 - 3,39 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,27 - 2,50 (m, 4H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.

Пример 37

Получение соединения 191



Этап А: Объединяли 4-хлор-2,6-диметил-3-нитро-пиридин (1,1054 г, 5,9239 ммоль, ацетонитрил (4,0 мл), и водный раствор хлороводородной кислоты (концентрированный, 57%, 4,0 мл) и нагревали до 70 °C в течение 20 ч. Смесь разделяли между CH₂Cl₂, насыщенным водным раствором Na₂CO₃ и водным раствором NaOH (1 М). Водный слой экстрагировали посредством CH₂Cl₂. Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-100% EtOAc в гексане с получением 4-йод-2,6-диметил-3-нитро-пиридина (1,48 г, 90%). MS *m/z* 279,1 [M+H]⁺.

Этап В: 4-Йод-2,6-диметил-3-нитро-пиридин (1,004 г, 3,611 ммоль), хлорид дигидрат олова (3,32 г, 14,7 ммоль) и EtOAc (5,0 мл) объединяли и нагревали до 60 °C в течение 10 мин. Смесь разделяли между EtOAc, насыщенным водным раствором Na₂CO₃ и водным раствором NaOH (1 М). Водный слой экстрагировали посредством EtOAc. Объединенные

органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 4-йод-2,6-диметил-пиридин-3-амина (723,7 мг, 81%). MS m/z 249,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап С: 4-Йод-2,6-диметил-пиридин-3-амин (724 мг, 2,92 ммоль), ди-*трет*-бутил дикарбонат (2,2 мл, 9,2 ммоль), 4-диметиламинопиридин (42 мг, 0,34 ммоль) и CH_2Cl_2 (5,0 мл) объединяли и перемешивали при 40 °С в течение 17 ч. Смесь концентрировали, и остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-100% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил *N*-трет-бутоксикарбонил-*N*-(4-йод-2,6-диметил-3-пиридил)карбамата (489 мг, 37%). MS m/z 449,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап D: *трет*-Бутил *N*-трет-бутоксикарбонил-*N*-(4-йод-2,6-диметил-3-пиридил)карбамат (489 мг, 1,1 ммоль), водный раствор NaOH (1 М, 4,0 мл) и MeOH (4,0 мл) объединяли и перемешивали при 70 °С в течение 7 ч. Смесь разделяли между CH_2Cl_2 и H_2O . Водный слой дважды экстрагировали посредством MeOH/ CH_2Cl_2 (1:9), и объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-100% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил *N*-(4-йод-2,6-диметил-3-пиридил)карбамата (278 мг, 73%). MS m/z 349,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,54 (s, 1H), 6,00 (br d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

Этап E: *трет*-Бутил 4-(5-фтор-7-((триметилсилил)этинил)циннолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (из примера 38, 104 мг, 0,24 ммоль) растворяли в метаноле (2,0 мл). Перемешанный раствор охлаждали до 0 °С. Добавляли карбонат калия (50,6 мг, 0,366 ммоль), и смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (8,0 мл). Смесь разделяли между CH_2Cl_2 и H_2O . Водный слой дважды экстрагировали посредством CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил 4-(7-этинил-5-фтор-циннолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата в качестве неочищенной смеси, которую применяли без очистки. MS m/z 300,0 $[\text{M}+\text{H}-t\text{Bu}]^+$. *трет*-Бутил 4-(7-этинил-5-фтор-циннолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (86 мг, 0,24 ммоль) растворяли в ДМФА (1,0 мл). Сосуд продували аргоном. Добавляли триэтиламин (135 мкл, 0,97 ммоль). Сосуд снова продували аргоном. Данный раствор добавляли к смеси йодида меди (1,4 мг, 0,0073 ммоль), бис(трифенилфосфин) палладия(II) дихлорида (10,2 мг, 0,0146 ммоль) и *трет*-бутил *N*-(4-

йод-2,6-диметил-3-пиридил)карбамата (93 мг, 0,27 ммоль) в атмосфере аргона. Раствор перемешивали при 50 °С в течение 17 ч. Смесь концентрировали, и остаток разделяли между CH₂Cl₂ и соевым раствором. Водный слой экстрагировали посредством CH₂Cl₂. Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил 4-[7-[2-[3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2,6-диметил-4-пиридил]этинил]-5-фтор-циннолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата в качестве неочищенной смеси, которую применяли без очистки. MS *m/z* 576,5 [M+H]⁺.

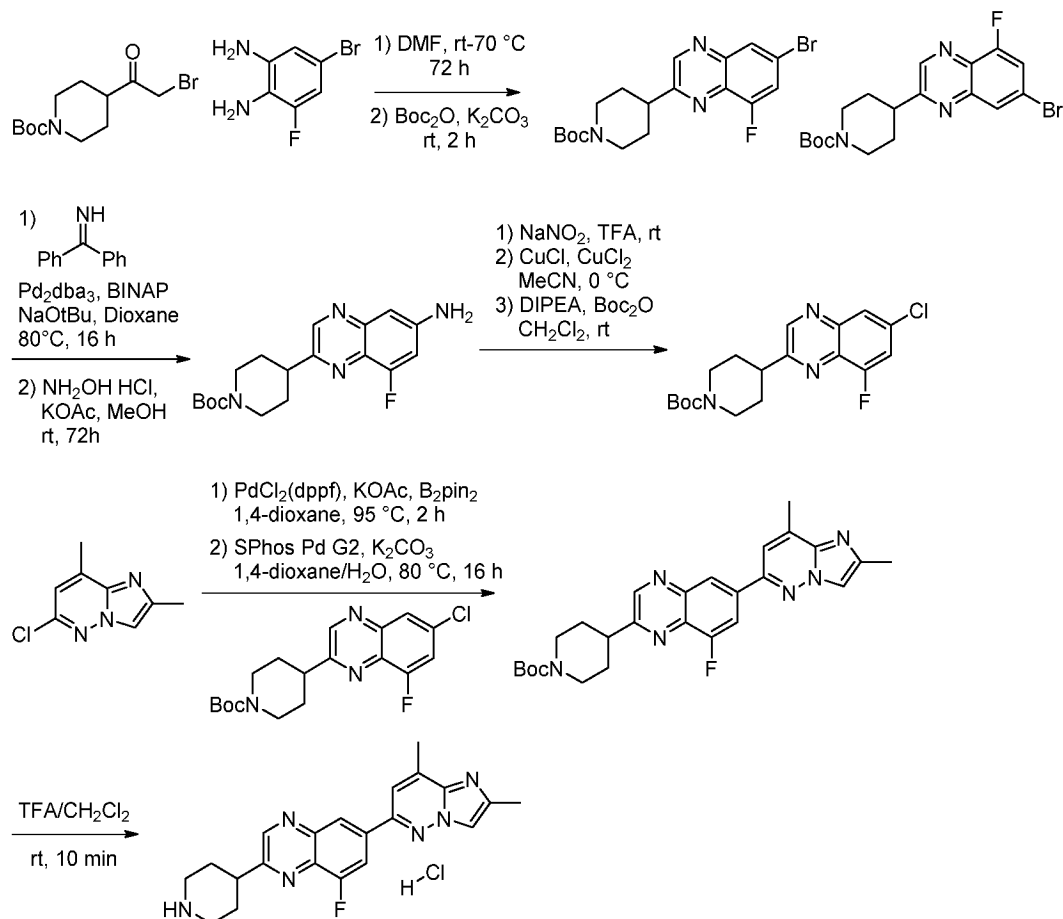
Этап F: *трет*-Бутил 4-[7-[2-[3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2,6-диметил-4-пиридил]этинил]-5-фтор-циннолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилат (140 мг, 0,24 ммоль), тетрагидрофуран (4,0 мл) и фторид тетрабутиламония (1,0 М в ТГФ, 730 мкл, 0,73 ммоль) объединяли и перемешивали при 65 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-30% MeOH в CH₂Cl₂ с получением *трет*-бутил 4-[7-(5,7-диметил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-5-фтор-циннолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (34,2 мг, 30%). MS *m/z* 476,5 [M+H]⁺.

