



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119971** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)

C07D 239/94 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 215/46 (2006.01)
C07D 215/54 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 237/28 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2016 05067	(72) Винахідник(и):	Лі Ляньшен (US), Фен Цзюнь (US), У Тао (US), Жень Пінда (US), Лю І (US), Лю Юань (US), Лун Юнь Олівер (US)
(22) Дата подання заявки:	10.10.2014	(73) Власник(и):	АРАКСІС ФАРМА ЛЛК, 11119 North Torrey Pines Road, Suite 125 La Jolla, California 92037, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.09.2019	(74) Представник:	Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/889,460, 62/034,619, 62/052,366, 289/2014, 103135318	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2011/269244 A1 US 2003/022344 A1 LOBODA ANDREY ET AL, "A gene expression signature of RAS pathway dependence predicts response to PI3K and RAS pathway inhibitors and expands the population of RAS pathway activated tumors", BMC MEDICAL GENOMICS, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON UK, vol. 3, no. 1, 30 June 2010 (2010-06-30), page 26
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10.10.2013, 07.08.2014, 18.09.2014, 09.10.2014, 09.10.2014		
(33) Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US, JO, TW		
(41) Публікація відомостей про заявку:	24.06.2016, Бюл.№ 12		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.09.2019, Бюл.№ 17		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2014/060036, 10.10.2014		

UA 119971 C2

- (56)** MASANOBU TSUBAKI ET AL, "Reduction of metastasis, cell invasion, and adhesion in mouse osteosarcoma by YM529/ONO-5920-induced blockade of the Ras/MEK/ERK and Ras/PI3K/Akt pathway", **TOXICOLOGY AND APPLIED PHARMACOLOGY**, **ACADEMIC PRESS**, AMSTERDAM, NL, vol. 259, no. 3, 25 January 2012 (2012-01-25), pages 402 - 410

LIU B ET AL, "Polygonatum cyrtonema lectin induces murine fibrosarcoma L929 cell apoptosis and autophagy via blocking Ras-Raf and PI3K-Akt signaling pathways", BIOCHIMIE, MASSON, PARIS, FR, vol. 92, no. 12, 1 December 2010 (2010-12-01), pages 1934 - 1938

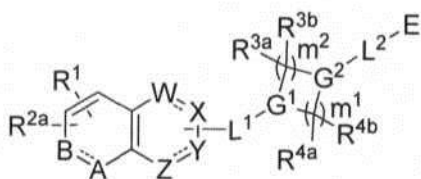
STÉPHANE PÉDEBOSCQ ET AL, "Synthesis and evaluation of apoptosis induction of thienopyrimidine compounds on KRAS and BRAF mutated colorectal cancer cell lines", *BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY*, vol. 20, no. 22, 1 November 2012 (2012-11-01), pages 6724 - 6731

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

(54) ІНГІБІТОРИ G12C KRAS

(57) Реферат:

Передбачені сполуки з активністю інгібіторів O12C-мутантного білка KRAS. Сполуки характеризуються наступною структурою (I):



(I),

або їхні фармацевтично прийнятні солі, таутимери, проліки або стереоізомери, де R^1 , R^{2a} , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , G^1 , G^2 , L^1 , L^2 , m^1 , m^2 , A, B, W, X, Y, Z і E є такими, як визначено в даному документі. Також передбачені способи, пов'язані з одержанням і застосуванням таких сполук, фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки, і способи модуляції активності O12C-мутантного білка KRAS для лікування розладів, таких як рак.

Передумови винаходу

Галузь техніки

Даний винахід загалом відноситься до нових сполук та способів їх одержання застосування як терапевтичних або профілактичних засобів, наприклад для лікування раку.

5 Опис існуючого рівня техніки

RAS являє собою групу тісно пов'язаних між собою мономерних глобулярних білків із 189 амінокислот (молекулярна маса 21 кДа), які зв'язані з плазматичною мембраною та які зв'язують або GDP, або GTP. RAS діє як молекулярний перемикач. Якщо RAS містить зв'язаний GDP, то він перебуває у стані спокою або у вимкненому стані та є «неактивним». У відповідь на піддання клітини впливу визначених стимулів, що прискорюють ріст, в RAS індукується заміна його зв'язаного GDP на GTP. Із зв'язаним GTP RAS є «увімкненим» і здатний взаємодіяти з іншими білками та активувати їх (його «нижчі мішені»). Білок RAS власне характеризується дуже низькою притаманною йому здатністю до гідролізу GTP назад до GDP з переходом, таким чином, у вимкнений стан. Вимкнення RAS потребує зовнішніх білків, які називають активуючими GTP-азу білками (GAP), котрі взаємодіють з RAS і значно підсилюють перетворення GTP у GDP. Будь-яка мутація в RAS, яка впливає на його здатність взаємодіяти з GAP або перетворювати GTP назад у GDP, буде призводити до тривалої активації білка і внаслідок цього до тривалого сигналу для клітини, який вказує їй продовжувати ріст і ділення. Оскільки дані сигнали призводять до росту і ділення клітин, занадто активна передача сигналу із залученням RAS може зрештою призвести до раку.

У структурному плані білки RAS містять G-домен, який відповідає за ферментативну активність RAS, зв'язування гуанінових нуклеотидів і гідроліз (реакція за участі GTP-ази). Він також містить C-кінцеве подовження, відоме як CAAX-бокс, яке може бути піддано модифікації після трансляції та відповідає за орієнтування білка по відношенню до мембрани. Розмір G-домена становить приблизно 21-25 кДа, і він містить зв'язувальну фосфат петлю (P-петлю). P-петля являє собою «карман», де нуклеотиди зв'язуються з білком, і вона являє собою жорстку частину домену з консервативними амінокислотними залишками, які важливі для зв'язування нуклеотидів і гідролізу (гліцин 12, треонін 26 і лізин 16). G-домен також містить так звані ділянки Switch I (залишки 30-40) і Switch II (залишки 60-76), обидві з яких являють собою динамічні частини білка, які часто представлені у вигляді механізму «з пружиною» через їхню здатність переключатися між станом спокою та навантаженим станом. Ключовою взаємодією є утворення водневих зв'язків треоніном-35 і гліцином-60 з γ -фосфатом GTP, які підтримують ділянки Switch 1 і Switch 2 відповідно до їхньої активної конформації. Після гідролізу GTP і вивільнення фосфату, дані дві ділянки повертаються до неактивної GDP-конформації.

Найбільш значущими представниками підродини RAS є HRAS, KRAS і NRAS, здебільшого через залучення до багатьох типів раку. Однак існує безліч інших представників, у тому числі DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS і RRAS2.

Мутації у будь-яких з трьох основних ізоформ генів RAS (HRAS, NRAS або KRAS) є одними з найпоширеніших явищ при онкогенезі у людини. Виявили, що приблизно 30% усіх пухлин людини містять певну мутацію в генах RAS. Варте уваги те, що мутації KRAS виявляють в 25-30% пухлин. Для порівняння швидкості онкогенної мутації, що відбувається у представників родини NRAS і HRAS, є значно більш низькими (8% і 3% відповідно). Найбільш поширені мутації KRAS знайдені у залишку G12 і G13 в P-петлі та у залишку Q61.

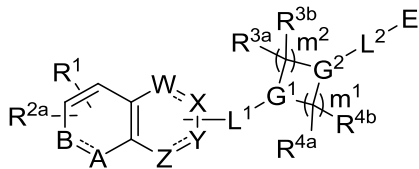
G12C являє собою часту мутацію гена KRAS (гліцин-12 на цистеїн). Дана мутація була виявлена приблизно в 13% випадків раку, приблизно у 43% випадків раку легені і майже у 100% MYH-асоційованого поліпозу (спадковий синдром раку товстої кишки). Однак цілеспрямований вплив на даний ген малими молекулами являє собою першочергову проблему.

Відповідно, у той час як в даній галузі досягли прогресу, в рівні техніки залишається потреба в поліпшених сполуках і способах лікування раку, наприклад, шляхом інгібування KRAS, HRAS або NRAS. Даний винахід задовольняє дану потребу і забезпечує додаткові супутні переваги.

Короткий опис винаходу

Коротко, в даному винаході передбачені сполуки, в тому числі їхні стереоізмери, фармацевтично прийнятні солі, таутомери і проліки, які здатні модулювати G12C-мутантний білок KRAS, HRAS та/або NRAS. В певних випадках сполуки діють як електрофіли, які здатні утворювати ковалентний зв'язок із залишком цистеїну в положенні 12 G12C-мутантного білка KRAS, HRAS або NRAS. Також передбачені способи застосування таких сполук для лікування різних захворювань або станів, таких як рак.

В одному варіанті здійснення передбачені сполуки з наступною структурою (I):



(I),

або їхні фармацевтично прийнятні солі, таутомери, стереоізомери або проліки, де R¹, R^{2a}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, G¹, G², L¹, L², m¹, m², A, B, W, X, Y, Z і E є такими, як визначено в даному документі. В різних інших варіантах здійснення також передбачені фармацевтичні композиції, що містять одну або більше з вищезгаданих сполук структури (I) і фармацевтично прийнятний носій.

В інших варіантах здійснення в даному винаході передбачений спосіб лікування раку, при цьому спосіб включає введення суб'єкту, що потребує цього, ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить будь-яку одну або більше сполук структури (I).

Інші передбачені способи включають спосіб регулювання активності G12C-мутантного білка KRAS, HRAS або NRAS, при цьому спосіб включає приведення G12C-мутантного білка KRAS, HRAS або NRAS в реакцію з будь-якою сполукою структури (I). В інших варіантах здійснення також передбачений спосіб інгібування проліферації клітинної популяції, при цьому спосіб включає приведення клітинної популяції в контакт з будь-якою сполукою структури (I).

В інших варіантах здійснення даний винахід відноситься до способу лікування розладу, опосередкованого G12C-мутацією KRAS, HRAS або NRAS, у суб'єкта, що потребує цього, при цьому спосіб включає:

визначення наявності у суб'єкта G12C-мутації в KRAS, HRAS або NRAS; і

при визначенні у суб'єкта наявності G12C-мутації в KRAS, HRAS або NRAS введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить будь-яку одну або більше сполук структури (I).

У ще декількох варіантах здійснення даний винахід відноситься до способу одержання міченого G12C-мутантного білка KRAS, HRAS або NRAS, при цьому спосіб включає приведення G12C-мутанта KRAS, HRAS або NRAS в реакцію із сполукою структури (I) з одержанням у результаті міченого G12C-білка KRAS, HRAS або NRAS.

Ці та інші аспекти даного винаходу будуть очевидними з посиланням на наступний докладний опис.

Короткий опис графічних матеріалів

На фігурах ідентичні номери для посилань вказують подібні елементи. Розміри і відносні положення елементів на фігурах необов'язково накреслені в масштабі і деякі з даних елементів доволно збільшені й розташовані для поліпшення читання фігури. Крім того, конкретні контури зображених елементів не призначені для передачі будь-якої інформації, що стосується дійсного контуру конкретних елементів, а були вибрані лише для полегшення розпізнавання на фігурах.

На фіг. 1 показана ферментативна активність RAS.

На фіг. 2 зображений шлях передачі сигналу для RAS.

На фіг. 3 показані деякі поширені онкогени, відповідний до них тип пухлини і значення частоти накопичення мутацій (усі пухлини).

Докладний опис

В наступному описі визначені конкретні деталі, викладені з метою забезпечення повного розуміння різних варіантів здійснення даного винаходу. Однак спеціалісту в даній галузі буде зрозуміло, що даний винахід може бути здійснено на практиці без цих деталей.

Якщо контекст не потребує іншого, у всьому даному описі й формулі винаходу слово «містити» та його варіанти, наприклад, «містить» і «що містить», повинні тлумачитися у відкритому сенсі, що є включаючим, тобто як «включаючи без обмеження».

В усьому даному описі посилання на «один варіант здійснення» або «варіант здійснення» означає, що конкретні властивості, структура або характеристика, описані по відношенню до варіанта здійснення, включені щонайменше в один варіант здійснення даного винаходу. Таким чином, всі випадки появи фраз «в одному варіанті здійснення» або «у варіанті здійснення» в різних місцях по всьому даному опису необов'язково відносяться до того ж варіанту здійснення. Більше того, конкретні властивості, структури або характеристики можуть бути об'єднані будь-яким придатним способом в один або більше варіантів здійснення.

Якщо не вказано інше, в контексті даного документа всі технічні та наукові терміни мають таке ж значення, яке зазвичай розуміє спеціаліст в даній галузі, до якої відноситься даний винахід. Застосовна в описі і формулі винаходу форма однини включає посилання на множину, якщо в контексті конкретно не вказано інше.

«Амідиніл» відноситься до радикала форми $-(C=NR_a)NR_bR_c$, де кожний з R_a , R_b і R_c незалежно являє собою H або C_1 - C_6 алкіл.

«Аміно» відноситься до радикала $-NH_2$.

«Амінілсульфон» відноситься до радикала $-S(O)_2NH_2$.

5 «Карбокси» або «карбоксил» відноситься до радикала $-CO_2H$.

«Ціано» відноситься до радикала $-CN$.

«Гуанідиніл» відноситься до радикала форми $-NR_d(C=NR_a)NR_bR_c$, де кожний з R_a , R_b , R_c і R_d незалежно являє собою H або C_1 - C_6 алкіл.

«Гідрокси» або «гідроксил» відноситься до радикала $-OH$.

10 «Іміно» відноситься до замісника $=NH$.

«Нітро» відноситься до радикала $-NO_2$.

«Оксо» відноситься до замісника $=O$.

«Тіоксо» відноситься до замісника $=S$.

15 «Алкіл» відноситься до радикала з прямим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, що складається тільки з атомів вуглецю і водню, який є насиченим або ненасиченим (тобто містить один або більше подвійних та/або потрійних зв'язків), має від одного до дванадцяти атомів вуглецю (C_1 - C_{12} алкіл), переважно від одного до восьми атомів вуглецю (C_1 - C_8 алкіл) або від одного до шести атомів вуглецю (C_1 - C_6 алкіл), і який приєднаний до решти молекули одинарним зв'язком, наприклад метилу, етилу, н-пропілу, 1-метилетила (ізо-пропілу), н-бутилу, н-пентилу, 20 1,1-диметилетила (трет-бутилу), 3-метилгексилу, 2-метилгексилу, етенілу, проп-1-енілу, бут-1-енілу, пент-1-енілу, пента-1,4-діенілу, етинілу, пропінілу, бутинілу, пентинілу, гексинілу тощо. Алкіл включає алкеніли (один або більше подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків) і алкініли (один або більше потрійних вуглець-вуглецевих зв'язків, наприклад етиніл тощо.). «Амідинілакіл» відноситься до алкільної групи, що містить щонайменше один амідинільний замісник. 25 «Гуанідинілакіл» відноситься до алкільної групи, що містить щонайменше один гуанідинільний замісник. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, алкільна, амідинілакільна та/або гуанідинілакільна група є необов'язково заміщеною.

«Алкілен» або «алкіленовий ланцюг» відноситься до прямого або розгалуженого двовалентного вуглеводневого ланцюга, що зв'язують решту молекули з радикальною групою, 30 що включає тільки атоми вуглецю і водню, який є насиченим або ненасиченим (тобто, містить один або більше подвійних та/або потрійних зв'язків), і має від одного до дванадцяти атомів вуглецю, наприклад, метилену, етилену, пропілену, н-бутилену, етенілену, пропенілену, н-бутенілен, пропінілену, н-бутинілену тощо. Алкіленовий ланцюг приєднаний до решти молекули через одинарний або подвійний зв'язок і до радикальної групи через одинарний або подвійний зв'язок. Точки приєднання алкіленового ланцюга до решти молекули і до радикальної групи 35 можуть представляти собою один атом вуглецю або будь-які два атоми вуглецю в ланцюзі. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, алкіленовий ланцюг необов'язково заміщений.

«Алкілциклоалкіл» відноситься до радикала формули $-R_bR_d$, де R_b являє собою циклоалкільний ланцюг, який визначено в даному документі, і R_d являє собою алкільний радикал, який визначено вище. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, алкілциклоалкільна група є необов'язково заміщеною.

«Алкокси» відноситься до радикала формули $-OR_a$, де R_a являє собою алкільний радикал, який визначено вище, що містить від одного до дванадцяти атомів вуглецю. 45 «Амідинілакілокси» відноситься до алкокси-групи, що містить щонайменше один амідинільний замісник на алкільній групі. «Гуанідинілакілокси» відноситься до алкокси-групи, що містить щонайменше один гуанідинільний замісник на алкільній групі. «Алкілкарбоніламінілакілокси» відноситься до алкокси-групи, що містить щонайменше один алкілкарбоніламінільний замісник на алкільній групі. «Гетероциклілакілокси» відноситься до алкокси-групи, що містить щонайменше один гетероциклільний замісник на алкільній групі. «Гетероарилалкілокси» 50 відноситься до алкокси-групи, що містить щонайменше один гетероарильний замісник на алкільній групі. «Амінілакілокси» відноситься до алкокси-групи, що містить щонайменше один замісник форми $-NR_aR_b$, де кожний з R_a і R_b незалежно являє собою H або C_1 - C_6 алкіл, на алкільній групі. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, алкокси-, амідинілакілокси-, гуанідинілакілокси-, алкілкарбоніламінільна, гетероциклілакілокси-, гетероарилалкілокси- та/або амінілакілокси-група є необов'язково заміщеними.

55 «Алкокіалкіл» відноситься до радикала формули $-R_bOR_a$, де R_a являє собою алкільний радикал, який визначено вище, що містить від одного до дванадцяти атомів вуглецю, а R_b являє собою алкіленовий радикал, який визначено вище, що містить від одного до дванадцяти атомів вуглецю. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, алкокіалкільна група є необов'язково заміщеною.

60

«Алкоксикарбоніл» відноситься до радикала формули $-C(=O)OR_a$, де R_a являє собою алкільний радикал, який визначено вище, що містить від одного до дванадцяти атомів вуглецю. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, алкоксикарбонільна група є необов'язково заміщеною.

5 «Арилокси» відноситься до радикала формули $-OR_a$, де R_a являє собою арильний радикал, який визначено в даному документі. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, арилокси-група є необов'язково заміщеною.

«Алкиламініл» відноситься до радикала формули $-NHR_a$ або $-NR_aR_b$, де кожний R_a незалежно являє собою алкільний радикал, який визначено вище, що містить від одного до дванадцяти атомів вуглецю. «Галогеналкиламінільна» група являє собою алкиламінільну групу, що містить щонайменше один галогеновий замісник на алкільній групі. «Гідроксилалкиламінільна» група являє собою алкиламінільну групу, що містить щонайменше один гідроксильний замісник на алкільній групі. «Амідиніалкиламінільна» група являє собою алкиламінільну групу, що містить щонайменше один амідинільний замісник на алкільній групі. «Гуанідиніалкиламінільна» група являє собою алкиламінільну групу, що містить щонайменше один гуанідинільний замісник на алкільній групі. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, алкиламінільна, галогеналкиламінільна, гідроксилалкиламінільна, амідиніалкиламінільна та/або гуанідиніалкиламінільна група є необов'язково заміщеними.

20 «Амінілалкіл» відноситься до алкільної групи, що містить щонайменше один амінільний замісник ($-NR_aR_b$, де кожний з R_a і R_b незалежно являє собою H або C_1 - C_6 алкіл). Амінільний замісник може знаходитися на третинному, вторинному або первинному атомі вуглецю. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, амінілалкільна група є необов'язково заміщеною.