Этап G: *трет*-Бутил 4-[7-(5,7-диметил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-5-фтор-циннолин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилат (34,2 мг, 0,0719 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (1 мл). Через 1 мин летучий материал удаляли. Остаток хроматографировали на колонке C18 с обращенной фазой, элюировали посредством 0-100% CH₃CN в H₂O (с добавлением 0,1% об./об. ТФУ), и впоследствии хроматографировали на силикагеле, элюировали посредством 0-100% MeOH (с добавлением 2,5% об./об. NH₄OH) в CH₂Cl₂, с получением 7-(5,7-диметил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолина гидрохлорида.

MS *m/z* 376,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-*d*₄) δ: 8,95 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,22 (dd, *J* = 10,7, 1,2 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 3,50 - 3,61 (m, 3H), 3,17 - 3,26 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,18 - 2,34 (m, 4H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.

Пример 38

Получение соединения 82



Этап А: 5-Бром-3-фтор-бензол-1,2-диамин (1,07 г, 5,2 ммоль), *tert*-бутил 4-(2-бромацетил)пиперидин-1-карбоксилат (1,60 г, 5,2 ммоль) и ДМФА (80 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, 50 °C в течение 24 ч, и 70 °C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли карбонат калия (1,08 г, 7,84 ммоль) и ди-*tert*-бутил дикарбонат (1,4 мл, 6,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разделяли между EtOAc и соевым раствором. Органический слой дважды промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-100% EtOAc в гексане с получением *tert*-бутил 4-(6-бром-8-фтор-хиноксалин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата и *tert*-бутил 4-(7-бром-5-фторхиноксалин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата в форме приблизительно 1:1 смеси

(различимые пики обозначены как соединения А и В в ^1H ЯМР; перекрывающиеся пики обозначены как кажущиеся пики «apt») (1,23 г, 58%).

MS m/z 310,2 $[\text{M}+\text{H}-\text{CO}_2-t\text{-Bu}]^+$; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,84 (s, 1H, A), 8,82 (s, 1H, B), 8,12 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H, A), 8,09 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H, B), 7,61 (dd, $J = 9,2, 2,1$ Гц, 1H, A), 7,58 (dd, $J = 9,0, 2,0$ Гц, 1H, B), 4,34 (apt d, $J = 12,2$ Гц, 4H), 3,17 (apt qt, $J = 11,9, 3,7$ Гц, 2H), 2,94 (apt br tt, $J = 13,1, 2,8$ Гц, 4H), 1,99 - 2,06 (m, 4H), 1,93 (apt quint $J = 11,6, 4,0$ Гц, 4H), 1,51 (apt d, $J = 1,8$ Гц, 18H).

Этап В: Смесь 1:1 *трет*-бутил 4-(6-бром-8-фтор-хиноксалин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата и *трет*-бутил 4-(7-бром-5-фторхиноксалин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата объединяли с *трет*-бутоксидом натрия (760 мг, 7,9 ммоль), трис(дибензилиденацетон) дипалладием(0) (74 мг, 0,08 ммоль), рацемическим 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтилом (144 мг, 0,23 г), толуолом (13,0 мл) и бензофенон имином (500 мкл, 3,6 ммоль) в атмосфере азота. Сосуд продували аргоном в течение 6 мин, затем нагревали до 80 °С в течение 20 ч. К смеси добавляли гидроксилamina гидрохлорид (1,37 г, 19,6 ммоль), ацетат калия (2,47 г, 25,2 ммоль) и MeOH (65 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, и затем концентрировали. Остаток разделяли между насыщенным водным раствором Na_2CO_3 , соевым раствором и CH_2Cl_2 . Водный слой дважды экстрагировали посредством CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-100% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил 4-(6-амино-8-фтор-хиноксалин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (340,0 мг, 38%).

MS m/z 291,3 $[\text{M}+\text{H}-t\text{-Bu}]^+$; ^1H ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$) δ : 8,69 (s, 1H), 7,01 (dd, $J = 12,5, 2,1$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,03 - 4,21 (m, 2H), 3,06 (tt, $J = 11,5, 3,4$ Гц, 1H), 2,89 (br s, 2H), 1,86 - 1,93 (m, 2H), 1,66 (qd, $J = 12,6, 4,4$ Гц, 2H), 1,43 (s, 9H).

Этап С: Нитрит натрия (23,9 мг, 0,346 ммоль) добавляли к перемешанному раствору *трет*-бутил 4-(6-амино-8-фтор-хиноксалин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата в трифторуксусной кислоте (1,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 мин. Смесь концентрировали и подвергали двойной азеотропной перегонке с MeCN. Остаток растворяли в ацетонитриле (1,4 мл) и охлаждали до 0 °С. Данный раствор по каплям добавляли к раствору хлорида меди(I) (47 мг, 0,47 ммоль) и хлорида меди(II) (95 мг, 0,71 ммоль) в ацетонитриле (1,2 мл) при 0 °С. После перемешивания в течение 1 мин при 0 °С, реакционную смесь разделяли между EtOAc, насыщенным водным раствором Na_2CO_3 и водным раствором NaOH (1 M). Водный слой экстрагировали посредством EtOAc.

Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 6-хлор-8-фтор-2-(4-пиперидил)хиноксалина (130,0 мг) в качестве неочищенной смеси, которую применяли без очистки. MS *m/z* 266,3 [M+H]⁺. 6-Хлор-8-фтор-2-(4-пиперидил)хиноксалин (61 мг, 0,23 ммоль), CH₂Cl₂ (3,0 мл), *N,N*-диизопропилэтиламин (400 мкл, 2,3 ммоль) и ди-*трет*-бутил дикарбонат (230 мкл, 0,96 ммоль) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разделяли между CH₂Cl₂ и H₂O. Водный слой дважды экстрагировали посредством CH₂Cl₂. Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-40% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил 4-(6-хлор-8-фторхиноксалин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (52,7 мг, 50%).

MS *m/z* 310,3 [M+H-*t*-Bu]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,84 (s, 1H), 7,93 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,48 (dd, *J* = 9,5, 2,1 Гц, 1H), 4,26 - 4,44 (m, 2H), 3,19 (tt, *J* = 11,7, 3,8 Гц, 1H), 2,94 (br t, *J* = 12,2 Гц, 2H), 2,04 (d, *J* = 11,9 Гц, 2H), 1,94 (qd, *J* = 12,2, 4,3 Гц, 2H), 1,52 (s, 9H).

Этап D: Объединяли 6-Хлор-2,8-диметил-имидазол[1,2-*b*]пиридазин (50,0 мг, 0,275 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладия(II) дихлорид (15 мг, 0,019 ммоль), бис(пинаколато)диборон (96 мг, 0,37 ммоль) и ацетат калия (высушенный при 250 °C под вакуумом непосредственно перед применением, 89 мг, 0,89 ммоль) и 1,4-диоксан (1,5 мл). Смесь перемешивали в атмосфере аргона при 95 °C в течение 2 ч. К смеси добавляли *трет*-бутил 4-(6-хлор-8-фтор-хиноксалин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (65,8 мг, 0,180 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2'6'-диметокси-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (6,6 мг, 0,0091 ммоль) и водный раствор K₂CO₃ (1 M, 750 мкл). Смесь продували аргоном, и затем перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Водный слой экстрагировали посредством EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 0-100% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил 4-[6-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-8-фтор-хиноксалин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (44 мг, 52%). MS *m/z* 477,6 [M+H]⁺.

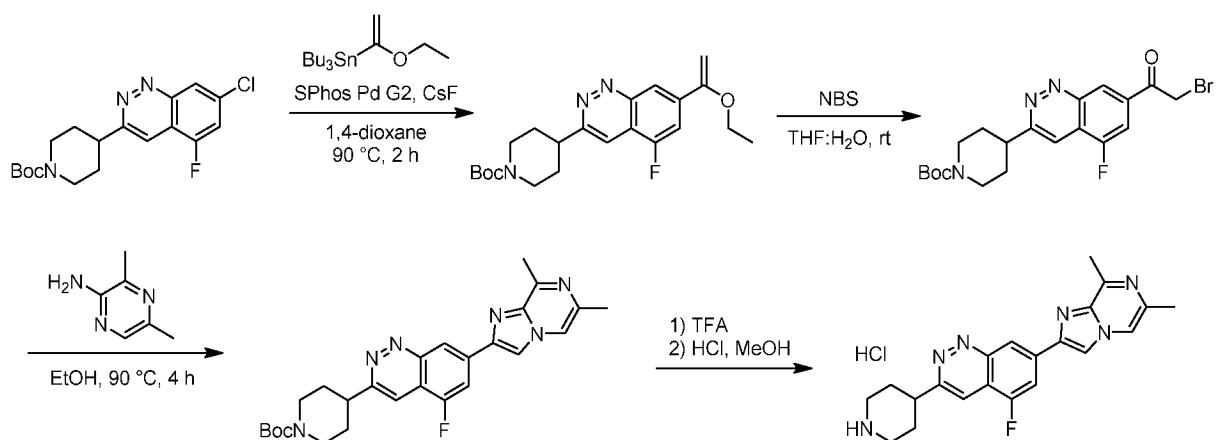
Этап E: *трет*-Бутил 4-[6-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-8-фтор-хиноксалин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (45 мг, 0,094 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (2 мл) и ТФУ (2 мл). Через 10 мин, летучий материал удаляли. Остаток растворяли в метанольном растворе

хлороводорода (1,25 М) и концентрировали с получением 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-8-фтор-2-(4-пиперидил)хиноксалина гидрохлорида (47 мг, колич.).

MS m/z 377,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-*d*₄) δ : 9,11 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 8,35 - 8,46 (m, 2H), 3,64 (dt, $J = 12,9, 3,2$ Гц, 2H), 3,58 (tt, $J = 11,0, 3,8$ Гц, 1H), 3,24 - 3,32 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,35 - 2,42 (m, 2H), 2,26 - 2,34 (m, 2H), Протоны, соответствующие NH и HCl, не наблюдались.

Пример 39

Получение соединения 116



Этап А: *tert*-Бутил 4-(7-хлор-5-фторциннолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,4 ммоль) объединяли с три-бутил(1-этоксивинил)оловом (0,52 мл, 1,54 ммоль) и CsF (470 мг, 3,08 ммоль) в 1,4-диоксане (16 мл). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 10-20% EtOAc в петролейном эфире с получением *tert*-бутил 4-(7-(1-этоксивинил)-5-фторциннолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 90%). MS m/z 402,7 [M+H]⁺.

Этап В: *tert*-Бутил 4-(7-(1-этоксивинил)-5-фторциннолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (480 мг, 1,2 ммоль) объединяли с NBS (235 мг, 1,32 ммоль) в ТГФ (20 мл) и H₂O (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. ТГФ удаляли при пониженном давлении. Раствор фильтровали. Твердое вещество сушили с получением *tert*-бутил 4-(7-(2-бромацетил)-5-фторциннолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 92%). MS m/z 474,0, 476,0 [M+Na]⁺.