«Амінілалкіламініл» відноситься до радикала формули $-NR_aR_b$, де R_a являє собою H або C_1 - C_6 алкіл, а R_b являє собою амінілалкіл. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, амінілалкіламінільна група є необов'язково заміщеною.

25 «Амінілалкокси» відноситься до радикала формули $-OR_aNH_2$, де R_a являє собою алкілен. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, амінілалкокси-група є необов'язково заміщеною.

30 «Алкиламінілалкокси» відноситься до радикала формули $-OR_aNR_bR_c$, де R_a являє собою алкілен, а кожний з R_b і R_c незалежно являє собою H або C_1 - C_6 алкіл, за умови, що один із R_b або R_c являє собою C_1 - C_6 алкіл. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, алкиламінілалкокси-група є необов'язково заміщеною.

35 «Алкілкарбоніламініл» відноситься до радикала формули $-NH(C=O)R_a$, де R_a являє собою алкільний радикал, який визначено вище, що містить від одного до дванадцяти атомів вуглецю. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, алкілкарбоніламінільна група є необов'язково заміщеною. Алкенілкарбоніламініл являє собою алкілкарбоніламініл, що містить щонайменше один подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок. Алкенілкарбоніламінільна група є необов'язково заміщеною.

40 «Алкілкарбоніламінілалкокси» відноситься до радикала формули $-OR_bNH(C=O)R_a$, де R_a являє собою алкільний радикал, який визначено вище, що містить від одного до дванадцяти атомів вуглецю, а R_b являє собою алкілен. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, алкілкарбоніламінілалкокси-група є необов'язково заміщеною.

45 «Алкиламінілалкіл» відноситься до алкільної групи, що містить щонайменше один алкиламінільний замісник. Алкиламінільний замісник може знаходитися на третинному, вторинному або первинному атомі вуглецю. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, алкиламінілалкільна група є необов'язково заміщеною.

«Амінілкарбоніл» відноситься до радикала формули $-C(=O)R_aR_b$, де кожний з R_a і R_b незалежно являє собою H або алкіл. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, амінілкарбонільна група є необов'язково заміщеною.

50 «Алкиламінілкарбоніл» відноситься до радикала формули $-C(=O)NR_aR_b$, де кожний з R_a і R_b незалежно являє собою H або алкіл, за умови, що щонайменше один із R_a або R_b являє собою алкіл. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, алкиламінілкарбонільна група є необов'язково заміщеною.

55 «Амінілкарбонілалкіл» відноситься до радикала формули $-R_cC(=O)NR_aR_b$, де кожний з R_a і R_b незалежно являє собою H або алкіл, а R_c являє собою алкілен. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, амінілкарбонілалкільна група є необов'язково заміщеною.

60 «Амінілкарбонілциклоалкілалкіл» відноситься до радикала формули $-R_cC(=O)NR_aR_b$, де кожний з R_a і R_b незалежно являє собою H або алкіл, а R_c являє собою циклоалкіл. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, амінілкарбонілциклоалкільна група є необов'язково заміщеною.

«Арил» відноситься до радикала, що являє собою вуглеводневу кільцеву систему, яка містить водень, від 6 до 18 атомів вуглецю і щонайменше одне ароматичне кільце. У контексті даного винаходу арильний радикал являє собою моноциклічну, біциклічну, трициклічну або тетрациклічну кільцеву систему, яка може включати конденсовані або місткові кільцеві системи.

Арильні радикали включають без обмеження арильні радикали, одержані з ацеантрилену, аценафтилену, ацефенантрилену, антрацену, азулену, бензолу, хризену, флуорантену, флуорену, ас-індацену, s-індацену, індану, індену, нафталену, феналену, фенантрену, плеядену, пірену і трифенілену. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, мають на увазі, що термін «арил» або префікс «ар-» (наприклад, в «аралкілі») включає арильні радикали, які є необов'язково заміщеними.

«Аралкіл» відноситься до радикала формули $-R_b-R_c$, де R_b являє собою алкіленовий ланцюг, який визначено вище, а R_c являє собою один або більше арильних радикалів, які визначені вище, наприклад, бензил, дифенілметил тощо. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, аралкільна група є необов'язково заміщеною.

«Арилалкілокси» відноситься до радикала формули $-OR_b-R_c$, де R_b являє собою алкіленовий ланцюг, який визначено вище, а R_c являє собою один або більше арильних радикалів, які визначені вище, наприклад, бензил, дифенілметил тощо. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, арилалкілокси-група є необов'язково заміщеною.

«Арилалкіламініл» відноситься до радикала формули $-N(R_a)R_b-R_c$, де R_a являє собою H або C_1-C_6 алкіл, R_b являє собою алкіленовий ланцюг, який визначено вище, а R_c являє собою один або більше арильних радикалів, які визначені вище, наприклад, бензил, дифенілметил тощо. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, арилалкіламінільна група є необов'язково заміщеною.

«Карбоксіалкіл» відноситься до радикала формули $-R_b-R_c$, де R_b являє собою алкіленовий ланцюг, який визначено вище, а R_c являє собою карбокси-групу, яку визначено вище. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, карбоксіалкільна група є необов'язково заміщеною.

«Ціаноалкіл» відноситься до радикала формули $-R_b-R_c$, де R_b являє собою алкіленовий ланцюг, який визначено вище, а R_c являє собою ціано-групу, яку визначено вище. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, ціаноалкільна група є необов'язково заміщеною.

«Циклоалкіл» або «карбоциклічне кільце» відноситься до стабільного неароматичного моноциклічного або поліциклічного вуглеводневого радикала, що складається тільки з атомів вуглецю і водню, який може включати конденсовані або місткові кільцеві системи, що мають від трьох до п'ятнадцяти атомів вуглецю, переважно мають від трьох до десяти атомів вуглецю, і який є насиченим або ненасиченим і приєднаний до решти молекули одинарним зв'язком. Моноциклічні радикали включають, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил. Поліциклічні радикали включають, наприклад, адамантил, норборніл, декалініл, 7,7-диметил-біцикло[2.2.1]гептаніл тощо. «Циклоалкеніл» являє собою циклоалкіл, що містить один або більше подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків в кільці. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, циклоалкільна (або циклоалкенільна) група є необов'язково заміщеною.

«Ціаноциклоалкіл» відноситься до радикала формули $-R_b-R_c$, де R_b являє собою циклоалкіленовий ланцюг, а R_c являє собою ціано-групу, яка визначена вище. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, ціаноциклоалкільна група є необов'язково заміщеною.

«Циклоалкіламінілкарбоніл» відноситься до радикала формули $-C(=O)NR_aR_b$, де кожний з R_a і R_b незалежно являє собою H або циклоалкіл, за умови, що щонайменше один із R_a або R_b являє собою циклоалкіл. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, циклоалкіламінілкарбонільна група є необов'язково заміщеною.

«Циклоалкілалкіл» відноситься до радикала формули $-R_bR_d$, де R_b являє собою алкіленовий ланцюг, який визначено вище, а R_d являє собою циклоалкільний радикал, який визначено вище. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, циклоалкілалкільна група є необов'язково заміщеною.

«Конденсована» відноситься до будь-якої описаної в даному документі кільцевої структури, яка конденсована з існуючою кільцевою структурою сполук за даним винаходом. Якщо конденсоване кільце являє собою гетероциклічне кільце або гетероарильне кільце, то будь-який атом вуглецю в існуючій кільцевій структурі, який стає частиною конденсованого гетероциклічного кільця або конденсованого гетероарильного кільця, заміщується атомом азоту.

«Галогено» або «галоген» відноситься до бром, хлору, фтору або йоду.

«Галогеналкіл» відноситься до алкільного радикала, який визначено вище, який заміщений одним або більше галогеновими радикалами, які визначені вище, наприклад, трифторметилу,

дифторметилу, трихлорметилу, 2,2,2-трифторетилу, 1,2-дифторетилу, 3-бром-2-фторпропілу, 1,2-дибромметилу тощо. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, галогеналкільна група є необов'язково заміщеною.

«Галогеналкоксо» відноситься до радикала формули $-OR_a$, де R_a являє собою галогеналкільний радикал, який визначено в даному документі, що містить від одного до дванадцяти атомів вуглецю. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, галогеналкоксо-група є необов'язково заміщеною.

«Гетероцикліл» або «гетероциклічне кільце» відноситься до стабільного 3-18-членного неароматичного кільцевого радикала, який включає від двох до дванадцяти атомів вуглецю та від одного до шести гетероатомів, вибраних з групи, що включає азот, кисень і сірку. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, гетероциклільний радикал являє собою моноциклічну, біциклічну, трициклічну або тетрациклічну кільцеву систему, яка може включати конденсовані або місткові кільцеві системи; і атоми азоту, вуглецю або сірки в гетероциклільному радикалі є необов'язково окисненими; атом азоту необов'язково кватернізований; і гетероциклільний радикал є частково або повністю насиченим. Приклади таких гетероциклільних радикалів включають без обмеження діоксоланіл, тієніл[1,3]дитіаніл, декагідроізохіноліл, імідазолініл, імідазолідиніл, ізотіазолідиніл, ізоксазолідиніл, морфолініл, октагідроіндоліл, октагідроізоіндоліл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксопіролідиніл, оксазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, 4-піперидоніл, піролідиніл, піразолідиніл, хінуклідиніл, тіазолідиніл, тетрагідрофурил, тритіаніл, тетрагідропіраніл, тіоморфолініл, тіаморфолініл, 1-оксо-тіоморфолініл і 1,1-діоксо-тіоморфолініл. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше. «Гетероциклілокси» відноситься до гетероциклільної групи, зв'язаної з рештою молекули через кисневий зв'язок (-O-). «Гетероцикліламініл» відноситься до гетероциклільної групи, зв'язаної з рештою молекулою через азотний зв'язок ($-NR_a$), де R_a являє собою H або C_1 - C_6 алкіл. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, гетероциклільна, гетероциклілокси та/або гетероцикліламінільна група є необов'язково заміщеною.

«N-гетероцикліл» відноситься до гетероциклільного радикала, який визначено вище, що містить щонайменше один атом азоту, і де точкою приєднання гетероциклільного радикала до решти молекули є атом азоту в гетероциклільному радикалі. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, N-гетероциклільна група є необов'язково заміщеною.

«Гетероциклілалкіл» відноситься до радикала формули $-R_bR_e$, де R_b являє собою алкіленовий ланцюг, який визначено вище, а R_e являє собою гетероциклільний радикал, який вказано вище, і якщо гетероцикліл являє собою гетероцикліл, що містить азот, то гетероцикліл необов'язково приєднаний до алкільного радикала через атом азоту. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, гетероциклілалкільна група є необов'язково заміщеною.

«Гетероциклілалкілокси» відноситься до радикала формули $-OR_bR_e$, де R_b являє собою алкіленовий ланцюг, який визначено вище, а R_e являє собою гетероциклільний радикал, який визначено вище, і якщо гетероцикліл являє собою гетероцикліл, що містить азот, то гетероцикліл необов'язково приєднаний до алкільного радикала через атом азоту. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, гетероциклілалкілокси-група є необов'язково заміщеною.

«Гетероциклілалкіламініл» відноситься до радикала формули $-N(R_c)R_bR_e$, де R_b являє собою алкіленовий ланцюг, який визначено вище, а R_e являє собою гетероциклільний радикал, який визначено вище, і якщо гетероцикліл являє собою гетероцикліл, що містить азот, то гетероцикліл необов'язково приєднаний до алкільного радикала через атом азоту, R_c являє собою H або C_1 - C_6 алкіл. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, гетероциклілалкілокси-група є необов'язково заміщеною.

«Гетероарил» відноситься до радикала, що являє собою 5-14-членну кільцеву систему, що містить атоми водню, від одного до тринадцяти атомів вуглецю, від одного до шести гетероатомів, вибраних з групи, що включає азот, кисень і сірку, і щонайменше одне ароматичне кільце. Для мети даного винаходу гетероарильний радикал може являти собою моноциклічну, біциклічну, трициклічну або тетрациклічну кільцеву систему, яка може включати конденсовані або місткові кільцеві системи; і атоми азоту, вуглецю або сірки в гетероарильному радикалі можуть необов'язково бути окисненими; атом азоту може бути необов'язково кватернізованим. Приклади включають без обмеження азепініл, акридиніл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, бензіндоліл, бензодіоксоліл, бензофураніл, бензооксазоліл, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензо[b][1,4]діоксепініл, 1,4-бензодіоксаніл, бензонафтофураніл, бензоксазоліл, бензодіоксоліл, бензодіоксиніл, бензопіраніл, бензопіраноніл, бензофураніл, бензофураноніл, бензотієніл (бензотіофеніл), бензотриазоліл, бензо[4,6]імідазо[1,2-a]піридиніл, карбазоліл, цинолініл, дибензофураніл, дибензотіофеніл, фураніл, фураноніл, ізотіазоліл,

імідазоліл, індазоліл, індоліл, індазоліл, ізоіндоліл, індолініл, ізоіндолініл, ізохіноліл, індолізиніл, ізоксазоліл, нафтиридиніл, оксадіазоліл, 2-оксоазепініл, оксазоліл, оксираніл, 1-оксидопіридиніл, 1-оксидопіримідиніл, 1-оксидопіразиніл, 1-оксидопіридазиніл, 1-феніл-1Н-піроліл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, фталазиніл, птеридиніл, пуриніл, піроліл, піразоліл, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, хінолініл, хінуклідініл, ізохінолініл, тетрагідрохінолініл, тіазоліл, тіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, триазиніл і тіофеніл (тобто тієніл). «Гетероарилокси» відноситься до гетероарильної групи, зв'язаної з рештою молекулу через кисневий зв'язок (-O-). «Гетероариламініл» відноситься до гетероарильної групи, зв'язаної з рештою молекули через азотний зв'язок (-NR_a-, де R_a являє собою H або C₁-C₆алкіл). Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, гетероарильна, гетероарилокси та/або гетероариламінільна група є необов'язково заміщеною.

«N-гетероарил» відноситься до гетероарильного радикала, який визначено вище, що містить щонайменше один атом азоту і де точкою приєднання гетероарильного радикала до решти молекули є атом азоту в гетероарильному радикалі. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, N-гетероарильна група є необов'язково заміщеною.

«Гетероарилалкіл» відноситься до радикала формули -R_bR_f, де R_b являє собою алкіленовий ланцюг, який визначено вище, а R_f являє собою гетероарильний радикал, який визначено вище. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, гетероарилалкільна група є необов'язково заміщеною.

«Гетероарилалкілокси» відноситься до радикала формули -OR_bR_f, де R_b являє собою алкіленовий ланцюг, який визначено вище, а R_f являє собою гетероарильний радикал, який визначено вище, і якщо гетероарил являє собою гетероцикліл, що містить азот, то гетероцикліл необов'язково приєднаний до алкільного радикала через атом азоту. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, гетероарилалкілокси-група є необов'язково заміщеною.

«Гетероарилалкіламініл» відноситься до радикала формули -NR_cR_bR_f, де R_b являє собою алкіленовий ланцюг, який визначено вище, а R_f являє собою гетероарильний радикал, який визначено вище, і якщо гетероарил являє собою гетероцикліл, що містить азот, то гетероцикліл є необов'язково приєднаним до алкільного радикала через атом азоту, і R_c являє собою H або C₁-C₆алкіл. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, гетероарилалкілокси-група є необов'язково заміщеною. «Гідроксилалкіл» відноситься до алкільної групи, що містить щонайменше один гідроксильний замісник. Замісник -OH може розташовуватися на первинному, вторинному або третинному атомі вуглецю. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, гідроксилалкільна група є необов'язково заміщеною. «Гідроксилалкіламініл» являє собою алкіламінільну групу, що містить щонайменше один -OH-замісник, який розташовується на первинному, вторинному або третинному атомі вуглецю. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, гідроксилалкіламінільна група є необов'язково заміщеною.

«Тіоалкіл» відноситься до радикала формули -SR_a, де R_a являє собою алкільний радикал, який визначено вище, що містить від одного до дванадцяти атомів вуглецю. Якщо в даному описі конкретно не вказано інше, тіоалкільна група є необов'язково заміщеною.

В контексті даного документа вираз «заміщений» означає будь-яку із зазначених вище груп (наприклад, алкільну, алкіленову, алкілциклоалкільну, алкокси, амідінілалкілокси, гуанідінілалкілокси, алкілкарбоніламінілалкілокси, гетероцикліалкілокси, гетероарилалкілокси, амінілалкілокси, алкоксіалкільну, алкоксикарбонільну, галогеналкіламінільну, гідроксилалкіламінільну, амідінілалкіламінільну, гуанідінілалкіламінільну, амінілалкільну, амінілалкіламінільну, амінілалкокси, алкіламінілалкокси, арилокси, алкіламінільну, алкілкарбоніламінільну, алкіламінілалкільну, амінілкарбонільну, алкіламінілкарбонільну, алкілкарбоніламінілалкокси, амінілкарбоніламінілалкільну, амінілкарбонілциклоалкілалкільну, тіоалкільну, арильну, аралкільну, арилалкілокси, арилалкіламінільну, карбоксіалкільну, ціаноалкільну, циклоалкільну, циклоалкілокси, циклоалкіламінільну, ціаноциклоалкільну, циклоалкіламінілкарбонільну, циклоалкілалкільну, галогеналкільну, галогеналкокси, гетероциклільну, гетероциклілокси, гетероцикліламінільну, N-гетероциклільну, гетероциклілалкільну, гетероциклілалкілокси, гетероциклілалкіламінільну, гетероарильну, N-гетероарильну, гетероарилалкільну, гетероарилалкілокси, гетероарилалкіламінільну, гідроксилалкіламінільну та/або гідроксилалкільну), де щонайменше один атом водню заміщений зв'язком з атомами, відмінними від водню, такими як без обмеження атом галогену, наприклад, F, Cl, Br і I; атом кисню в таких групах, як гідроксильні групи, алкокси-групи та естерні групи; атом сірки в таких групах, як тіольні групи, тіоалкільні групи, сульфонові групи, сульфонільні групи і сульфоксидні групи; атом азоту в таких групах, як аміни, аміді, алкіламіни, діалкіламіни, ариламіни, алкілариламіни, діариламіни, N-оксиди, іміди й енаміни; атом кремнію в таких групах, як триалкілсилільні групи, діалкіларилсилільні групи, алкілдіарилсилільні групи й

триарилсилільні групи; а також інші гетероатоми в різних інших групах. «Заміщений» також означає будь-яку із зазначених вище груп, в якій один або більше атомів водню заміщені зв'язком більш високого порядку (наприклад, подвійним або потрійним зв'язком) з таким гетероатомом, як кисень в оксо, карбонільній, карбоксильній і естерній групах та азот в таких групах, як іміни, оксими, гідразони і нітрили. Наприклад, «заміщений» включає будь-яку із зазначених вище груп, в якій один або більше атомів водню заміщені $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$ і $-SO_2NR_gR_h$. «Заміщений» також означає будь-яку із зазначених вище груп, в якій один або більше атомів водню заміщені $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$. Згадані вище R_g і R_h є однаковими або різними і незалежно являють собою водень, алкіл, алкокси, алкіламініл, тіоалкіл, арил, аралкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, галогеналкіл, гетероцикліл, N-гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероарил, N-гетероарил та/або гетероарилалкіл. «Заміщений», крім того, означає будь-яку із зазначених вище груп, в якій один або більше атомів водню заміщені зв'язком з амінільною, ціано, гідроксильною, іміно, нітро, оксо, тіоксо, галогеновою, алкільною, алкокси, алкіламінільною, тіоалкільною, арильною, аралкільною, циклоалкільною, циклоалкілалкільною, галогеналкільною, гетероциклільною, N-гетероциклільною, гетероциклілалкільною, гетероарильною, N-гетероарильною та/або гетероарилалкільною групою. Крім того, кожний з вищезгаданих замісників також може бути необов'язково заміщений одним або більше з вищезазначених замісників.