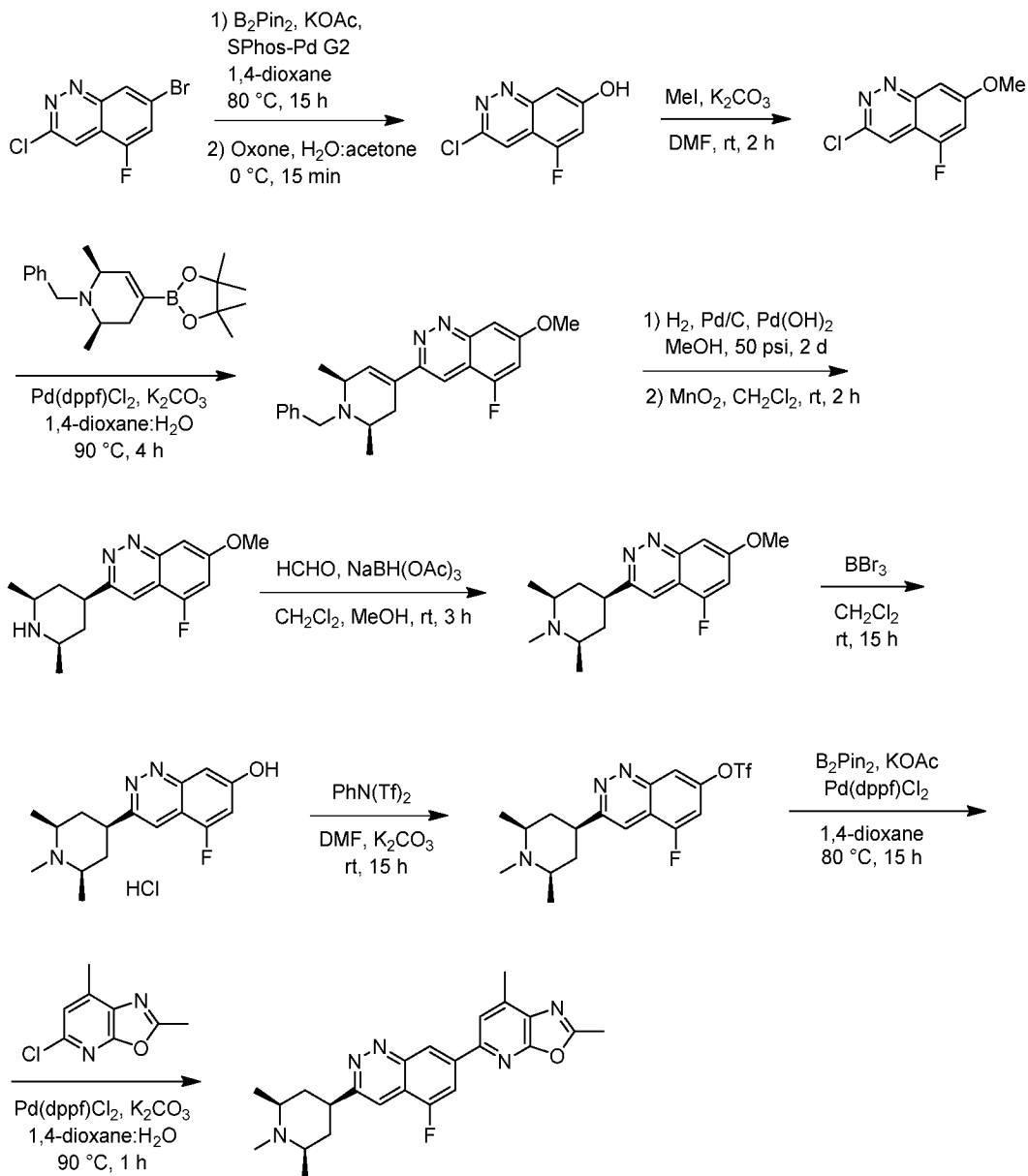
Этап С: *трет*-Бутил 4-(7-(2-бромацетил)-5-фторциннолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (477 мг, 1,06 ммоль) объединяли с 3, 5-диметилпиперазин-2-амином (234 мг, 1,9 ммоль) в EtOH (20 мл). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 4 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 30-50% EtOAc в CH₂Cl₂ с получением *трет*-бутил 4-(7-(6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиперазин-2-ил)-5-фторциннолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (270 мг, 53%). MS *m/z* 477,2 [M+H]⁺.

Этап D: *трет*-Бутил 4-(7-(6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиперазин-2-ил)-5-фторциннолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (230 мг, 0,48 ммоль) добавляли в ТФУ (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучий материал удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 7-(6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиперазин-2-ил)-5-фтор-3-(пиперидин-4-ил)циннолина гидрохлорида (86 мг, 45% выход).

MS *m/z* 377,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆) δ: 8,93 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,29 - 8,38 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,12 (dd, *J* = 12,5, 9,5 Гц, 4H), 2,82 (d, *J* = 13,2 Гц, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,10 - 2,28 (m, 4H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался

Пример 40

Получение соединения 226



Этап А: KOAc (6,6 г, 67 ммоль) сушили при продувании аргоном при 180 °C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 7-Бром-3-хлор-5-фторциннолин (чистота 90%, 3 г, 10,3 ммоль) совместно с бис(пинаколато)дибороном (3 г, 11,8 ммоль), SPhos Pd G2 (300 мг, 0,41 ммоль) и 1,4-диоксаном (40 мл). Смесь нагревали при 80 °C в течение 15 ч. Смесь разбавляли в EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле,

элюировали посредством 20-50% EtOAc в CH₂Cl₂ с получением неочищенной бориновой кислоты. Этот материал суспендировали в 100 мл 1:1 ацетон:H₂O при 0 °С. Добавляли оксон (20 г, 32,3 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли в 600 мл H₂O, и затем фильтровали. Собранный материал сушили с получением 3-хлор-5-фторциннолин-7-ола (1,92 г, 84%) в форме темно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ: 11,34 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (dd, *J* = 11, 2 Гц, 1H).

Этап В: 3-Хлор-5-фторциннолин-7-ол (1,9 г, 8,6 ммоль, чистота 90%) растворяли в ДМФА (37 мл). К раствору добавляли K₂CO₃ (3,8 г, 27 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К смеси добавляли йодметан (1,9 мл, 31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разделяли между H₂O и EtOAc. Органический слой промывали посредством H₂O и солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 20% EtOAc в гексане с получением 3-хлор-5-фтор-7-метоксициннолина (1,04 г, 57%) в форме белого твердого вещества.

¹H ЯМР (ацетон-*d*₄) δ: 8,26 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,37 (dd, *J* = 10,5, 2 Гц, 1H), 4,13 (s, 3H).

Этап С: 3-Хлор-5-фтор-7-метоксициннолин (990 мг, 4,65 ммоль), (2R,6S)-1-бензил-2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин (чистота 80%, 2,14 г, 5,24 ммоль), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (190 мг, 0,23 ммоль), 1,4-диоксан (26 мл) и водный раствор K₂CO₃ (2,0 М, 13 мл, 26 ммоль) нагревали при 90 °С в течение 4 ч. Смесь разделяли между CH₂Cl₂ и H₂O. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали 10-20% ацетоном в CH₂Cl₂ с получением 3-((2R,6S)-1-бензил-2,6-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5-фтор-7-метоксициннолина (1,28 г, 73%) в форме почти белого твердого вещества.

¹H ЯМР (ацетон-*d*₄) δ: 8,07 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47 - 7,51 (m, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,20 - 7,27 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,97 (d, *J* = 16 Гц, 1H), 3,91 (d, *J* = 16 Гц, 1H), 3,53 - 3,60 (m, 1H), 3,10 - 3,15 (m, 1H), 2,86 - 2,92 (m, 1H), 2,54 - 2,62 (m, 1H), 1,32 (d, *J* = 6,5 Гц, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,5 Гц, 3H).

Этап D: 3-((2R,6S)-1-Бензил-2,6-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5-фтор-7-метоксициннолин (1,28 г, 3,39 ммоль) растворяли в 140 мл 1:1 CH₂Cl₂:MeOH. Добавляли 10% Pd/C (300 мг) и 20% Pd(OH)₂/C (300 мг). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (50 psi) в

течение 2 дней. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали посредством $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток разделяли между водным раствором NaOH и CH_2Cl_2 . Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (20 мл). К раствору добавляли MnO_2 (5 г, 57,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали посредством $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$. Фильтрат концентрировали, и остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (9:1:0,1) с получением 3-((2S,4R,6R)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-5-фтор-7-метоксициннолина (568 мг, 53%) в форме желтого твердого вещества. Данное соединение является компонентом с наибольшим R_f в смеси продуктов.

^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,06 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,27 (dd, $J = 10,5, 1,5$ Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,43 (tt, $J = 12,5, 3,5$ Гц, 1H), 3,00 - 3,05 (m, 2H), 2,09 (d, $J = 12,5$ Гц, 2H), 1,54 (q, $J = 12,5$ Гц, 2H), 1,25 (d, $J = 6,5$ Гц, 6H), Протон, соответствующий NH, не наблюдался.

Этап E: Раствор 3-((2S,4R,6R)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-5-фтор-7-метоксициннолина (565 мг, 1,95 ммоль) в MeOH (2 мл) и CH_2Cl_2 (8 мл) обрабатывали 37% формальдегидом в воде (4 мл, 54 ммоль). Тремя частями добавляли триацетоксиборогидрид натрия (3,3 г, 16 ммоль) через 3 ч. Реакционную смесь разделяли между водным раствором NaOH и CH_2Cl_2 . Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 5-фтор-7-метокси-3-((2S,4R,6R)-1,2,6-триметилпиперидин-4-ил)циннолина (566 мг, 95%) в форме желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,06 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,27 (dd, $J = 10,5, 1,5$ Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,08 (d, $J = 11$ Гц, 2H), 1,82 (q, $J = 12$ Гц, 2H), 1,29 (d, $J = 6,5$ Гц, 6H).

Этап F: 5-Фтор-7-метокси-3-((2S,4R,6R)-1,2,6-триметилпиперидин-4-ил)циннолин (485 мг, 1,6 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (4 мл) при 0 °C. По каплям добавляли VB_{13} (2 мл, 21,2 ммоль). Смесь было трудно перемешивать через 10 мин. Смесь нагревали до комнатной температуры. Липкие комки разбивали шпателем до перемешивания смеси. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь медленно добавляли ко льду. Гранулы NaOH добавляли до щелочной реакции раствора. Летучий материал удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт повторно растворяли в 20 мл H_2O . Для обессоливания продукта применяли хроматографию с обращенной фазой. К наиболее чистым фракциям

добавляли водный раствор HCl. Фракции концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 5-фтор-3-((2S,4R,6R)-1,2,6-триметилпиперидин-4-ил)циннолин-7-ола гидрохлорида (чистота 70%, 687 мг, 92%). Этот материал оказался неочищенной таутомерной смесью 2:1 по результатам ¹H ЯМР в CD₃OD. MS *m/z* 290,2 [M+H]⁺.

Этап G: Неочищенный 5-фтор-3-((2S,4R,6R)-1,2,6-триметилпиперидин-4-ил)циннолин-7-ола гидрохлорид (чистота 70%, 685 мг, 1,47 ммоль), *N,N*-бис(трифторметилсульфонил)анилин (2,7 г, 7,6 ммоль), K₂CO₃ (2,7 г, 20 ммоль) и ДМФА (7 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Летучий материал удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт растворяли в CH₂Cl₂ и фильтровали для удаления твердых примесей. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюировали посредством 5-20% MeOH в CH₂Cl₂ с получением 5-фтор-3-((2S,4R,6R)-1,2,6-триметилпиперидин-4-ил)циннолин-7-ил трифторметансульфоната (535 мг, 79% за 2 этапа) в форме желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (метанол-*d*₄) δ: 8,39 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,81 (dd, *J* = 9,5, 2 Гц, 1H), 3,60 (m, 1H), 2,95 (br s, 2H), 2,63 (br s, 3H), 2,23 (d, *J* = 12,5 Гц, 2H), 2,01 (q, *J* = 12,5 Гц, 2H), 1,43 (d, *J* = 6,5 Гц, 6H).