«Електрофіл» або «електрофільний фрагмент» являє собою будь-який фрагмент, здатний реагувати з нуклеофілом (наприклад, фрагмент з неподіленою парою електронів, негативним зарядом, частково негативним зарядом та/або надлишком електронів, наприклад групу $-SH$). Електрофіли, як правило, є бідними на електрони або містять атоми, які бідні на електрони. У визначених варіантах здійснення електрофіл містить позитивний заряд або частково позитивний заряд, має резонансну структуру, яка містить позитивний заряд або частково позитивний заряд, або являє собою фрагмент, в якому делокалізація або поляризація електронів дає у результаті один або більше атомів, що містять позитивний заряд або частково позитивний заряд. В деяких варіантах здійснення електрофіли містять спряжені подвійні зв'язки, наприклад, α,β -ненасичена карбонільна сполука або α,β -ненасичена тіокарбонільна сполука.

Вираз «ефективна кількість» або «терапевтично ефективна кількість» відноситься до такої кількості сполуки, описаної в даному документі, яка є достатньою для здійснення передбаченого застосування, в тому числі без обмеження лікування захворювання, яке визначено нижче. Терапевтично ефективна кількість може варіювати в залежності від передбаченого застосування в лікуванні (in vivo) або суб'єкта та хворобливого стану, що підлягають лікуванню, наприклад, ваги та віку суб'єкта, важкості хворобливого стану, способу введення тощо, які можуть бути легко визначені спеціалістом в даній галузі. Термін також відноситься до дози, яка буде викликати специфічну відповідь у клітинах-мішенях, наприклад зниження адгезії тромбоцитів та/або міграції клітин. Конкретна доза буде варіювати залежно від конкретних вибраних сполук, режиму дозування, якого дотримуються, від того чи вводять їх в комбінації з іншими сполуками, часу введення, тканини, в яку їх вводять, і фізичної системи доставки, в якій вони містяться.

В контексті даного документа «лікування» або «лікувати» відноситься до підходу для одержання позитивних або необхідних результатів відносно захворювання, розладу або медичного стану, в тому числі без обмеження терапевтичної користі та/або профілактичної користі. Під терапевтичною користю розуміють усунення або зменшення інтенсивності прояву основного розладу, який підлягає лікуванню. Також терапевтичної користі досягають шляхом усунення або зменшення інтенсивності прояву одного або більше з фізіологічних симптомів, пов'язаних з основним розладом, завдяки чому в суб'єкта спостерігають поліпшення, незважаючи на те, що суб'єкт все ще може бути уражений основним розладом. У визначених варіантах здійснення з метою профілактичної користі композиції вводять суб'єкту з ризиком розвитку конкретного захворювання або суб'єкту, в якого проявляється один або більше з фізіологічних симптомів захворювання, навіть якщо діагноз даного захворювання, можливо, не був встановлений.

В контексті даного документа вираз «терапевтичний ефект» охоплює терапевтичну користь та/або профілактичну користь, які зазначені вище. Профілактичний ефект включає уповільнення або усунення виникнення захворювання або стану, уповільнення або ліквідацію початку прояву симптомів захворювання або стану, зниження швидкості, припинення або обернення прогресування захворювання або стану або будь-якої їхньої комбінації.

В контексті даного документа вираз «спільне введення», «введений в комбінації з» та їхні граматичні еквіваленти охоплюють введення двох або більше засобів тварині, в тому числі

людям, з тим, щоб і засоби, і/або їхні метаболіти були присутніми в суб'єкта одночасно. Спільне введення включає одночасне введення в окремих композиціях, введення в різні моменти часу в окремих композиціях або введення в композиції, в якій присутні обидва засоби.

«Фармацевтично прийнятна сіль» включає як солі приєднання кислоти, так і солі приєднання основи.

«Фармацевтично прийнятна сіль приєднання кислоти» відноситься до таких солей, які зберігають біологічну ефективність і властивості вільних основ, які не є біологічно або іншим чином небажаними, і які утворені неорганічними кислотами, такими як без обмеження хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота тощо, і органічними кислотами, такими як без обмеження оцтова кислота, 2,2-дихлороцтова кислота, адипінова кислота, альгінова кислота, аскорбінова кислота, аспарагінова кислота, бензолсульфонова кислота, бензойна кислота, 4-ацетамідобензойна кислота, камфорна кислота, камфор-10-сульфонова кислота, капринова кислота, капронова кислота, каприлова кислота, карбонова кислота, коричнева кислота, лимонна кислота, цикламова кислота, додецилсульфонова кислота, етан-1,2-дисульфонова кислота, етансульфонова кислота, 2-гідроксипансульфонова кислота, мурашина кислота, фумарова кислота, галактарова кислота, гентизінова кислота, глюкогептонова кислота, глюконова кислота, глюкуронова кислота, глутамінова кислота, глутарова кислота, 2-оксо-глутарова кислота, гліцерофосфорна кислота, гліколева кислота, гіпурова кислота, ізомасляна кислота, молочна кислота, лактобіонова кислота, лауринова кислота, малеїнова кислота, яблучна кислота, маленова кислота, мигдальна кислота, метансульфонова кислота, муцинова кислота, нафталін-1,5-дисульфонова кислота, нафталін-2-сульфонова кислота, 1-гідрокси-2-нафтойна кислота, ніотинова кислота, олеїнова кислота, оротова кислота, щавлева кислота, пальмітинова кислота, памоева кислота, пропіонова кислота, піроглутамова кислота, піровиноградна кислота, саліцилова кислота, 4-аміносаліцилова кислота, себацінова кислота, стеаринова кислота, бурштинова кислота, винна кислота, тіоціанова кислота, п-толуолсульфонова кислота, трифтороцтова кислота, ундециленова кислота тощо.

«Фармацевтично прийнятна сіль приєднання основи» відноситься до таких солей, які зберігають біологічну ефективність і властивості вільних кислот, які не є біологічно або іншим чином небажаними. Дані солі одержують шляхом додавання неорганічної основи або органічної основи до вільної кислоти. Солі, одержані з неорганічних основ, включають без обмеження солі натрію, калію, літію, амонію, кальцію, магнію, заліза, цинку, міді, марганцю, алюмінію тощо. Переважними неорганічними солями є солі амонію, натрію, калію, кальцію і магнію. Солі, одержані з органічних основ, включають без обмеження солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, в тому числі заміщених амінів, що зустрічаються в природі, циклічних амінів і основних іонообмінних смол, таких як смоли з групами амонію, ізопропіламіну, триметиламіну, діетиламіну, триетиламіну, трипропіламіну, діетаноламіну, етаноламіну, динолу, 2-диметиламіноетанолу, 2-діетиламіноетанолу, дициклогексиламіну, лізину, аргініну, гістидину, кофеїну, прокаїну, гідрабіаміну, холіну, бетаїну, бенетаміну, бензатину, етилендіаміну, глюкозаміну, метилглюкаміну, теоброміну, триетаноламіну, трометаміну, пуринів, піперазину, піперидину, N-етилпіперидину, поліамінові смоли тощо. Особливо переважними органічними основами є ізопропіламін, діетиламін, етаноламін, триметиламін, дициклогексиламін, холін і кофеїн.

Терміни «антагоніст» та «інгібітор» використовують взаємозамінно, і вони відносяться до сполуки, що має здатність інгібувати біологічну функцію білка-мішені, шляхом інгібування або активності, або експресії білка, такого як G12C KRAS, HRAS або NRAS. Відповідно, терміни «антагоніст» та «інгібітори» визначені в контексті біологічної ролі білка-мішені. Незважаючи на те, що переважні в даному документі антагоністи специфічно взаємодіють (наприклад, зв'язуються) з мішенню, сполуки, що інгібують біологічну активність білка-мішені шляхом взаємодії з іншими представниками шляху передачі сигналу, представником якого є білок-мішень, також конкретно включені в дане визначення. Переважна біологічна активність, що інгібується антагоністом, пов'язана з розвитком, ростом або розповсюдженням пухлини.

В контексті даного документа термін «агоніст» відноситься до сполуки, що має здатність викликати або підвищувати біологічну функцію білка-мішені шляхом інгібування або активності, або експресії білка-мішені. Відповідно, термін «агоніст» визначений в контексті біологічної ролі поліпептиду-мішені. Незважаючи на те, що переважні в даному документі агоністи специфічно взаємодіють (наприклад, зв'язуються) з мішенню, сполуки, які викликають або підвищують біологічну активність поліпептиду-мішені шляхом взаємодії з іншими представниками шляху передачі сигналу, представником якого є поліпептид-мішень, також конкретно включені в дане визначення.

В контексті даного документа «засіб» або «біологічно активний засіб» відноситься до біологічної, фармацевтичної або хімічної сполуки або іншого фрагмента. Необмежувальні приклади включають просту або складну органічну або неорганічну молекулу, пептид, білок, олігонуклеотид, антитіло, похідне антитіла, фрагмент антитіла, похідне вітамінів, вуглевод, токсин або хіміотерапевтичну сполуку. Можуть бути синтезовані різні сполуки, наприклад, малі молекули і олігомери (наприклад, олігопептиди і олігонуклеотиди), та синтетичні органічні сполуки на основі різних головних структур. Крім того, сполуки для скринінгу можна одержати з різних природних джерел, наприклад рослинних або тваринних екстрактів тощо.

«Передача сигналу» являє собою процес, під час якого стимулюючі або інгібуючі сигнали передаються в клітину і усередині клітини з метою викликати внутрішньоклітинну відповідь. Модулятор шляху передачі сигналу відноситься до сполуки, яка модулює активність одного або більше клітинних білків, що залучені до того ж конкретного шляху передачі сигналу. Модулятор може підсилювати (агоніст) або пригнічувати (антагоніст) активність сигнальної молекули.

«Протираковий засіб», «протиопухлинний засіб» або «хіміотерапевтичний засіб» відноситься до будь-якого засобу, придатного для лікування неопластичного стану. Один клас протиракових засобів включає хіміотерапевтичні засоби. «Хіміотерапія» означає введення одного або більше хіміотерапевтичних лікарських засобів та/або інших засобів пацієнту, що страждає на рак, різними способами, в тому числі внутрішньовенним, пероральним, внутрішньом'язовим, внутрішньочеревинним, інтравезикальним, підшкірним, трансдермальним, трансбуккальним або інгаляційним введенням, або у формі супозиторію.

Термін «проліферація клітин» відноситься до феномену, за допомогою якого змінюється число клітин у результаті ділення. Даний термін також охоплює ріст клітин, за допомогою якого змінюється морфологія клітин (наприклад, збільшення розміру) відповідно до проліферативного сигналу.

Термін «селективне інгібування» або «селективно інгібує» відноситься до здатності засобу, що відноситься до біологічно активного засобу, здебільшого знижувати сигнальну активність мішені у порівнянні з сигнальною активністю поза мішенню, шляхом прямої або опосередкованої взаємодії з мішенню.

«Суб'єкт» відноситься до тварини, такої як ссавець, наприклад, людина. Описані в даному документі способи можуть бути придатними як для лікування людей, так і для застосування у ветеринарії. В деяких варіантах здійснення суб'єктом є ссавець, а в деяких варіантах здійснення суб'єктом є людина.

«Ссавець» включає людей і як одомашнених тварин, таких як лабораторні тварини та свійські тварини (наприклад, кішки, собаки, свині, велика рогата худоба, вівці, кози, коні, кролики), так і тварин, що не є домашніми, таких як дикі тварини тощо.

«Променева терапія» означає вплив на суб'єкта з використанням звичайних способів і композицій, відомих практикуючому лікарю, джерел випромінювання, таких як радіонукліди, що випромінюють альфа-частинки (наприклад, радіонукліди актинію і торію), джерел випромінювання з низькою лінійною передачею енергії (LET) (тобто бета-випромінювачі), випромінювачів конверсійних електронів (наприклад, стронцію-89 і самарію-153-EDTMP) або випромінювання високої енергії, в тому числі без обмеження рентгенівських променів, гамма-променів і нейтронів.

«Протираковий засіб», «протиопухлинний засіб» або «хіміотерапевтичний засіб» відноситься до будь-якого засобу, придатного для лікування неопластичного стану. Один клас протиракових засобів включає хіміотерапевтичні засоби. «Хіміотерапія» означає введення одного або більше хіміотерапевтичних лікарських засобів та/або інших засобів пацієнту, що страждає на рак, різними способами, в тому числі внутрішньовенним, пероральним, внутрішньом'язовим, внутрішньочеревинним, інтравезикальним, підшкірним, трансдермальним, трансбуккальним або інгаляційним введенням, або у формі супозиторію.

Термін «проліки» призначений для вказання сполуки, яка може бути перетворена у фізіологічних умовах або у результаті сольволізу в біологічно активну сполуку, описану в даному документі (наприклад, сполуку структури (I)). Таким чином, термін «проліки» відноситься до попередника біологічно активної сполуки, яка є фармацевтично прийнятною. В деяких аспектах проліки неактивні при їх введенні суб'єкту, але перетворюється *in vivo* в активну сполуку, наприклад, шляхом гідролізу. Сполука, що є проліками, часто надає переваги щодо розчинності, тканинної сумісності або відкладеного вивільнення в організмі ссавця (див., наприклад, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). Обговорення проліків представлено в Higuchi, T., et al., «Pro-drugs as Novel Delivery Systems,» A.C.S. Symposium Series, Vol. 14 та у Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обидва з яких включені в даний

документ шляхом посилання в повному обсязі. Також мається на увазі, що термін «проліки» включає будь-які ковалентно зв'язані носії, з яких вивільняється активна сполука *in vivo* при введенні суб'єкту-савцю таких проліків. Описані в даному документі проліки активної сполуки зазвичай одержують шляхом модифікації функціональних груп, що присутні в активній сполуці, таким чином, щоб дані модифікації розщеплювалися або у результаті звичайної маніпуляції, або *in vivo* з одержанням вихідної активної сполуки. Проліки включають сполуки, де гідрокси, аміно або меркапто-група зв'язана з будь-якою групою, яка при введенні суб'єкту-савцю проліків активної сполуки, відщеплюється з утворенням вільної гідрокси, вільної аміно або вільної меркапто-групи відповідно. Приклади проліків включають без обмеження ацетатні, форміатні та бензоатні похідні гідрокси-функціональної групи або ацетамідні, формамідні та бензамідні похідні аміної функціональної групи в активній сполуці тощо.

Термін «*in vivo*» відноситься до явища, що має місце в організмі суб'єкта.

Винахід, розкритий в даному документі, також призначений для включення всіх фармацевтично прийнятних сполук структури (I), що підлягають міченню ізотопами шляхом заміни одного або більше атомів на атом з відмінною атомною вагою або масовим числом. Приклади ізотопів, які можуть бути введені в розкриті сполуки, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору, хлору та йоду, наприклад, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I та ^{125}I відповідно. Дані мічені радіоактивними ізотопами сполуки можуть бути придатними для полегшення визначення або вимірювання ефективності сполук, представляючи, наприклад, ділянку або механізм дії або афінність зв'язування з фармакологічно важливою ділянкою дії. Певні мічені ізотопами сполуки структури (I), наприклад, сполуки, що включають радіоактивний ізотоп, придатні в дослідженнях розподілення в тканинах лікарського засобу та/або субстрату. Радіоактивні ізотопи тритій, тобто ^3H , і вуглець-14, тобто ^{14}C , особливо придатні для даної мети з огляду на простоту їх введення й легкодоступності способів виявлення.

Заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто ^2H , може забезпечувати певні терапевтичні переваги у результаті більш високої метаболічної стабільності, наприклад, збільшений період напіввиведення *in vivo* або зменшена необхідна доза, і, отже, в деяких випадках є переважним.

Заміщення позитрон-активними-ізотопами, такими як ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O і ^{13}N , може бути корисним в дослідженнях за допомогою позитронно-емісійної томографії (PET) для оцінки ступеня зайнятості рецептора субстратом. Мічені ізотопами сполуки структури (I), зазвичай, можна одержати за допомогою звичайних методик, відомих спеціалісту в даній галузі, або способів, аналогічних способам, описаним в розділах «Одержання» та «Приклади», які зазначені нижче, з використанням відповідного міченого ізотопами реагенту замість раніше застосовуваного неміченого реагенту.

Винахід, розкритий в даному документі, також призначений для охоплення *in vivo* метаболічних продуктів розкритих сполук. Такі продукти, наприклад, можуть бути результатом окиснення, відновлення, гідролізу, амідування, етерифікації тощо введеної сполуки, перш за все завдяки ферментативним процесам. Відповідно, даний винахід включає сполуки, одержані за допомогою способу, що включає введення сполуки за даним винаходом ссавцю впродовж проміжку часу, достатнього для утворення його метаболічного продуктів. Такі продукти, зазвичай, визначають шляхом введення міченого радіоактивними ізотопами сполуки за даним винаходом у виявлюваній дозі ссавцю, наприклад пацюку, миші, морській свинці, мавпі або людині, із забезпеченням достатнього часу для проходження метаболічних реакцій і виділення їхніх продуктів перетворення із сечі, крові або інших біологічних зразків.

«Стабільна сполука» і «стабільна структура» призначені для вказання сполуки, яка достатньо стійка, щоб витримати виділення до придатного ступеня чистоти з реакційної суміші та складання в ефективний терапевтичний засіб.

Сольват сполуки за даним винаходом часто одержують за допомогою способів кристалізації. В контексті даного документа термін «сольват» відноситься до агрегату, який містить одну або більше молекул сполуки за даним винаходом з однією або більше молекулами розчинника. В деяких варіантах здійснення розчинник являє собою воду, при цьому сольват являє собою гідрат. Як альтернатива, в інших варіантах здійснення розчинник являє собою органічний розчинник. Таким чином, сполуки за даним винаходом можуть існувати у вигляді гідрату, в тому числі моногідрату, дигідрату, напівгідрату, півторагідрату, тригідрату, тетрагідрату тощо, а також у відповідних сольватованих формах. В деяких аспектах сполука за даним винаходом являє собою справжній сольват, тоді як в інших випадках сполука за даним винаходом лише зберігає додаткову воду або являє собою суміш води і певного розчинника.

«Необов'язковий» або «необов'язково» означає, що описані далі явище або обставини

можуть відбуватися або не відбуватися та що опис включає випадки, коли вказані явище або обставина відбуваються, і випадки, в яких вони не відбуваються. Наприклад, «необов'язково заміщений арил» означає, що арильний радикал може бути заміщений або не заміщений і що опис включає і заміщені арильні радикали, і арильні радикали без заміщення.

5 «Фармацевтична композиція» відноситься до складу сполуки за даним винаходом і середовища, загальноприйнятого в даній галузі, для доставки біологічно активної сполуки ссавцям, наприклад, людям. Таке середовище включає всі їхні фармацевтично прийнятні носії, розріджувачі або наповнювачі.