Этап H: Смесь 5-фтор-3-((2S,4R,6R)-1,2,6-триметилпиперидин-4-ил)циннолин-7-ил трифторметансульфоната (36 мг, 0,085 ммоль), KOAc (30 мг, 0,30 ммоль), бис(пинаколато)диборона (26 мг, 0,1 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (7 мг, 0,0084 ммоль) и 1,4-диоксана (0,35 мл) нагревали при 90 °C в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенную бориную кислоту растворяли в Et₂O и фильтровали через целит для удаления черных нерастворимых примесей. Фильтрат концентрировали потоком азота с получением 51 мг неочищенной бориновой кислоты в форме черного масла. 5-Хлор-2,7-диметилксазол[5,4-*b*]пиридин (11 мг, 0,06 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (7 мг, 0,0084 ммоль), 1,4-диоксан (0,3 мл) и водный раствор K₂CO₃ (2,0 М, 0,15 мл, 0,3 ммоль) добавляли к неочищенной бориновой кислоте. Смесь перемешивали при 90 °C в течение 1 ч. Смесь разделяли между CH₂Cl₂ и H₂O. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюировали смесями от CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (95:5:0,5) до CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (90:10:1). Проводили перекристаллизацию из 1,5 мл метанола с получением 5-(5-фтор-3-((2S,4R,6R)-1,2,6-

триметилпиперидин-4-ил)циннолин-7-ил)-2,7-диметиллоксазол[5,4-b]пиридина (17 мг, 47%) в форме белого твердого вещества.

MS m/z 420,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-*d*₄) δ : 8,95 (s, 1H), 8,36 (d, J = 11 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 3,46 - 3,53 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,53 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,13 (d, J = 12 Гц, 2H), 1,88 (q, J = 12 Гц, 2H), 1,31 (d, J = 6 Гц, 6H).

Используя методику, описанную выше для примера 40, дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, получали путем замены подходящего гетероарил галида на этапе Н, подходящих реагентов и условий реакции, с получением соединений, таких как выбранные из:

Соед.	Данные
227	MS m/z 419,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ : 8,89 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 11, 1,5 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 4,33 (s, 3H), 3,45 - 3,51 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,50 - 2,55 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,13 (d, J = 13,5 Гц, 2H), 1,87 (q, J = 12,5 Гц, 2H), 1,31 (d, J = 6,5 Гц, 6H).
228	MS m/z 420,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол- <i>d</i> ₄) δ : 9,08 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 10, 1 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 3,48 - 3,55 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,50 - 2,55 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,14 (d, J = 13,5 Гц, 2H), 1,89 (q, J = 13 Гц, 2H), 1,31 (d, J = 6,5 Гц, 6H).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Нижеследующие биологические примеры *in vitro* демонстрируют применимость соединений по настоящему описанию для лечения болезни Хантингтона.

Для более подробного описания и помощи в понимании настоящего описания следующие неограничивающие биологические примеры представлены для более полной иллюстрации объема описания, и они не должны трактоваться как определенным образом ограничивающие его объем. Те вариации настоящего описания, которые могут быть известны в настоящее время или разработаны позднее, и определение которых будет в пределах компетенции специалиста в данной области техники, считаются входящими в объем настоящего описания и заявлены в нижеприведенной формуле изобретения.

Соединения с формулой (I) исследовали с применением анализа Meso Scale Discovery (MSD), предложенного в международной заявке № PCT/US2016/066042, поданной 11 декабря 2016 г. и испрашивающей приоритет на основании предварительной заявки на

патент США № U.S. 62/265652, поданной 10 декабря 2015 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Анализ на экзогенный белок гентингтин, применяемый в примере 1, был разработан с применением платформы электрохемилюминесцентного анализа Meso Scale Discovery (MSD) на основе ELISA.

Пример 1

Анализ на эндогенный белок гентингтин

96-луночные или 384-луночные планшеты Meso Scale Discovery (MSD) на ночь покрывали при 4°C MW1 (удлинённым полиглутамином) или моноклональным антителом MAB2166 (для захвата) в концентрации 1 мкг/мл в PBS (30 мкл на лунку). Затем планшеты трёхкратно промывали 300 мкл промывочного буфера (0,05% Tween-20 в PBS) и блокировали (100 мкл блокирующего буфера; 5% BSA в PBS) в течение 4-5 часов при комнатной температуре с обработкой на виброцентрифуге, а затем трёхкратно промывали промывочным буфером.

Пробы (25 мкл) переносили на покрытый антителами планшет MSD и инкубировали в течение ночи при 4°C. После удаления лизатов планшет трёхкратно промывали промывочным буфером, и добавляли 25 мкл #5656S (клеточное сигнальное; моноклональное кролика) вторичного антитела (разведённого до 0,25 мкг/мл в 0,05% Tween-20 в блокирующем буфере) в каждую лунку и инкубировали с вибрацией в течение 1 часа при комнатной температуре. После инкубации со вторичным антителом лунки промывали промывочным буфером, после чего в каждую лунку добавляли 25 мкл вторичного анти-кроличьего антитела козы SULFO TAG для обнаружения (необходимый аспект системы MSD) (разведённого до 0,25 мкг/мл в 0,05% Tween-20 в блокирующем буфере), и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. После трёхкратного промывания промывочным буфером в каждую пустую лунку добавляли 150 мкл буфера T для считывания с поверхностно-активным веществом (MSD), и снимали изображение планшета посредством устройства для считывания изображения SI 6000 (MSD) в соответствии с инструкциями производителя, предусмотренными для 96- или 384-луночных планшетов. Итоговые значения IC₅₀ (мкМ) для исследованных соединений показаны в Таблице 1.

Как показано в таблице 1, исследованные соединения, описанные в настоящем документе, имели следующие значения IC₅₀ - значение IC₅₀ между > 3 мкМ и ≤ 9 мкМ указано одной звёздочкой (*), значение IC₅₀ между > 1 мкМ и ≤ 3 мкМ указано двумя звёздочками (**), значение IC₅₀ между > 0,5 мкМ и ≤ 1 мкМ указано тремя звёздочками (***), значение IC₅₀ между > 0,1 мкМ и ≤ 0,5 мкМ указано четырьмя звёздочками (****), и значение IC₅₀ ≤ 0,1 мкМ указано пятью звёздочками (*****).