10 «Фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач» включає без обмеження будь-які допоміжну речовину, носій, наповнювач, речовину, що сприяє ковзанню, підсолоджувач, розріджувач, консервант, барвник/забарвлювальний засіб, підсилювач смаку та запаху, поверхнево-активну речовину, змочувальний засіб, диспергувальний засіб, суспендувальний засіб, стабілізатор, ізотонічний засіб, розчинник або емульгатор, які були схвалені Управління за санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США

15 як прийнятні для застосування для людей або свійських тварин.

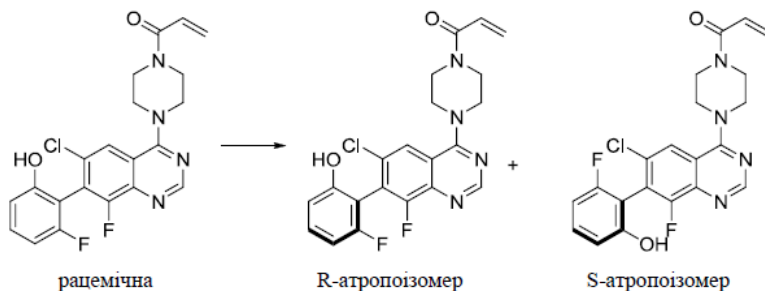
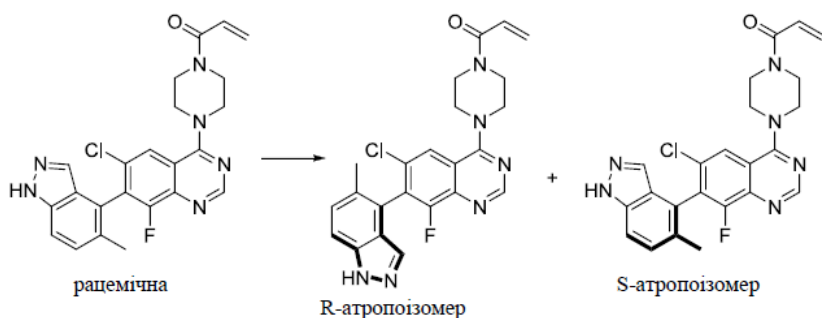
Сполуки за даним винаходом або їхні фармацевтично прийнятні солі можуть містити один або більше асиметричних центрів і, отже, можуть приводити до утворення енантіомерів, діастереомерів та інших стереоізомерних форм, які визначені з точки зору абсолютної стереохімії, як (R)- або (S)-, або як (D)- або (L)- для амінокислот. Мається на увазі, що даний

20 винахід включає всі такі можливі ізомери, а також їхні рацемічні й оптично чисті форми. Оптично активні (+) і (-), (R)- і (S)- або (D)- і (L)-ізомери можуть бути одержані з використанням хіральних синтонів або хіральних реагентів або виділені з використанням звичайних методик, наприклад хроматографії та фракційної кристалізації. Звичайні методики одержання/виділення окремих енантіомерів включають хіральний синтез з придатного оптично чистого попередника або

25 виділення рацемату (або рацемату солі або похідного) з використанням, наприклад, хіральної рідинної хроматографії високого тиску (HPLC). Якщо описані в даному документі сполуки містять олефінові подвійні зв'язки або інші центри геометричної асиметрії та якщо не вказано інше, мається на увазі, що сполуки включають і E-, і Z-геометричні ізомери. Подібним чином, всі таутомерні форми також призначені для включення.

30 Даний винахід включає всі види ротамерів і конформаційно обмежених положень сполуки за даним винаходом. Також включені атропоізомери, які являють собою стереоізомери, що виникають через ускладнене обертання навколо свого одинарного зв'язку, де різниця енергій через просторову деформацію або інші фактори створює бар'єр для обертання, який є достатньо високим для забезпечення виділення окремих конформаційних ізомерів. Як приклад певні сполуки за даним винаходом можуть існувати у вигляді сумішей атропоізомерів або

35 очищених або збагачених щодо присутності одного атропоізомеру. Необмежувальні приклади сполук, які існують у вигляді атропоізомерів, включають наступні сполуки:



40 «Сtereoізомер» відноситься до сполуки, складеної з тих же атомів, зв'язаних тими ж

зв'язками, але що має різні тривимірні структури, які не є взаємозамінними. Даний винахід передбачає різні стереоізомери та їх суміші і включає «енантіомери», які відносяться до двох стереоізомерів, молекули яких не є сумісними дзеркальними відображеннями одна одної.

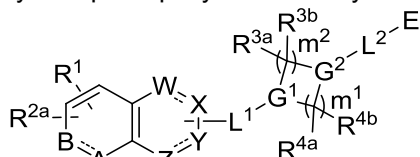
«Таутомер» відноситься до протонного зсуву від одного атома молекули до іншого атома тієї ж молекули. Даний винахід включає таутомери будь-яких вказаних сполук.

Протокол хімічного найменування і структурні діаграми, що застосовують в даному документі, являють собою модифіковану форму номенклатурної системи I.U.P.A.C., в якій використовують програмне забезпечення ACD/Name версії 9.07 та/або програмне забезпечення для назв ChemDraw Ultra версії 11.0.1 (CambridgeSoft). Для складних хімічних назв, що застосовують в даному документі, групу замісника, зазвичай, називають перед групою, до якої вона приєднується. Наприклад, циклопропілетил містить етиловий каркас з циклопропіловим замісником. За винятком випадків, описаних нижче, всі зв'язки визначені на хімічних структурних діаграмах в даному документі, окрім всіх зв'язків на деяких атомах вуглецю, котрі, як припускається, зв'язуються з необхідними атомами водню для завершення валентності.

Сполуки

В одному аспекті даний винахід передбачає сполуки, які здатні селективно зв'язуватися з G12C-мутантним білком KRAS, HRAS або NRAS та/або модулювати їх. Сполуки можуть модулювати G12C-мутантний білок KRAS, HRAS або NRAS шляхом реакції з амінокислотою. Без обмеження будь-якою теорією автори даного винаходу вважають, що в деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом селективно реагують з G12C-мутантним білком KRAS, HRAS або NRAS шляхом утворення ковалентного зв'язку з цистеїном в положенні 12 G12C-мутантного білка KRAS, HRAS або NRAS. При зв'язуванні з цистеїном 12 сполуки за даним винаходом можуть блокувати Switch II G12C-мутантних KRAS, HRAS або NRAS в неактивному стані. Даний неактивний стан може відрізнитися від стану, що спостерігають для GTP- і GDP-зв'язаних KRAS, HRAS або NRAS. Деякі сполуки за даним винаходом також можуть мати можливість порушувати конформацію Switch I. Деякі сполуки за даним винаходом можуть сприяти зв'язуванню KRAS, HRAS або NRAS з GDP замість GTP і, отже, переводити KRAS, HRAS або NRAS в неактивний GDP-стан KRAS, HRAS або NRAS. Оскільки зв'язування ефektorів з KRAS, HRAS або NRAS є високочутливим для конформації Switch I і II, необоротне зв'язування даних сполук може порушити подальшу передачу сигналу KRAS, HRAS або NRAS.

Як відзначено вище, в одному варіанті здійснення даного винаходу передбачені сполуки, що мають активність як модулятори G12C-мутантного білка KRAS, HRAS або NRAS, при цьому сполуки характеризуються наступною структурою (I):



(I),

або їхні фармацевтично прийнятні солі, таутомери, проліки або стереоізомери, де

A являє собою CR¹, CR^{2b}, NR⁷ або S;

B являє собою зв'язок, CR¹ або CR^{2c};

кожний з G¹ і G² незалежно являє собою N або CH;

кожний з W, X та Y незалежно являє собою N, NR⁵ або CR⁶;

Z являє собою зв'язок, N або CR⁶, або Z являє собою NH, якщо Y являє собою C=O;

L¹ являє собою зв'язок або NR⁷;

L² являє собою зв'язок або алкілен;

R¹ являє собою H, ціано, галоген, CF₃, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкіламініл, C₃-C₈циклоалкіл, C₁-C₆алкеніл або C₃-C₈циклоалкеніл, гетероцикліл, гетероарил, арилокси, гетероарилокси або арил;

кожний з R^{2a}, R^{2b} і R^{2c} незалежно являє собою H, галоген, гідроксил, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆галогеналкіл, C₁-C₆алкокси, C₃-C₈циклоалкіл, гетероарил або арил;

у кожному випадку R^{3a} і R^{3b} незалежно являють собою H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, ціано, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкініл, гідроксилалкіл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл, ціаноалкіл, карбоксіалкіл, амінілкарбоніалкіл або амінілкарбоніл; або R^{3a} і R^{3b} з'єднуються з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця; або R^{3a} являє собою H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, ціано, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкініл, гідроксилалкіл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл, ціаноалкіл, карбоксіалкіл, амінілкарбоніалкіл або амінілкарбоніл, а R^{3b} з'єднується з R^{4b} з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця;

у кожному випадку R^{4a} і R^{4b} незалежно являють собою H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, ціано,

C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкініл, гідроксилалкіл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл, ціаноалкіл, карбоксіалкіл, амінілкарбоніалкіл або амінілкарбоніл; або R^{4a} і R^{4b} з'єднуються з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця; або R^{4a} являє собою H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, ціано, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкініл, гідроксилалкіл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл, ціаноалкіл, карбоксіалкіл, амінілкарбоніалкіл або амінілкарбоніл, а R^{4b} з'єднується з R^{3b} з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця;

у кожному випадку R⁵ незалежно являє собою H, C₁-C₆алкіл або зв'язок з L¹;

у кожному випадку R⁶ незалежно являє собою H, оксо, ціано, ціаноалкіл, аміно, амінілалкіл, амінілалкіламініл, амінілкарбоніл, амінілсульфоніл, -CO₂NR^aR^b, де кожний з R^a і R^b незалежно являє собою H або C₁-C₆алкіл, або R^a і R^b з'єднуються з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця; алкіламініл, галогеналкіламініл, гідроксилалкіламініл, амідінілалкіл, амідінілалкоксо, амідінілалкіламініл, гуанідінілалкіл, гуанідінілалкоксо, гуанідінілалкіламініл, C₁-C₆алкоксо, амінілалкоксо, алкілкарбоніламінілалкоксо, C₁-C₆алкіл, гетероцикліл, гетероциклілокси, гетероцикліламінокси, гетероцикліламініл, гетероцикліламінокси, гетероарил, гетероарилокси, гетероарилалкілокси, гетероарилалкілокси, гетероарилалкіламініл, арил, арилокси, ариламініл, арилалкіламініл, арилалкілокси або зв'язок з L¹;

R⁷ являє собою H або C₁-C₆алкіл;

кожний з m¹ і m² незалежно дорівнює 1, 2 або 3;

---- позначає одинарний або подвійний зв'язок, завдяки якому насичені всі валентності; і

Е являє собою електрофільний фрагмент, здатний утворювати ковалентний зв'язок із залишком цистеїну в положенні 12 G12C-мутантного білка KRAS, HRAS або NRAS,

де щонайменше один із W, X, Y або Z являє собою CR⁶, де R⁶ являє собою зв'язок з L¹, і

за умови, що якщо всі з R¹, R^{2a}, R^{2b} і R^{2c} незалежно вибрані з H і галогену, то як X, так і Z являють собою N, і щонайменше один із R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} або R^{4b} не являє собою H, і за умови, що щонайменше один із R^{2a}, R^{2b} або R^{2c} не являє собою H, якщо R¹ являє собою піридил.

В деяких інших варіантах здійснення сполуки (I)

А являє собою CR¹, CR^{2b}, NR⁷ або S;

В являє собою зв'язок, CR¹ або CR^{2c};

кожний з G¹ і G² незалежно являє собою N або CH;

кожний з W, X і Y незалежно являє собою N, NR⁵ або CR⁶;

Z являє собою зв'язок, N або CR^{6a} або Z являє собою NH, якщо Y являє собою C=O;

L¹ являє собою зв'язок або NR⁷;

L² являє собою зв'язок або алкілен;

R¹ являє собою гетероцикліл, гетероарил або арил;

кожний з R^{2a}, R^{2b} і R^{2c} незалежно являє собою H, галоген, гідроксил, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆галогеналкіл, C₁-C₆алкоксо, C₃-C₈циклоалкіл, гетероарил або арил;

у кожному випадку R^{3a} і R^{3b} незалежно являють собою H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, ціано, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкініл, гідроксилалкіл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл, ціаноалкіл, карбоксіалкіл, амінілкарбоніалкіл або амінілкарбоніл; або R^{3a} і R^{3b} з'єднуються з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця; або R^{3a} являє собою H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, ціано, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкініл, гідроксилалкіл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл, ціаноалкіл, карбоксіалкіл, амінілкарбоніалкіл або амінілкарбоніл, а R^{3b} з'єднується з R^{4b} з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця;

у кожному випадку R^{4a} і R^{4b} незалежно являють собою H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, ціано, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкініл, гідроксилалкіл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл, ціаноалкіл, карбоксіалкіл, амінілкарбоніалкіл або амінілкарбоніл; або R^{4a} і R^{4b} з'єднуються з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця; або R^{4a} являє собою H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, ціано, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкініл, гідроксилалкіл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл, ціаноалкіл, карбоксіалкіл, амінілкарбоніалкіл або амінілкарбоніл, а R^{4b} з'єднується з R^{3b} з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця;

у кожному випадку R⁵ незалежно являє собою H, C₁-C₆алкіл або зв'язок з L¹;

у кожному випадку R⁶ незалежно являє собою H, оксо, ціано, ціаноалкіл, аміно, амінілалкіл, амінілалкіламініл, амінілкарбоніл, амінілсульфоніл, -CO₂NR^aR^b, де кожний з R^a і R^b незалежно являє собою H або C₁-C₆алкіл, або R^a і R^b з'єднуються з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця; алкіламініл, галогеналкіламініл, гідроксилалкіламініл, амідінілалкіл, амідінілалкоксо, амідінілалкіламініл, гуанідінілалкіл, гуанідінілалкоксо, гуанідінілалкіламініл, C₁-C₆алкоксо, амінілалкоксо, алкіламінілалкоксо, алкілкарбоніламінілалкоксо, C₁-C₆алкіл, гетероцикліл, гетероциклілокси, гетероцикліламінокси, гетероцикліламініл, гетероцикліламінокси, гетероарил, гетероарилокси, гетероарилалкілокси, гетероарилалкілокси, гетероарилалкіламініл, арил, арилокси, ариламініл, арилалкіламініл, арилалкілокси або зв'язок

з L^1 ;

R^{6a} являє собою Н, алкіл або зв'язок з L^1 ;

R^7 являє собою Н або C_1 - C_6 алкіл;

кожний з m^1 і m^2 незалежно дорівнює 1, 2 або 3;

5 ----- позначає одинарний або подвійний зв'язок, завдяки якому насичені всі валентності; і

Е являє собою електрофільний фрагмент, здатний утворювати ковалентний зв'язок із залишком цистеїну в положенні 12 G12C-мутантного білка KRAS, HRAS або NRAS,

де щонайменше один із W, X, Y або Z являє собою CR^6 , де R^6 являє собою зв'язок з L^1 , або щонайменше один із W, X або Y являє собою NR^5 , де R^5 являє собою зв'язок з L^1 , і

10 за умови, що щонайменше один із R^{2a} , R^{2b} або R^{2c} не являє собою Н, якщо R^1 являє собою піридил.

В деяких з вищезгаданих варіантів здійснення R^1 являє собою арил. В інших варіантах здійснення R^1 являє собою гетероцикліл. У ще одних варіантах здійснення R^1 являє собою гетероарил, за умови, що щонайменше один із R^{2a} , R^{2b} або R^{2c} не являє собою Н, якщо R^1 являє собою піридил. В деяких інших варіантах здійснення C_1 - C_6 галогеналкіл являє собою CF_3 .

В деяких варіантах здійснення сполуки структури (I) зв'язок між W та X являє собою подвійний зв'язок. В інших варіантах здійснення зв'язок між Y і Z являє собою подвійний зв'язок. В декількох варіантах здійснення зв'язок між A і B являє собою подвійний зв'язок. У ще декількох варіантах здійснення кожний зв'язок між W та X, Y і Z та A і B являє собою подвійний зв'язок.

В деяких інших варіантах здійснення Z являє собою зв'язок, N або CR^6 . В деяких варіантах здійснення Z являє собою зв'язок, N або CR^{6a} , де R^{6a} являє собою Н, алкіл або зв'язок з L^1 . В інших варіантах здійснення Z являє собою NH, якщо Y являє собою $C=O$.

У ще декількох варіантах здійснення вищезгаданої сполуки структури (I)

25 А являє собою CR^1 , CR^{2b} , NR^7 або S;

В являє собою зв'язок, CR^1 або CR^{2c} ;

кожний з G^1 і G^2 незалежно являє собою Н або CH;

кожний з W, X і Y незалежно являє собою N, NR^5 або CR^6 ;

Z являє собою зв'язок, N або CR^6 ;

30 L^1 являє собою зв'язок або NR^7 ;

L^2 являє собою зв'язок або алкілен;

R^1 являє собою Н, ціано, галоген, гетероцикліл, гетероарил, арилокси або арил;

кожний з R^{2a} , R^{2b} і R^{2c} незалежно являє собою Н, галоген, гідроксил, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл C_3 - C_8 циклоалкіл або арил;

35 у кожному випадку R^{3a} і R^{3b} незалежно являють собою Н, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, ціано, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 алкініл, гідроксилалкіл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл, ціаноалкіл, карбоксіалкіл, амінілкарбоніалкіл або амінілкарбоніл; або R^{3a} і R^{3b} з'єднуються з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця; або R^{3a} являє собою Н, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, ціано, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 алкініл, гідроксилалкіл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл, ціаноалкіл, карбоксіалкіл, амінілкарбоніалкіл або амінілкарбоніл, а R^{3b} з'єднується з R^{4b} з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця;

у кожному випадку R^{4a} і R^{4b} незалежно являють собою Н, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, ціано, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 алкініл, гідроксилалкіл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл, ціаноалкіл, карбоксіалкіл, амінілкарбоніалкіл або амінілкарбоніл; або R^{4a} і R^{4b} з'єднуються з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця; або R^{4a} являє собою Н, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, ціано, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 алкініл, гідроксилалкіл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл, ціаноалкіл, карбоксіалкіл, амінілкарбоніалкіл або амінілкарбоніл, а R^{4b} з'єднується з R^{3b} з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця;

кожний з R^5 і R^7 незалежно являє собою Н або C_1 - C_6 алкіл;

50 у кожному випадку R^6 незалежно являє собою Н, оксо, ціано, ціаноалкіл, аміно, амінілкарбоніл, алкіламініл, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкіл або зв'язок з L^1 ;

кожний з m^1 і m^2 незалежно дорівнює 1, 2 або 3;

----- позначає одинарний або подвійний зв'язок, завдяки чому насичені всі валентності; і

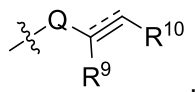
Е являє собою електрофільний фрагмент, здатний утворювати ковалентний зв'язок із залишком цистеїну в положенні 12 G12C-мутантного білка KRAS, HRAS або NRAS,

де щонайменше один із W, X, Y або Z являє собою CR^6 , де R^6 являє собою зв'язок з L^1 , і

за умови, що якщо всі з R^1 , R^{2a} , R^{2b} і R^{2c} незалежно вибрані з Н і галогену, то як X, так і Z являють собою Н, і щонайменше один із R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} або R^{4b} не являє собою Н, і за умови, що щонайменше один із R^{2a} , R^{2b} або R^{2c} не являє собою Н, якщо R^1 являє собою піридил.