Таблица 1

Соед.	IC₅₀	Соед.	IC₅₀	Соед.	IC₅₀
1	**	79	*****	154	*****
2	**	80	*****	155	*****
3	****	81	*****	156	*****
4	***	82	*****	157	*****
5	**	83	*****	158	*****
6	***	84	*****	159	*****
7	**	85	****	160	*****
9	**	86	*****	161	*****
10	****	87	*****	162	*****
11	**	88	*****	163	*****
12	***	89	*****	164	*****
13	**	90	*****	165	*****
14	****	91	**	166	*****
15	*****	92	*****	167	*****
16	****	93	*****	168	****
17	*****	94	****	169	*****
18	****	95	*****	170	****
19	*****	96	*****	171	*****
20	*****	97	***	172	*****
23	****	98	****	173	*****
24	****	99	*****	174	*****
25	*****	100	*****	175	*****
26	*****	101	*****	176	*****
27	****	102	*****	177	*****
28	**	103	*****	178	*****
29	**	104	*****	179	*****

Соед.	IC ₅₀	Соед.	IC ₅₀	Соед.	IC ₅₀
30	*****	105	*****	180	*****
31	*****	106	*****	181	*****
32	*****	107	*****	182	*****
33	*****	108	*****	183	*****
34	*****	109	***	184	*****
35	*****	110	*****	185	*****
36	*****	111	*****	186	*****
37	*****	112	*****	187	*****
38	**	113	*****	188	*****
39	**	114	*****	189	*****
40	*****	115	*****	190	*****
41	*****	116	****	191	****
42	*****	117	*****	192	*****
43	*****	118	****	193	*****
44	*****	119	**	194	****
45	*****	120	**	195	*****
46	*****	121	*****	196	*****
47	*****	122	*****	197	*****
48	*****	123	*****	198	****
49	*****	124	*****	199	*****
50	*****	125	*****	200	*****
51	*****	126	*****	201	*****
52	*****	127	*****	202	*****
53	****	128	*****	203	***
54	****	129	*****	204	*****
55	*****	130	*****	205	****
56	*****	131	*****	206	*****
57	*****	132	*****	207	*****
58	*****	133	*****	208	****
59	*****	134	*****	209	****
60	****	135	*****	210	*****
61	***	136	*****	211	*****
62	*****	137	*****	212	****
63	*****	138	****	213	****
64	*****	139	*****	214	****

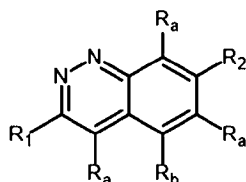
Соед.	IC₅₀	Соед.	IC₅₀	Соед.	IC₅₀
65	*****	140	*****	215	*****
66	*****	141	*****	216	*****
67	*****	142	*****	217	*****
68	*****	143	*****	218	*****
69	*****	144	*****	219	*****
70	*****	145	*****	220	*****
71	*****	146	*****	221	*****
72	*****	147	*****	222	*****
73	*****	148	*****	223	*****
74	*****	149	*****	224	*****
75	*****	150	*****	225	*****
76	*****	151	*****	226	*****
77	*****	152	*****	227	*****
78	*****	153	*****	228	*****

Безотносительно к тому, указан ли документ, ссылка на который приведена в настоящем документе, конкретно и в отдельности как включённый в настоящий документ путём ссылки, все документы, на которые приведена ссылка в настоящем документе, включены в настоящую заявку путём ссылки для любых и всех целей в той же степени, как если бы каждый отдельный источник был полностью приведён в настоящем документе.

Теперь, после полного описания объекта формулы изобретения, специалистам в данной области техники будет понятно, что он может быть реализован в пределах широкого диапазона эквивалентов без влияния на объём объекта изобретения или конкретных аспектов, описанных в настоящем документе. Подразумевается, что прилагаемую формулу изобретения следует интерпретировать как включающую в себя все такие эквиваленты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (Ii1):



(Ii1)

или его форма, где:

R_1 представляет собой гетероциклил, выбранный из азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, азепанила, 1,4-дiazепанила, 1,2,5,6-тетрагидропиридинила, 1,2,3,6-тетрагидропиридинила, гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-(1*H*)-ила, (3*aS*,6*aS*)-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-(1*H*)-ила, (3*aR*,6*aR*)-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-(1*H*)-ила, гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-(2*H*)-ила, (3*aS*,6*aS*)-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-(2*H*)-ила, гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-(1*H*)-ила, (3*aR*,6*aS*)-гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-(1*H*)-ила, октагидро-5*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридинила, октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридинила, (4*aR*,7*aR*)-октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридинила, (4*aS*,7*aS*)-октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридинила, гексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-(2*H*)-она, гексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-(1*H*)-ила, (7*R*,8*aS*)-гексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-(1*H*)-ила, (8*aS*)-гексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-(1*H*)-ила, (8*aR*)-гексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-(1*H*)-ила, гексагидро-1*H*-циклобута[1,2-*c*:1,4-*c'*]дипиррол-(3*H*)-ила, (8*aS*)-октагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-(1*H*)-ила, (8*aR*)-октагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-(1*H*)-ила, октагидро-2*H*-пиридо[1,2-*a*]пиразинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексила,

(1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексила, 8-азабицикло[3.2.1]октила,
 (1*R*,5*S*)-8-азабицикло[3.2.1]октила, 8-азабицикло[3.2.1]окт-2-енила,
 (1*R*,5*S*)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-енила, 9-азабицикло[3.3.1]нонила,
 (1*R*,5*S*)-9-азабицикло[3.3.1]нонила, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептила,
 (1*S*,4*S*)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептила, 1,4-диазабицикло[3.1.1]гептила,
 3,6-диазабицикло[3.2.0]гептила, 2,5-диазабицикло[2.2.2]октила, 1,4-
 диазабицикло[3.2.1]октила, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октила,
 (1*R*,5*S*)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октила, 1,4-диазабицикло[3.2.2]нонила,
 азаспиро[3.3]гептила, 4,7-диазаспиро[2.5]октанила, 2,6-диазаспиро[3.3]гептила, 2,6-
 диазаспиро[3.4]октанила, 1,7-диазаспиро[4.4]нонила, 2,6-диазаспиро[3.5]нонила,
 2,7-диазаспиро[3.5]нонила, 5,8-диазаспиро[3.5]нонила, 2,7-диазаспиро[4.4]нонила,
 2,7-диазаспиро[4.5]деканила или 6,9-диазаспиро[4.5]децила; при этом в
 гетероциклил при необходимости замещен одним, двумя или тремя R₃
 заместителями и при необходимости одним дополнительным R₄ заместителем или
 при этом в качестве альтернативы гетероциклил при необходимости замещен
 одним, двумя, тремя или четырьмя R₃ заместителями;