60 В деяких інших варіантах здійснення вищезгаданої сполуки структури (I)

- А являє собою CR^{2b} , NR^7 або S ;
 В являє собою зв'язок або CR^{2c} ;
 кожний з G^1 і G^2 незалежно являє собою N або CH;
 кожний з W, X і Y незалежно являє собою N, NR^5 або CR^6 ;
 5 Z являє собою зв'язок, N або CR^6 ;
 L^1 являє собою зв'язок або NR^7 ;
 L^2 являє собою зв'язок або алкілен;
 R^1 являє собою ціано, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 алкіламініл, C_3 - C_8 циклоалкіл, C_1 - C_6 алкеніл або C_3 - C_8 циклоалкеніл, гетероцикліл або арил;
 10 кожний з R^{2a} , R^{2b} і R^{2c} незалежно являє собою H, галоген, C_1 - C_6 алкіл або C_3 - C_8 циклоалкіл;
 у кожному випадку R^{3a} і R^{3b} незалежно являють собою H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, ціано, гідроксилалкіл, амінілалкіл, ціаноалкіл, карбоксилалкіл або амінілкарбоніл; або R^{3a} і R^{3b} з'єднуються з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця; або R^{3a} являє собою H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, ціано, гідроксилалкіл, амінілалкіл, ціаноалкіл, карбоксилалкіл або
 15 амінілкарбоніл, а R^{3b} з'єднується з R^{3b} з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця;
 у кожному випадку R^{4a} і R^{4b} незалежно являють собою H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, ціано, гідроксилалкіл, амінілалкіл, ціаноалкіл, карбоксилалкіл або амінілкарбоніл; або R^{4a} і R^{4b} з'єднуються з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця; або R^{4a} являє собою H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, ціано, гідроксилалкіл, амінілалкіл, ціаноалкіл, карбоксилалкіл або
 20 амінілкарбоніл, а R^{4b} з'єднується з R^{3b} з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця;
 кожний з R^5 і R^7 незалежно являє собою H або C_1 - C_6 алкіл;
 у кожному випадку R^6 незалежно являє собою H, ціано, аміно, алкіламініл, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкіл або зв'язок з L^1 ;
 25 кожний з m^1 і m^2 незалежно дорівнює 1, 2 або 3;
 ---- позначає одинарний або подвійний зв'язок, завдяки якому насичені всі валентності; і
 Е являє собою електрофільний фрагмент, здатний утворювати ковалентний зв'язок із залишком цистеїну в положенні 12 G12C-мутантного білка KRAS, HRAS або NRAS,
 30 де щонайменше один із W, X або Y являє собою CR^6 , де R^6 являє собою зв'язок з L^1 .
 У ще інших варіантах здійснення вищезгаданої сполуки структури (I) R^1 являє собою H, ціано, галоген, гетероцикліл, гетероарил, арилокси або арил.
 Структура Е конкретно не обмежена, за умови, що вона здатна утворювати ковалентний зв'язок з нуклеофілом, таким як залишок цистеїну в положенні 12 G12C-мутантного білка KRAS, HRAS або NRAS. Відповідно, переважними є фрагменти, здатні реагувати (наприклад, шляхом утворення ковалентного зв'язку) з нуклеофілом. У визначених варіантах здійснення Е здатний реагувати подібним до спряженого приєднання (наприклад, 1,4-спряжене приєднання) з реагуючим відповідним чином нуклеофілом. В деяких варіантах здійснення Е містить спряжені пі-зв'язки, так що делокалізація електронів призводить щонайменше до одного атома
 40 (наприклад, атома вуглецю), що характеризується позитивним зарядом, частково позитивним зарядом або поляризованим зв'язком. В інших варіантах здійснення Е містить один або більше зв'язків, де електронегативність двох атомів, що утворюють зв'язок, достатньо відрізняється, так що частковий позитивний заряд (наприклад, через поляризацію зв'язку) розташовується на одному з атомів, наприклад, на атомі вуглецю. Фрагменти Е, що містять зв'язки вуглець-галоген, зв'язки вуглець-кисень або вуглецеві зв'язки з різними групами, що відходять, відомими в даній галузі, являють собою приклади таких фрагментів Е.
 45 У визначених варіантах здійснення вищезгаданого Е характеризується наступною структурою:



- 50 де
 --- позначає подвійний або потрійний зв'язок;
 Q являє собою -C(=O)-, -C(=NR⁸)-, -NR⁸C(=O)-, -S(=O)₂- або -NR⁸S(=O)₂-;
 R^8 являє собою H, C_1 - C_6 алкіл або гідроксилалкіл;
 R^9 являє собою H, -OH, -CN або C_1 - C_6 алкіл; і
 55 якщо --- являє собою подвійний зв'язок, тоді кожний з R^9 і R^{10} незалежно являє собою H, ціано, карбоксил, C_1 - C_6 алкіл, алкоксикарбоніл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл або гідроксилалкіл, або R^9 і R^{10} з'єднуються з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця;
 якщо --- являє собою потрійний зв'язок, тоді R^9 відсутній, а R^{10} являє собою H, C_1 - C_6 алкіл,

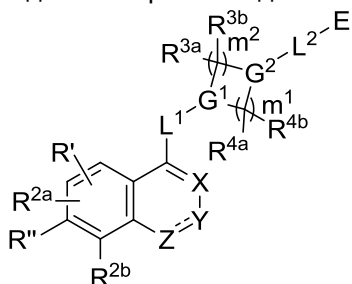
амінілалкіл, алкіламінілалкіл або гідроксилалкіл.

У визначених варіантах здійснення якщо \equiv являє собою подвійний зв'язок, тоді кожний з R^9 і R^{10} незалежно являє собою H, ціано, C_1 - C_6 алкіл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл або гідроксилалкіл, або R^9 і R^{10} з'єднуються з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця.

В деяких з вищезгаданих варіантів здійснення Q являє собою $-C(=O)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ або $-NR^8S(=O)_2-$.

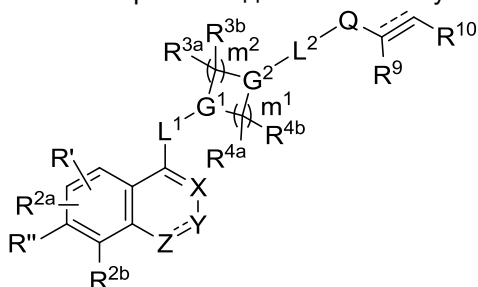
В деяких інших з вищезгаданих варіантів здійснення Q являє собою $-C(=NR^8)-$, де R^8 являє собою H, $-OH$, $-CN$ або C_1 - C_6 алкіл. Наприклад, в деяких варіантах здійснення R^8 являє собою H. В інших варіантах здійснення R^8 являє собою $-CN$. В інших варіантах здійснення R^8 являє собою $-OH$.

В деяких варіантах здійснення сполуки характеризуються наступною структурою (I'):



(I'),

де R' являє собою R^1 , а R'' являє собою R^{2c} , або R' являє собою H, а R'' являє собою R^1 . В інших варіантах здійснення сполука характеризується наступною структурою (I'a):



(I'a),

де

\equiv позначає подвійний або потрійний зв'язок;

Q являє собою $-C(=O)-$, $-C(=NR^8)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ або $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 являє собою H, C_1 - C_6 алкіл або гідроксилалкіл;

R^8 являє собою H, $-OH$, $-CN$ або C_1 - C_6 алкіл;

якщо \equiv являє собою подвійний зв'язок, тоді кожний з R^9 і R^{10} незалежно являє собою H, ціано, карбоксил, C_1 - C_6 алкіл, алкоксикарбоніл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл, гетероарил або гідроксилалкіл, або R^9 і R^{10} з'єднуються з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця;

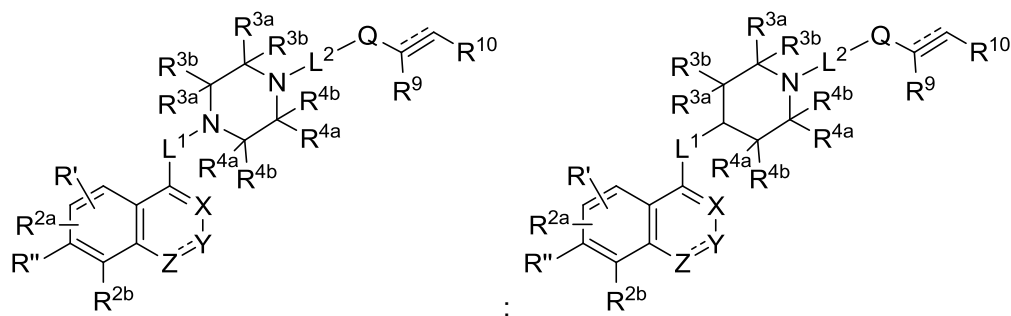
якщо \equiv являє собою потрійний зв'язок, тоді R^9 відсутній, а R^{10} являє собою H, C_1 - C_6 алкіл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл або гідроксилалкіл; і

R' являє собою R^1 , а R'' являє собою R^{2c} , або R' являє собою H, а R'' являє собою R^1 .

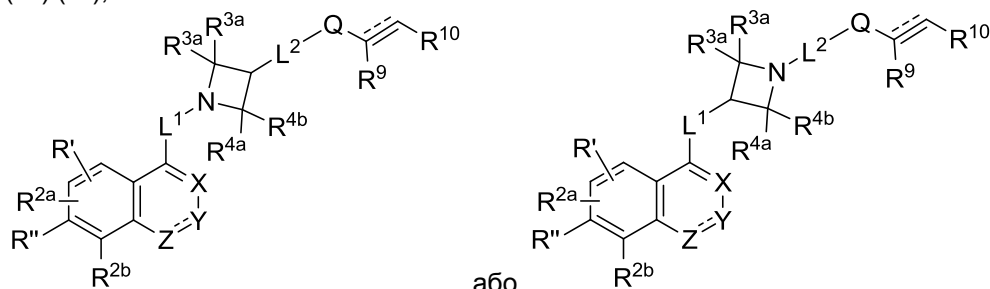
В деяких з вищезгаданих варіантів здійснення сполуки (I'a) Q являє собою $-C(=O)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ або $-NR^8S(=O)_2-$.

В деяких інших з вищезгаданих варіантів здійснення сполуки (I'a) Q являє собою $-C(=NR^8)-$, де R^8 являє собою H, $-OH$, $-CN$ або C_1 - C_6 алкіл. Наприклад, в деяких варіантах здійснення R^8 являє собою H. В інших варіантах здійснення R^8 являє собою $-CN$. В інших варіантах здійснення R^8 являє собою $-OH$.

У ще декількох варіантах здійснення вищезгаданих сполук сполука характеризується однією з наступних структур (I'b), (I'c), (I'd) або (I'e):

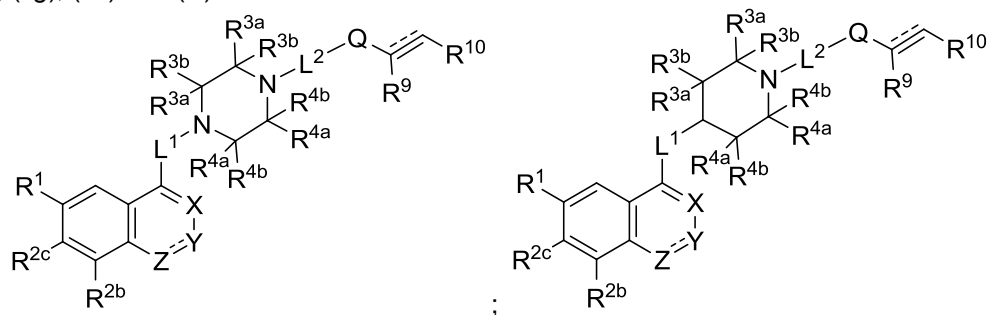


(I'b) (I'c);

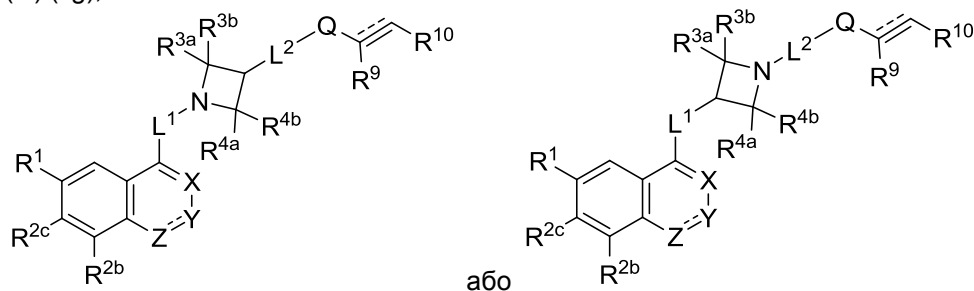


(I'd) (I'e).

- 5 У ще декількох варіантах здійснення сполука характеризується однією з наступних структур (I'f), (I'g), (I'h) або (I'i):



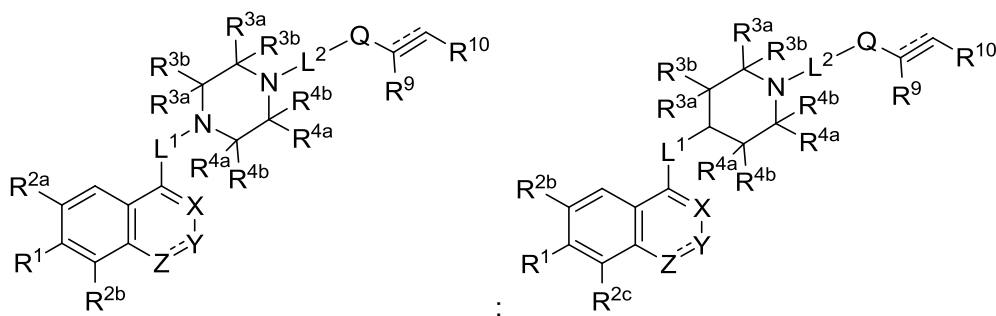
(I'f) (I'g);



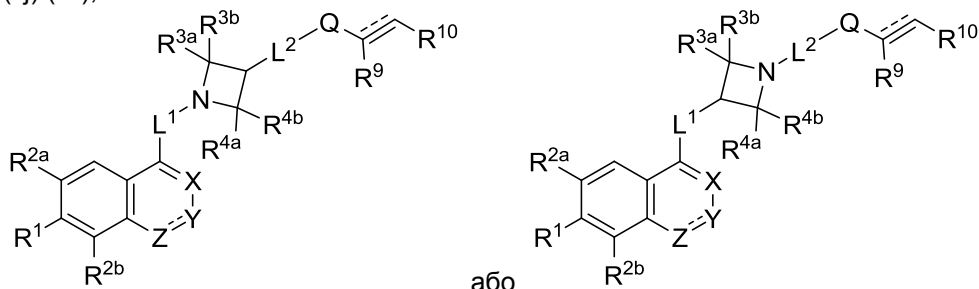
(I'h) (I'i).

В деяких варіантах здійснення сполук структур (I'f), (I'g), (I'h) або (I'i) R¹ являє собою арил, а R^{2c} і R^{2b} незалежно вибрані з H і галогену, наприклад, в деяких додаткових варіантах здійснення R¹ являє собою арил, а R^{2c} і R^{2b} незалежно вибрані з галогену.

В різних варіантах здійснення сполука характеризується однією з наступних структур (I'j), (I'k), (I'l) або (I'm):



(I'j) (I'k);

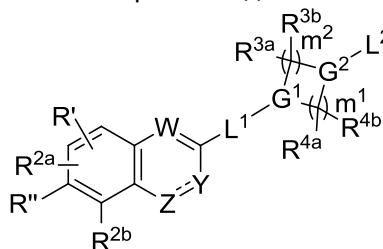


або

(I'l) (I'm).

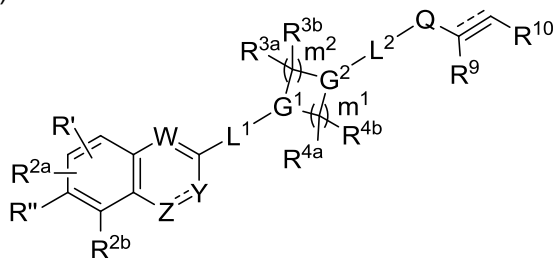
- 5 У деяких варіантах здійснення сполук структур (I'j), (I'k), (I'l) або (I'm) R^1 являє собою арил, а R^{2a} і R^{2b} незалежно вибрані з H і галогену, наприклад, в деяких додаткових варіантах здійснення R^1 являє собою арил, а R^{2a} і R^{2b} незалежно вибрані з галогену.

В інших варіантах здійснення сполука характеризується наступною структурою (I''):



10 (I''),

де R' являє собою R^1 , а R'' являє собою R^{2c} , або R' являє собою H, а R'' являє собою R^1 . Наприклад, в деяких варіантах здійснення сполука характеризується наступною структурою (I''a):



15 (I''a),

де

\equiv позначає подвійний або потрійний зв'язок;

Q являє собою $-C(=O)-$, $-C(=NR^8)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ або $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 являє собою H, C_1 - C_6 алкіл або гідроксилалкіл;

20 $R^{8'}$ являє собою H, -OH, -CN або C_1 - C_6 алкіл;

якщо \equiv являє собою подвійний зв'язок, тоді кожний з R^9 і R^{10} незалежно являє собою H, ціано, карбоксил, C_1 - C_6 алкіл, алкоксикарбоніл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл, гетероарил або гідроксилалкіл, або R^9 і R^{10} з'єднуються з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця;

25 якщо \equiv являє собою потрійний зв'язок, тоді R^9 відсутній, а R^{10} являє собою H, C_1 - C_6 алкіл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл або гідроксилалкіл; і

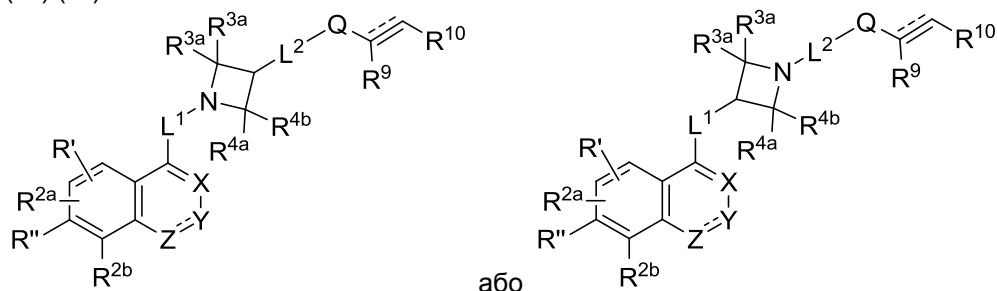
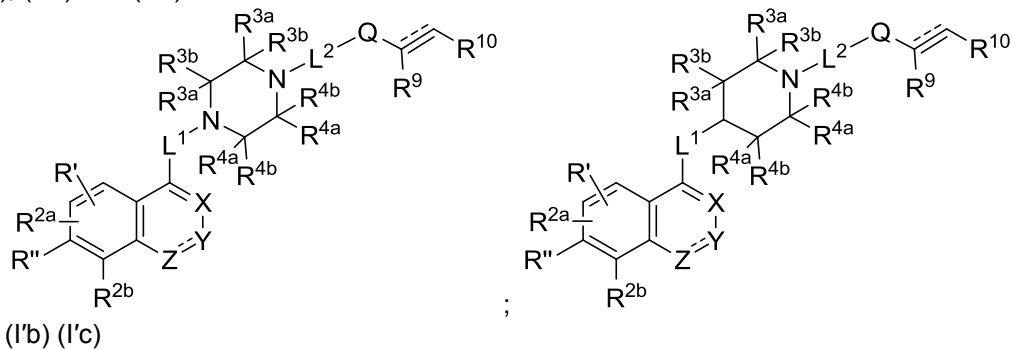
R' являє собою R^1 , а R'' являє собою R^{2c} , або R' являє собою H, а R'' являє собою R^1 .