R₂ представляет собой гетероарил, при этом гетероарил при необходимости замещен одним,
 двумя или тремя R₆ заместителями и при необходимости одним дополнительным R₇
 заместителем;

R_a в каждом случае независимо выбран из водорода или C₁-алкила;

R_b в каждом случае независимо выбран из водорода или галогена;

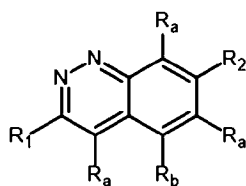
R₃ в каждом случае независимо выбран из циано, галогена, гидроксид, C₁-алкила,
 гало-C₁-алкила, (C₁-алкил)₂-амино, (C₁-алкил)₂-амино-C₁-алкила и
 гидроксид-C₁-алкила,;

R₄ представляет собой гетероарил-C₁-алкил; при этом гетероарил при необходимости
 замещен одним, двумя или тремя R₅ заместителями;

R₅ в каждом случае независимо выбран из галогена, гидроксид, циано, нитро, C₁-алкила,
 гало-C₁-алкила, C₁-алкокси, гало-C₁-алкокси, гидроксид-C₁-алкила, амино,
 C₁-алкил-амино, (C₁-алкил)₂-амино, (C₁-алкил)₂-амино-C₁-алкила, C₁-алкил-тио
 или гетероарил-C₁-алкила;

R_6 в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_{1-8} алкила, циано- C_{1-8} алкила, гидрокси- C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, или $(C_{1-8}$ алкил) $_2$ -амино- C_{1-8} алкокси; и R_7 представляет собой C_{3-14} циклоалкил, гетероарил или гетероарил- C_{1-8} алкокси, при этом форма соединения выбрана из группы, состоящей из его соли и гидратной формы.

2. Соединение формулы (Ii1):



(Ii1)

или его форма, где:

R_1 представляет собой гетероциклил или (гетероциклил)(C_{1-8} алкил)амино, причем гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R_3 и необязательно одним дополнительным заместителем R_4 , или, альтернативно, причем гетероциклил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями R_3 ;

R_2 представляет собой гетероарил, выбранный из тиенила, $1H$ -пиразолила, $1H$ -имидазолила, $1,3$ -тиазолила, $1,2,4$ -оксадиазолила, $1,3,4$ -оксадиазолила, пиридинила, пиримидинила, $1H$ -индолила, $2H$ -индолила, $1H$ -индазолила, $2H$ -индазолила, индолизинила, бензофуранила, бензотиенила, $1H$ -бензимидазолила, $1,3$ -бензотиазолила, $1,3$ -бензоксазолила, $9H$ -пуридила, фууро[$3,2-b$]пиридинила, фууро[$3,2-c$]пиридинила, фууро[$2,3-c$]пиридинила, тиено[$3,2-c$]пиридинила, тиено[$2,3-d$]пиримидинила, $1H$ -пирроло[$2,3-b$]пиридинила, $1H$ -пирроло[$2,3-c$]пиридинила, пирроло[$1,2-a$]пиримидинила, пирроло[$1,2-a$]пиразинила, пирроло[$1,2-b$]пиридазинила, пиразоло[$1,5-a$]пиридинила, $2H$ -пиразоло[$3,4-c$]пиридинила, $2H$ -пиразоло[$4,3-b$]пиридинила, $2H$ -пиразоло[$4,3-c$]пиридинила, пиразоло[$1,5-a$]пиразинила, имидазо[$1,2-a$]пиридинила, имидазо[$1,2-a$]пиримидинила, имидазо[$1,2-c$]пиримидинила,

имидазо[1,2-*b*]пиридазинила, имидазо[1,2-*a*]пирозинила, 3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридинила, имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазолила, имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолила, [1,3]оксазоло[4,5-*b*]пиридинила, [1,3]оксазоло[4,5-*c*]пиридинила, [1,3]тиазоло[4,5-*c*]пиридинила, [1,3]тиазоло[5,4-*b*]пиридинила, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинила или хиноксалинила; при этом гетероарил при необходимости замещен одним, двумя или тремя R₆ заместителями и при необходимости одним дополнительным R₇ заместителем;

R_a в каждом случае независимо выбран из водорода или C₁-алкила;

R_b в каждом случае независимо выбран из водорода или галогена;

R₃ в каждом случае независимо выбран из циано, галогена, гидроксид, C₁-алкила, гало-C₁-алкила, (C₁-алкил)₂-амино, (C₁-алкил)₂-амино-C₁-алкила и гидроксид-C₁-алкила,;

R₄ представляет собой гетероарил-C₁-алкил; при этом гетероарил при необходимости замещен одним, двумя или тремя R₅ заместителями;

R₅ в каждом случае независимо выбран из галогена, гидроксид, циано, нитро, C₁-алкила, гало-C₁-алкила, C₁-алкокси, гало-C₁-алкокси, гидроксид-C₁-алкила, амино, C₁-алкил-амино, (C₁-алкил)₂-амино, (C₁-алкил)₂-амино-C₁-алкила, C₁-алкил-тио или гетероарил-C₁-алкила;

R₆ в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C₁-алкила, циано-C₁-алкила, гидроксид-C₁-алкила, C₁-алкокси, или (C₁-алкил)₂-амино-C₁-алкокси; и

R₇ представляет собой C₃₋₁₄циклоалкил, гетероарил или гетероарил-C₁-алкокси, при этом форма соединения выбрана из группы, состоящей из его соли и гидратной формы.

3. Применение соединения по любому из пп. 1-2 для лечения или облегчения болезни Хангтингтона (HD) у субъекта, нуждающегося в нем.
4. Применение по п. 3, отличающееся тем, что эффективное количество соединения находится в диапазоне от около 0,001 мг/кг/день до около 500 мг/кг/день.
5. Применение соединения по любому из пп. 1-2 для получения лекарственного средства для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нем.

6. Применение по п. 5, отличающееся тем, что эффективное количество соединения в лекарственном средстве находится в диапазоне от около 0,001 мг/кг/день до около 500 мг/кг/день.
7. Применение соединения по любому из пп. 1-2 для приготовления фармацевтической композиции для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в нем.
8. Применение по п. 7, отличающееся тем, что эффективное количество соединения в фармацевтической композиции находится в диапазоне от около 0,001 мг/кг/день до около 500 мг/кг/день.
9. Фармацевтическая композиция, содержащая соль соединения или ее форму по любому из пунктов 1-2, в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.