В деяких з вищезгаданих варіантів здійснення сполуки (I''a) Q являє собою $-C(=O)-$, $-$

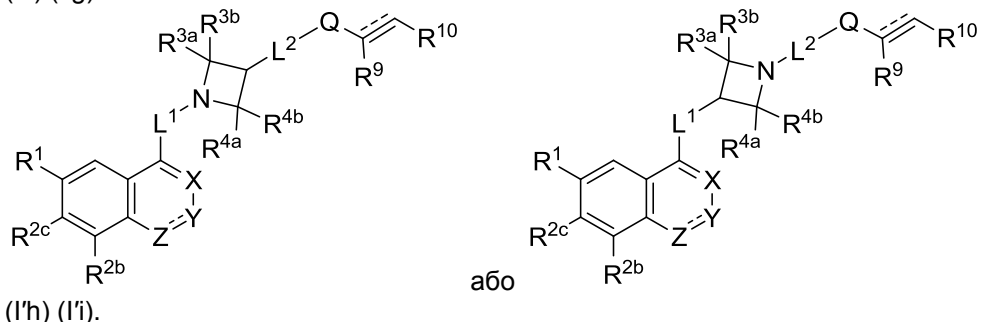
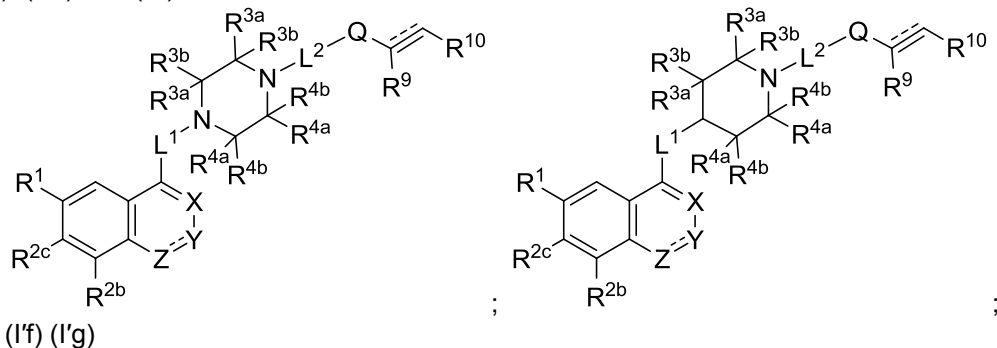
$\text{NR}^8\text{C(=O)-}$, $-\text{S(=O)}_2-$ або $-\text{NR}^8\text{S(=O)}_2-$.

В деяких інших з вищезгаданих варіантів здійснення сполуки (I''a) Q являє собою $-\text{C(=NR}^8)-$, де R^8 являє собою H, -OH, -CN або $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл. Наприклад, в деяких варіантах здійснення R^8 являє собою H. В інших варіантах здійснення R^8 являє собою -CN. В інших варіантах здійснення R^8 являє собою -OH.

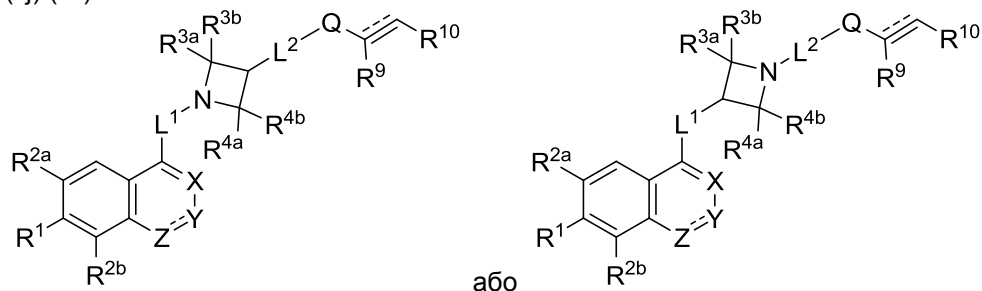
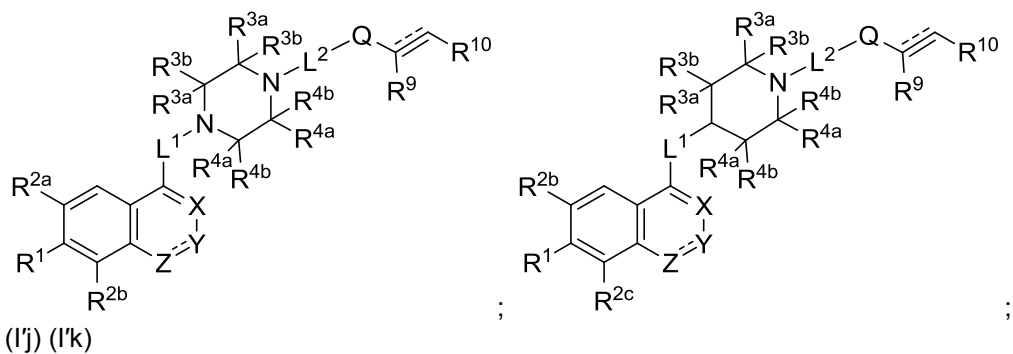
В інших варіантах здійснення сполука характеризується однією з наступних структур (I''b), (I''c), (I''d) або (I''e):



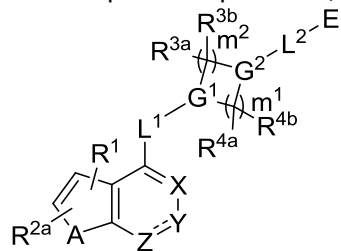
В інших варіантах здійснення сполука характеризується однією з наступних структур (I''f), (I''g), (I''h) або (I''i):



В деяких різних варіантах здійснення сполука характеризується однією з наступних структур (I''j), (I''k), (I''l) або (I''m):



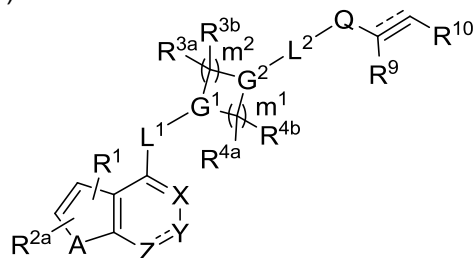
5 В інших різних варіантах здійснення сполука характеризується наступною структурою (I'''):



де А являє собою NH або S.

Наприклад, в деяких варіантах здійснення сполука характеризується наступною структурою

10 (I'''a):



де

\equiv позначає подвійний або потрійний зв'язок;

15 Q являє собою $-C(=O)-$, $-C(=NR^8)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ або $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 являє собою H, C_1-C_6 алкіл або гідроксилалкіл;

R^8 являє собою H, -OH, -CN або C_1-C_6 алкіл; і

якщо \equiv являє собою подвійний зв'язок, тоді кожний з R^9 і R^{10} незалежно являє собою H, ціано, карбоксил, C_1-C_6 алкіл, алкоксикарбоніл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл, гетероарил або гідроксилалкіл, або R^9 і R^{10} з'єднуються з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця;

якщо \equiv являє собою потрійний зв'язок, тоді R^9 відсутній, а R^{10} являє собою H, C_1-C_6 алкіл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл або гідроксилалкіл; і

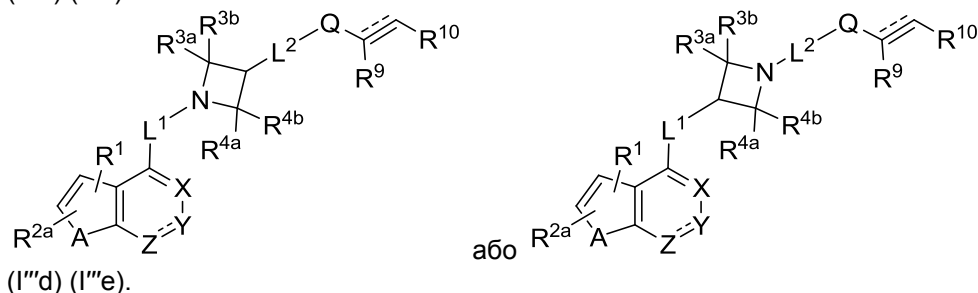
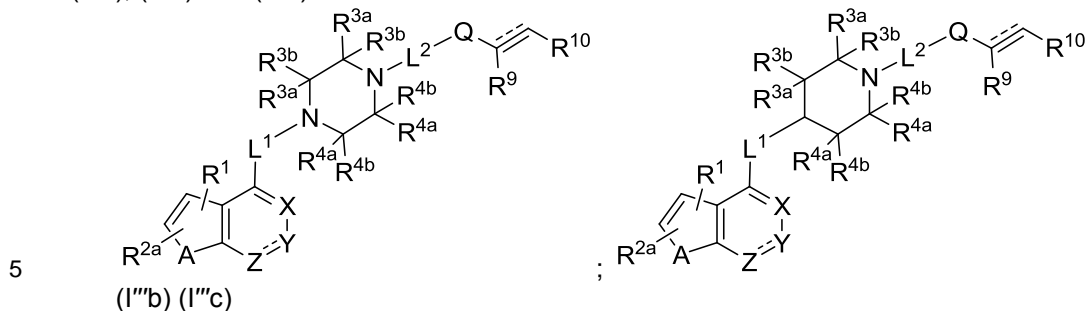
А являє собою NH або S.

25 В деяких з вищезгаданих варіантів здійснення сполуки (I'''a) Q являє собою $-C(=O)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ або $-NR^8S(=O)_2-$.

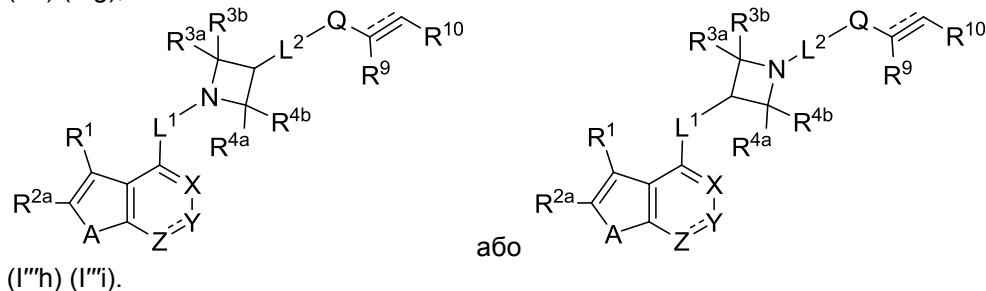
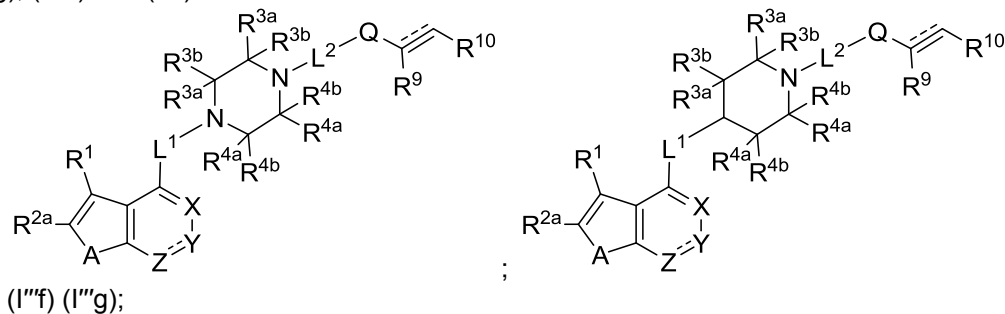
В деяких інших з вищезгаданих варіантів здійснення сполуки (I'''a) Q являє собою $-C(=NR^8)-$, де R^8 являє собою H, -OH, -CN або C_1-C_6 алкіл. Наприклад, в деяких варіантах здійснення R^8

являє собою Н. В інших варіантах здійснення $R^{8'}$ являє собою $-\text{CN}$. В інших варіантах здійснення $R^{8'}$ являє собою $-\text{OH}$.

В інших варіантах здійснення сполука характеризується однією з наступних структур (I''b), (I''c), (I''d) або (I''e):



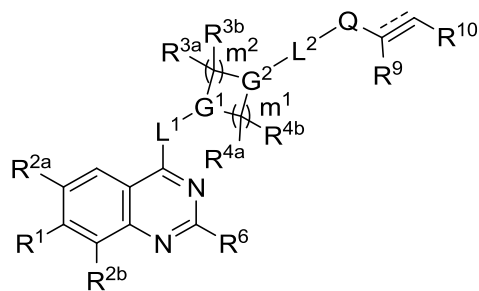
10 В інших варіантах здійснення сполука характеризується однією з наступних структур (I''f), (I''g), (I''h) або (I''i):



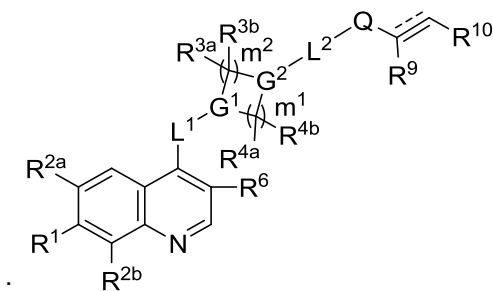
15 У визначених варіантах здійснення будь-якого з вищезгаданих щонайменше один із G^1 або G^2 являє собою N. В інших варіантах здійснення щонайменше один із W, X або Y являє собою N або NR^5 . В інших варіантах здійснення щонайменше один із W, X або Y являє собою N, і щонайменше один із W, X або Y являє собою CR^6 . Наприклад, в деяких варіантах здійснення два з W, X та Y являють собою N, і один із W, X та Y являє собою CR^6 .

20 В деяких варіантах здійснення щонайменше один із W, X або Y являє собою N або NR^5 , де R^5 являє собою зв'язок з L^1 . В деяких інших варіантах здійснення щонайменше один із W, X або Y являє собою N або CR^6 , де R^6 являє собою зв'язок з L^1 .

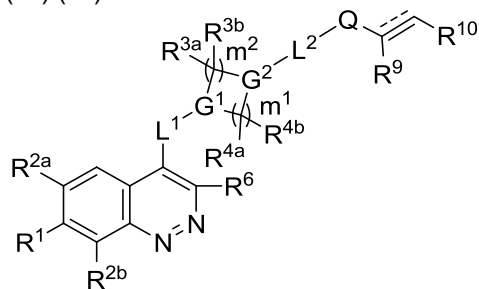
Наприклад, в деяких різних варіантах здійснення сполука характеризується однією з наступних структур:



(I'n) (I'o)



або



(I'p),

де

\equiv позначає подвійний або потрійний зв'язок;

Q являє собою $-C(=O)-$, $-C(=NR^8)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ або $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 являє собою H, C_1-C_6 алкіл або гідроксилалкіл;

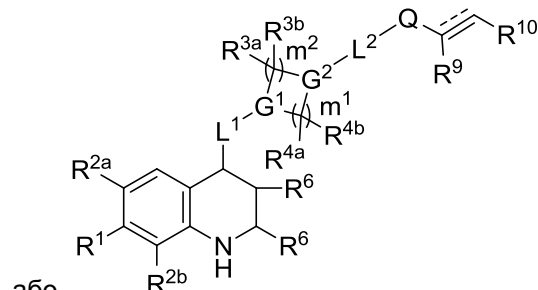
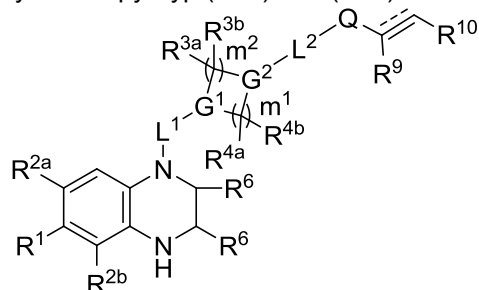
R^8 являє собою H, -OH, -CN або C_1-C_6 алкіл;

якщо \equiv являє собою подвійний зв'язок, тоді кожний з R^9 і R^{10} незалежно являє собою H, ціано, карбоксил, C_1-C_6 алкіл, алкоксикарбоніл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл, гетероарил або гідроксилалкіл, або R^9 і R^{10} з'єднуються з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця; і

якщо \equiv являє собою потрійний зв'язок, тоді R^9 відсутній, а R^{10} являє собою H, C_1-C_6 алкіл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл або гідроксилалкіл.

В деяких варіантах здійснення сполук структур (I'n), (I'o) або (I'p) R^1 являє собою арил або гетероарил, а R^{2a} і R^{2b} незалежно вибрані з H і галогену, наприклад, в деяких додаткових варіантах здійснення R^1 являє собою арил або гетероарил, а R^{2a} і R^{2b} незалежно вибрані з галогену, наприклад, хлору і фтору. В деяких варіантах здійснення R^1 являє собою арил або гетероарил, R^{2a} являє собою хлор, а R^{2b} являє собою фтор. В інших варіантах здійснення R^1 являє собою арил або гетероарил, один із R^{2a} або R^{2b} являє собою галоген, наприклад, хлор або фтор, і другий з R^{2a} або R^{2b} являє собою H. В інших варіантах здійснення вищезгаданого R^6 являє собою H, ціано, ціаноалкіл, аміно або C_1-C_6 алкіл.

В інших різних варіантах здійснення зв'язки як між W та X, так між Y та Z являють собою одинарні зв'язки. Наприклад, в деяких варіантах здійснення сполука характеризується однією з наступних структур (I''''a) або (I''''b):



або

(I''''a) (I''''b),

де

\equiv позначає подвійний або потрійний зв'язок;

Q являє собою $-C(=O)-$, $-C(=NR^8)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ або $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 являє собою H, C_1-C_6 алкіл або гідроксилалкіл;

R^8 являє собою H, -OH, -CN або C_1-C_6 алкіл;

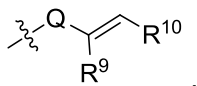
якщо \equiv являє собою подвійний зв'язок, тоді кожний з R^9 і R^{10} незалежно являє собою H,

ціано, карбоксил, C_1 - C_6 алкіл, алкоксикарбоніл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл, гетероарил або гідроксилалкіл, або R^9 і R^{10} з'єднуються з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця; і

якщо \equiv являє собою потрійний зв'язок, тоді R^9 відсутній, а R^{10} являє собою H , C_1 - C_6 алкіл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл або гідроксилалкіл.

В деяких варіантах здійснення сполук структур (I''''a) або (I''''b) R^1 являє собою арил або гетероарил, а R^{2a} і R^{2b} незалежно вибрані з H і галогену, наприклад, в деяких додаткових варіантах здійснення R^1 являє собою арил або гетероарил, а R^{2a} і R^{2b} незалежно вибрані з галогену, наприклад, хлору і фтору. В деяких варіантах здійснення R^1 являє собою арил або гетероарил, R^{2a} являє собою хлор, а R^{2b} являє собою фтор. В інших варіантах здійснення R^1 являє собою арил або гетероарил, один із R^{2a} або R^{2b} являє собою галоген, наприклад, хлор або фтор, і другий з R^{2a} або R^{2b} являє собою H . В інших варіантах здійснення вищезгаданого R^6 являє собою H , ціано, ціаноалкіл, аміно або C_1 - C_6 алкіл.

У ще декількох з будь-яких вищезгаданих варіантів здійснення Е характеризується наступною структурою:



де

Q являє собою $-C(=O)-$, $-C(=NR^8)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ або $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 являє собою H , C_1 - C_6 алкіл або гідроксилалкіл;

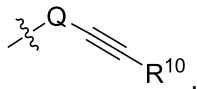
R^8 являє собою H , $-OH$, $-CN$ або C_1 - C_6 алкіл; і

кожний з R^9 і R^{10} незалежно являє собою H , ціано, C_1 - C_6 алкіл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл або гідроксилалкіл, або R^9 і R^{10} з'єднуються з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця.

В деяких з вищезгаданих варіантів здійснення Q являє собою $-C(=O)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ або $-NR^8S(=O)_2-$.

В деяких інших з вищезгаданих варіантів здійснення Q являє собою $-C(=NR^8)-$, де R^8 являє собою H , $-OH$, $-CN$ або C_1 - C_6 алкіл. Наприклад, в деяких варіантах здійснення R^8 являє собою H . В інших варіантах здійснення R^8 являє собою $-CN$. В інших варіантах здійснення R^8 являє собою $-OH$.

У ще декількох з будь-яких вищезгаданих варіантів здійснення Е характеризується наступною формулою:



де

Q являє собою $-C(=O)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ або $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 являє собою H , C_1 - C_6 алкіл або гідроксилалкіл; і

R^{10} являє собою H , C_1 - C_6 алкіл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл або гідроксилалкіл.

В деяких варіантах здійснення якої-небудь зі сполук, описаних в даному документі, C_1 - C_6 галогеналкіл являє собою CF_3 (наприклад, якщо один або більше з R^{2a} , R^{2b} або R^{2c} являють собою C_1 - C_6 галогеналкіл).

В деяких варіантах здійснення m^1 дорівнює 1. В інших варіантах здійснення m^1 дорівнює 2. У ще декількох варіантах здійснення m^1 дорівнює 3. В різних варіантах здійснення m^2 дорівнює 1. В деяких інших варіантах здійснення m^2 дорівнює 2. У ще декількох інших варіантах здійснення m^2 дорівнює 3.

В деяких інших конкретних варіантах здійснення будь-якої з вищезгаданих сполук m^1 дорівнює 1, а m^2 дорівнює 1. В інших варіантах здійснення m^1 дорівнює 1, а m^2 дорівнює 2. У ще одних варіантах здійснення m^1 дорівнює 2, а m^2 дорівнює 2. В декількох варіантах здійснення m^1 дорівнює 1, а m^2 дорівнює 3.

В будь-якому з вищезгаданих варіантів здійснення кожний з G^1 і G^2 незалежно вибраний з N і CH . В деяких варіантах здійснення щонайменше один із G^1 або G^2 являє собою N . В деяких варіантах здійснення кожний з G^1 і G^2 являє собою N . В деяких варіантах здійснення кожний з G^1 і G^2 являє собою N , а кожний з m^1 і m^2 дорівнює 2. В деяких інших варіантах здійснення щонайменше один із G^1 або G^2 являє собою CH . В інших варіантах здійснення кожний з G^1 і G^2 являє собою CH .

Без обмеження будь-якою теорією автори даного винаходу вважають, що правильний вибір R^1 -замісника може відігравати роль в інгібувальній активності сполуки (наприклад, відносно G12C KRAS, HRAS або NRAS). В деяких варіантах здійснення R^1 являє собою арил або

гетероцикліл (наприклад, гетероарил або аліфатичний гетероцикліл), кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше замісниками. В деяких варіантах здійснення R¹ здатний оборотно взаємодіяти з G12C-мутантним білком KRAS, HRAS або NRAS. В деяких варіантах здійснення R¹ має високу спорідненість до KRAS, HRAS або NRAS і є високоспецифічним щодо G12C KRAS, HRAS або NRAS. В деяких варіантах здійснення R¹ здатний вступати в гідрофобну взаємодію з G12C KRAS, HRAS або NRAS. В деяких варіантах здійснення R¹ здатний утворювати водневі зв'язки з різними залишками білка G12C KRAS, HRAS або NRAS.

В інших з вищезазначених варіантів здійснення R¹ являє собою гетероцикліл, гетероарил або арил.

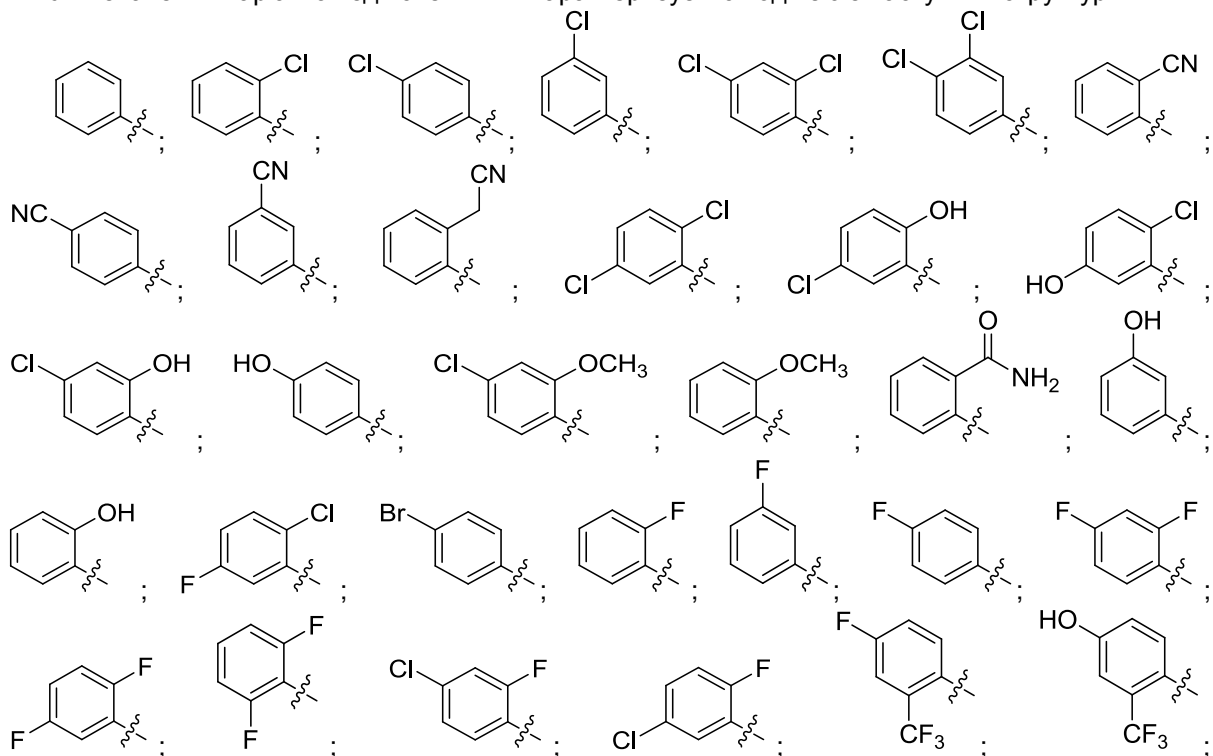
У визначених варіантах здійснення будь-якого з вищезгаданого R¹ являє собою арил. Наприклад, в деяких варіантах здійснення R¹ являє собою феніл. В інших варіантах здійснення R¹ являє собою нафтил. В деяких з даних варіантів здійснення R¹ являє собою незаміщений арил, наприклад, незаміщений феніл або незаміщений нафтил. В інших варіантах здійснення R¹ заміщений одним або більше замісниками. В деяких з даних варіантів здійснення замісники вибрані з галогену, ціано, гідроксилу, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆алкокси і C₃-C₈циклоалкілу. В інших більш конкретних варіантах здійснення замісники вибрані з фтору, хлору, бром, гідроксилу, метокси і циклопропілу.

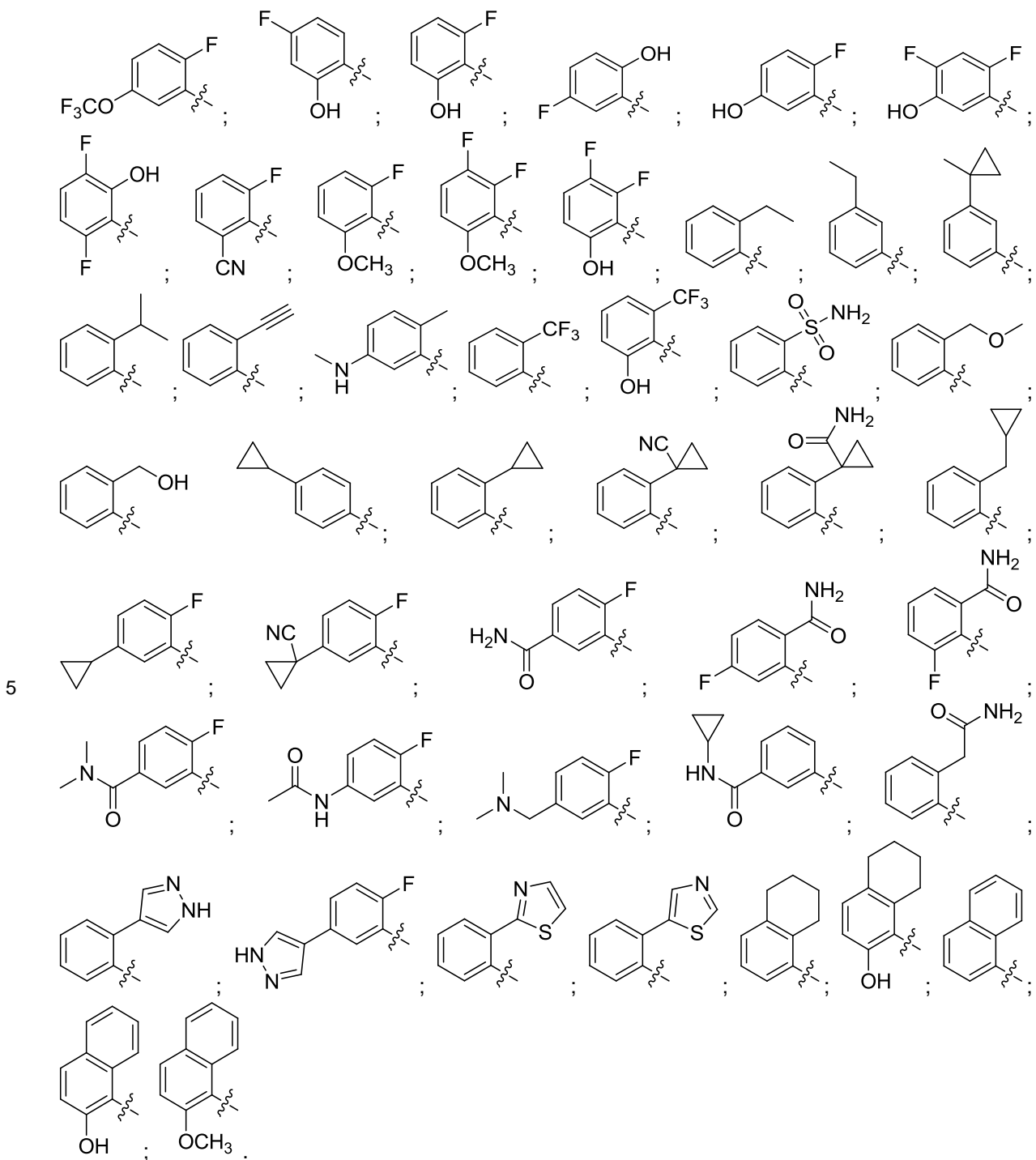
В інших варіантах здійснення R¹-замісники вибрані з галогену, ціано, ціаноC₁-C₆алкілу, ціаноC₃-C₈циклоалкілу, гідроксилу, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆алкілциклоалкілу, C₂-C₆алкінілу, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, C₁-C₆алкіламінілу, C₁-C₆алкілкарбоніламінілу, C₁-C₆гідроксилалкілу, C₁-C₆галогеналкілу, C₁-C₆алкоксіалкілу, амінілсульфону, амінілкарбонілу, амінілкарбонілC₁-C₆алкілу, амінілкарбонілC₃-C₈циклоалкілу, C₁-C₆алкіламінілкарбонілу, C₃-C₈циклоалкіламінілкарбонілу, C₃-C₈циклоалкілалкілу і C₃-C₈циклоалкілу, конденсованого C₃-C₈циклоалкілу і гетероарилу.

У ще одних варіантах здійснення R¹-замісники вибрані з фтору, хлору, бром, ціано, гідроксилу, гідроксилметилу, метокси, метоксиметилу, етилу, ізопропілу, трифторметилу, амінілкарбонілу й циклопропілу.

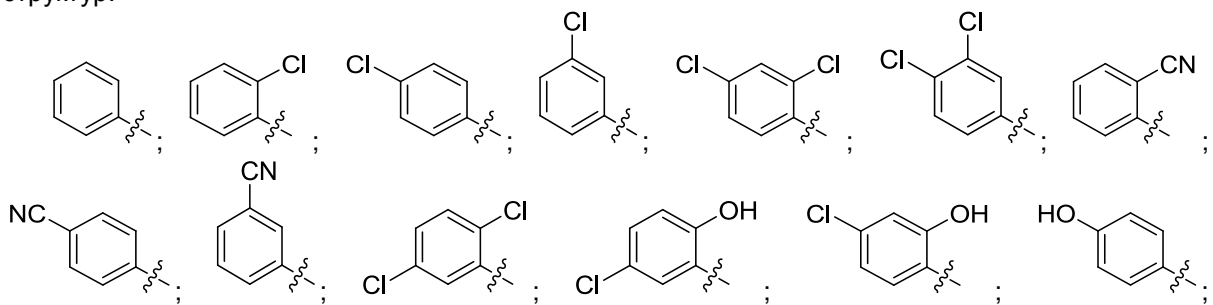
У ще декількох варіантах здійснення R¹-замісники вибрані з фтору, хлору, бром, ціано, гідроксилу, гідроксилметилу, метокси, метоксиметилу, метилу, етилу, ізопропілу, дифторметилу, трифторметилу, амінілкарбонілу і циклопропілу.

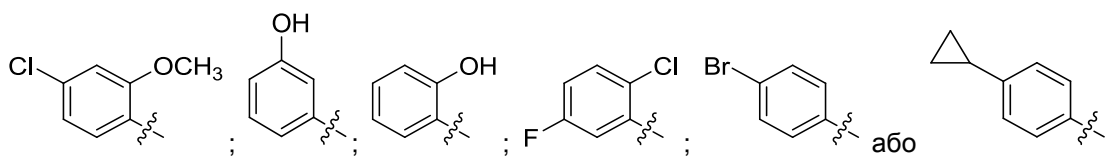
У визначених варіантах здійснення R¹ характеризується однією з наступних структур:



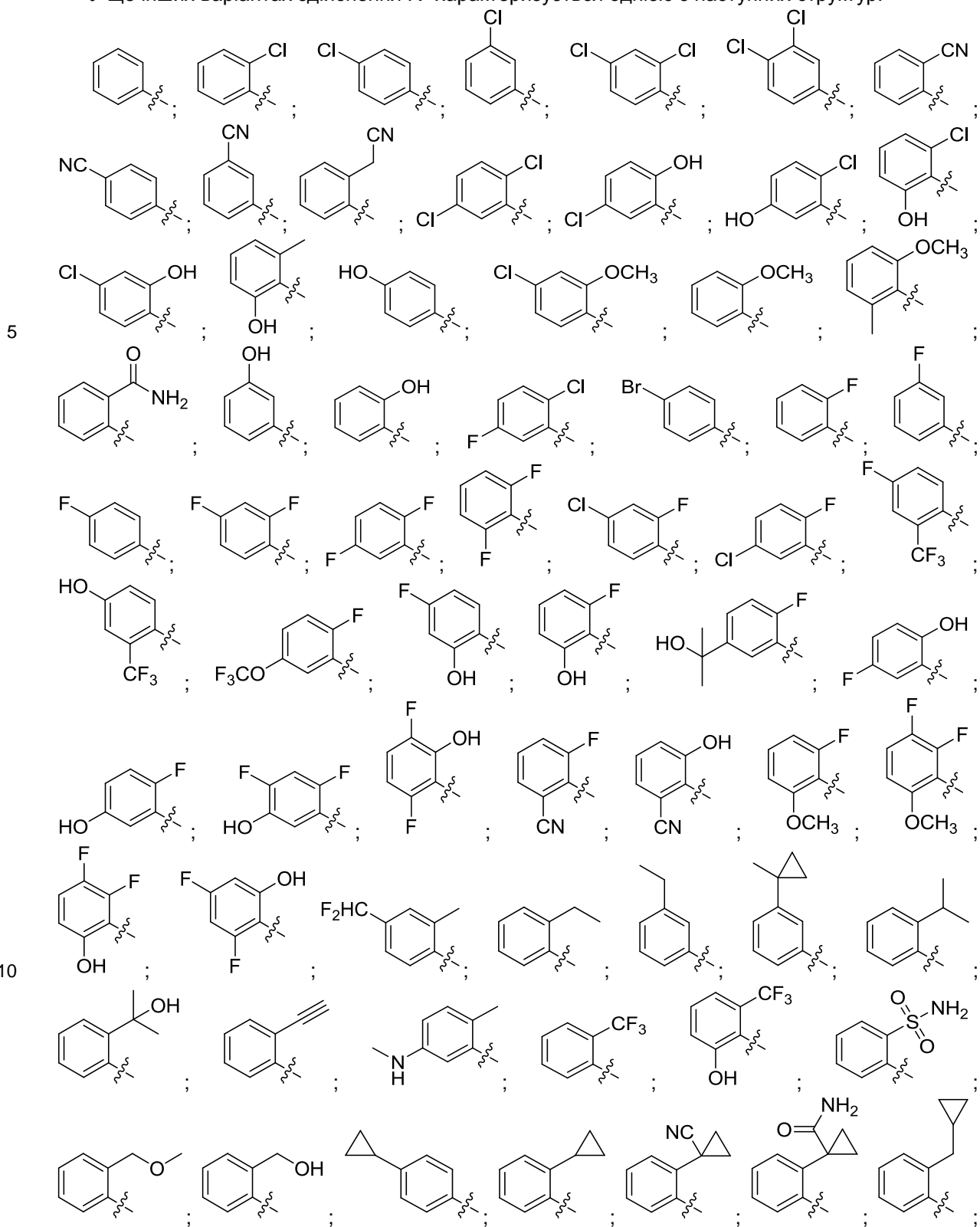


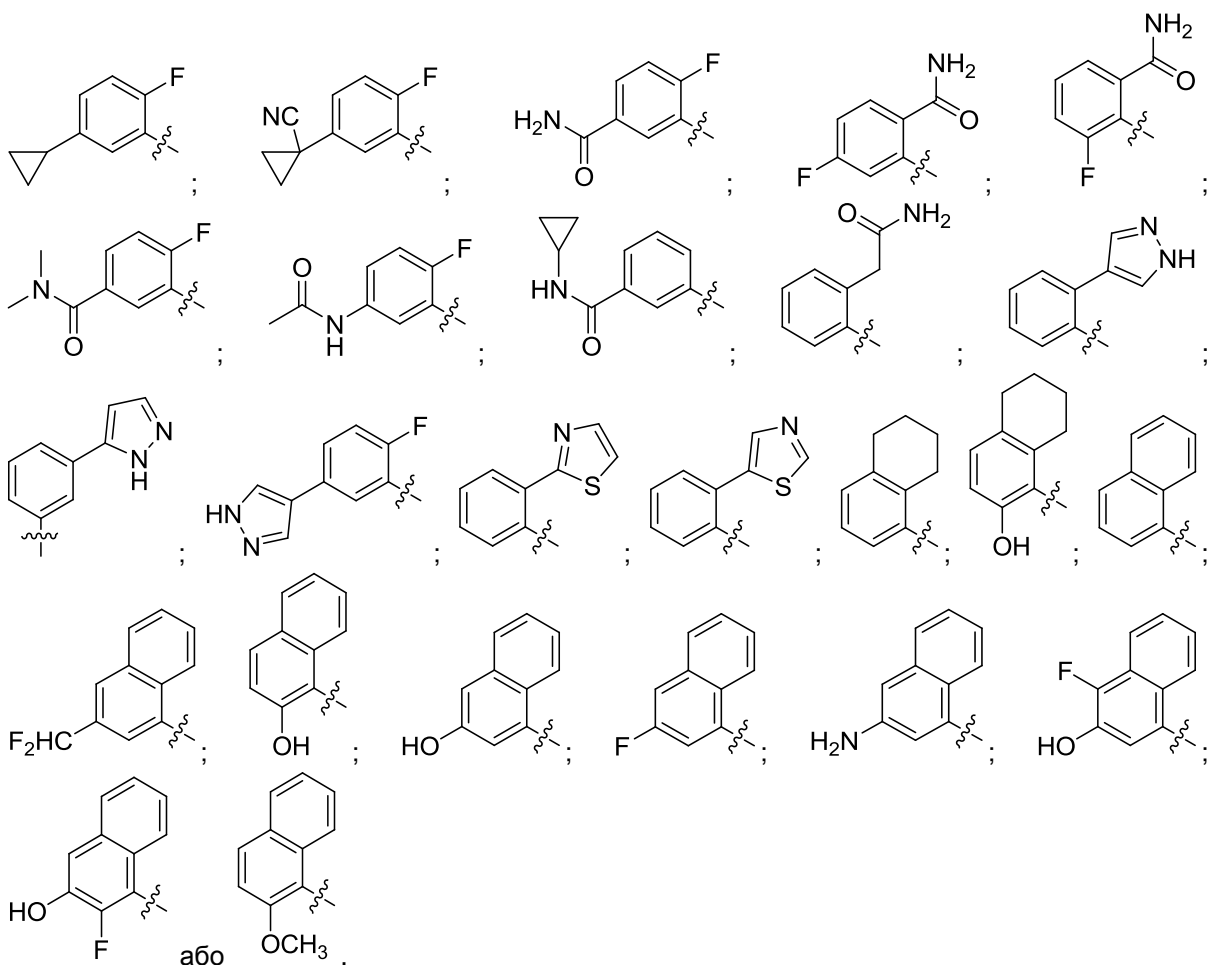
В інших з вищезгаданих варіантів здійснення R^1 характеризується однією з наступних структур:





У ще інших варіантах здійснення R¹ характеризується однією з наступних структур:





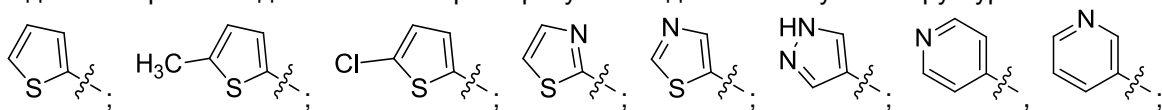
У деяких різних варіантах здійснення будь-якого з вищезазначеного R^1 являє собою гетероарил. У визначених варіантах здійснення R^1 містить кисень, сірку, азот або їхні комбінації. У деяких з даних варіантів здійснення R^1 містить сірку або азот. У визначених варіантах здійснення R^1 являє собою тіофеніл, піридиніл, піридиноніл, піримідиніл, бензооксазоліл, бензоізоксазоліл, бензодіоксазоліл, бензоімідазоліл, хінолініл, хіноліноніл, дигідрохіноліноніл, тетрагідрохінолініл, хіназолініл, індазоліл, індоліноніл, бензотіофеніл або дигідробензодіоксиніл.

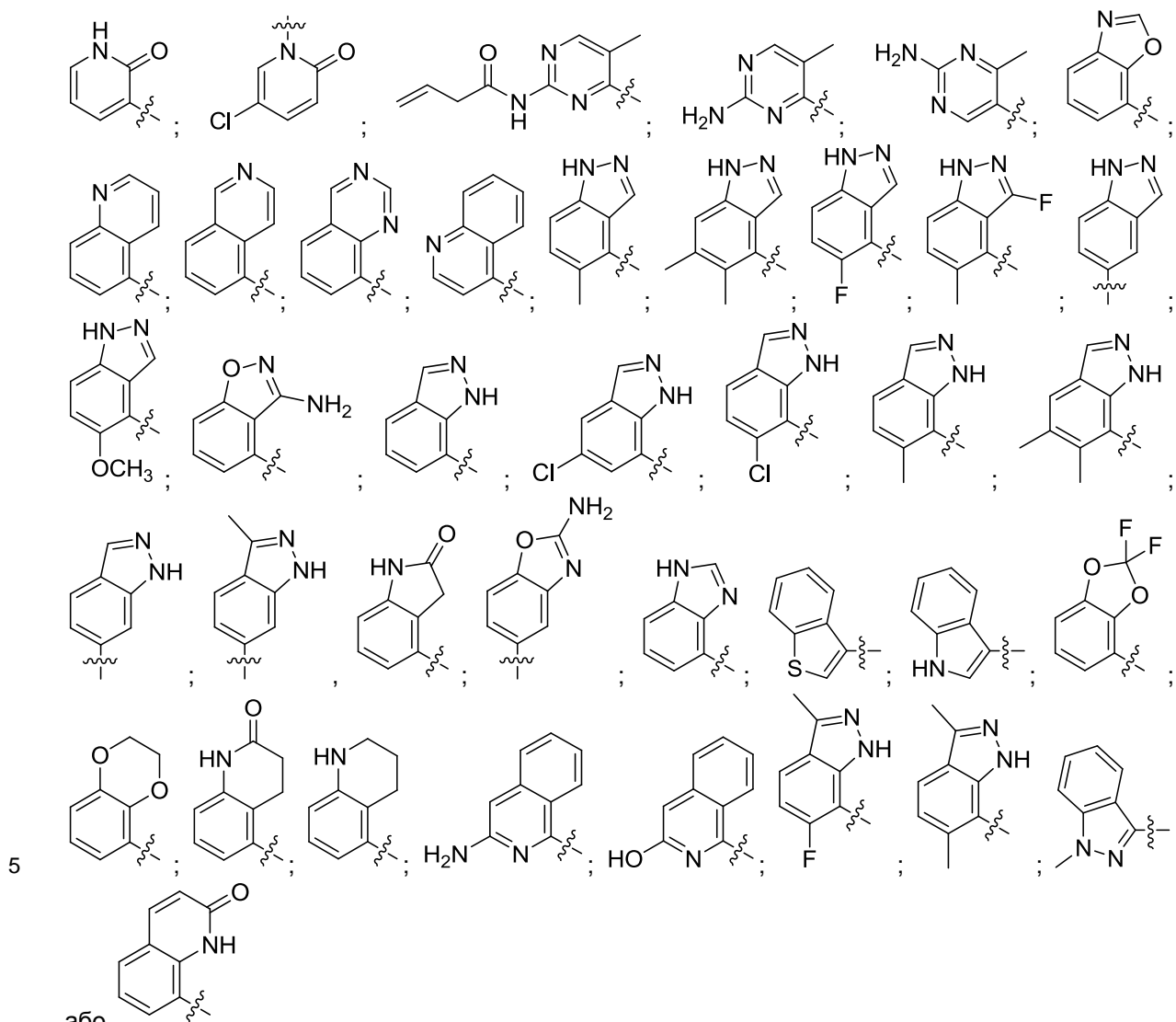
В деяких варіантах здійснення R^1 являє собою заміщений або незаміщений індазоліл. В деяких з даних варіантів здійснення індазоліл заміщений однією або більше C_1 - C_6 алкільними, C_1 - C_6 алкокси та/або галогеновими групами. Наприклад, в деяких варіантах здійснення індазоліл заміщений однією або більше метильними, метокси-групами, групами хлору та/або фтору.

Наприклад, в деяких варіантах здійснення R^1 являє собою піридиніл. В деяких варіантах здійснення R^1 являє собою незаміщений піридиніл, наприклад, незаміщений піридин-4-іл або незаміщений піридин-3-іл. В інших варіантах здійснення R^1 являє собою тіофеніл. В деяких варіантах здійснення R^1 являє собою незаміщений тіофеніл, наприклад, незаміщений тіофен-2-іл.

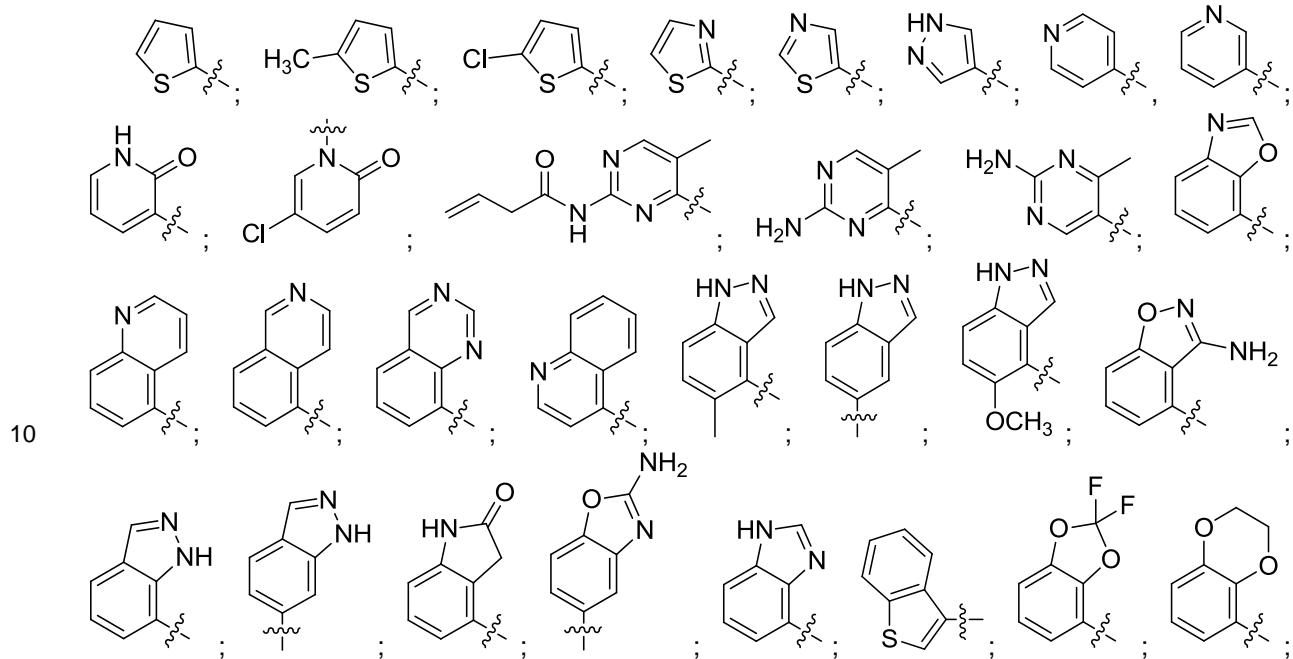
В інших варіантах здійснення R^1 заміщений одним або більше замісниками. Наприклад, в деяких варіантах здійснення замісники вибрані з галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 алкокси або C_2 - C_6 алкенілкарбоніламінілу. В деяких з даних варіантів здійснення замісники вибрані з галогену і C_1 - C_6 алкілу. В інших варіантах здійснення замісники вибрані з фтору, хлору, аміно і метилу. Наприклад, в більш конкретних варіантах здійснення замісники вибрані з хлору і метилу. В інших варіантах здійснення щонайменше один R^1 -замісник являє собою фтор.

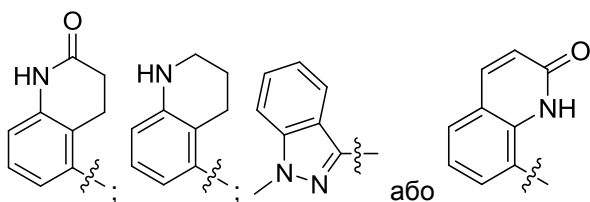
В деяких варіантах здійснення R^1 характеризується однією з наступних структур:



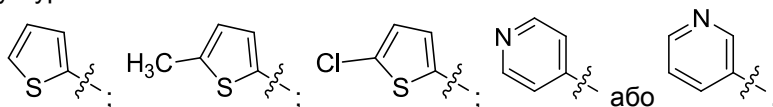


У визначених варіантах здійснення R^1 характеризується однією з наступних структур:

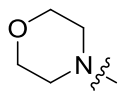




В деяких з вищезазначених варіантів здійснення R^1 характеризується однією з наступних структур:



У ще інших варіантах здійснення R^1 являє собою аліфатичний гетероциклі. В деяких варіантах здійснення аліфатичний гетероциклі містить кисень та/або азот. В деяких додаткових варіантах здійснення R^1 являє собою морфолініл. Наприклад, в деяких варіантах здійснення R^1 характеризується наступною структурою:



В різних варіантах здійснення вищезазначеного R^1 є незаміщеним.

В деяких з вищезазначених варіантів здійснення R^{2a} являє собою H. В інших варіантах здійснення R^{2a} являє собою галоген, наприклад, в деяких варіантах здійснення R^{2a} являє собою хлор або фтор. У ще інших варіантах здійснення вищезазначеного R^{2a} являє собою C_1 - C_6 алкіл. Наприклад, в деяких варіантах здійснення R^{2a} являє собою C_3 - C_8 циклоалкіл, наприклад, циклопропіл.

В інших варіантах здійснення вищезазначених сполук R^{2b} і R^{2c} , якщо присутні, являють собою H. В різних варіантах здійснення кожний з R^{2b} і R^{2c} , якщо присутній, незалежно являє собою галоген. У ще одних варіантах здійснення R^{2b} , якщо присутній, являє собою галоген. В декількох варіантах здійснення R^{2c} , якщо присутній, являє собою галоген. У визначених з вищезазначених варіантів здійснення галоген являє собою хлор або фтор.

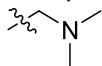
Фрагмент Q, зазвичай, вибраний для оптимізації реакційної здатності (тобто електрофільності) E. У визначених з вищезазначених варіантів здійснення Q являє собою $-C(=O)-$. В інших варіантах здійснення Q являє собою $-S(=O)_2-$. У ще декількох варіантах здійснення Q являє собою $-NR^8C(=O)-$. У ще декількох різних варіантах здійснення Q являє собою $-NR^8S(=O)_2-$.

У деяких з безпосередньо вищезазначених варіантів здійснення R^8 являє собою H. В інших даних варіантах здійснення R^8 являє собою гідроксилалкіл, наприклад, у деяких варіантах здійснення гідроксилалкіл являє собою 2-гідроксилалкіл.

У деяких варіантах здійснення Q являє собою $-C(=NR^8)-$, де R^8 являє собою H, -OH, -CN або C_1 - C_6 алкіл. Наприклад, у деяких варіантах здійснення R^8 являє собою H. В інших варіантах здійснення R^8 являє собою -CN. В інших варіантах здійснення R^8 являє собою -OH.

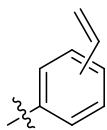
У деяких з будь-яких вищезазначених варіантів здійснення щонайменше один із R^9 або R^{10} являє собою H. Наприклад, в деяких варіантах здійснення кожний з R^9 і R^{10} являє собою H.

В інших з вищезазначених варіантів здійснення R^{10} являє собою алкіламінілалкіл. В деяких з даних варіантів здійснення R^{10} характеризується наступною структурою:



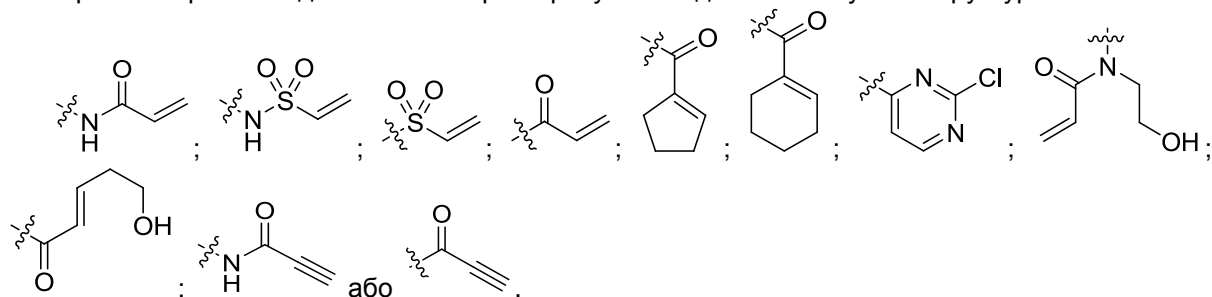
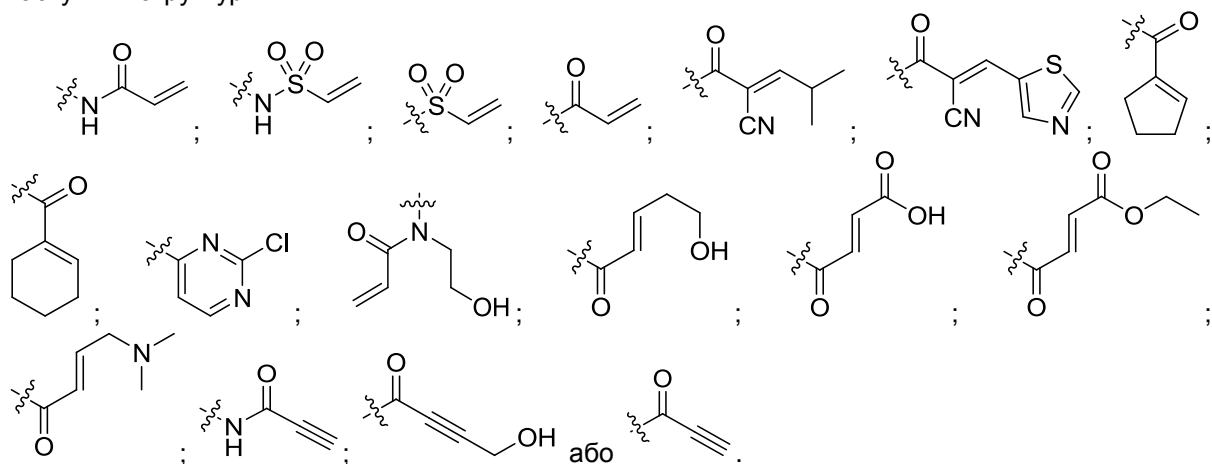
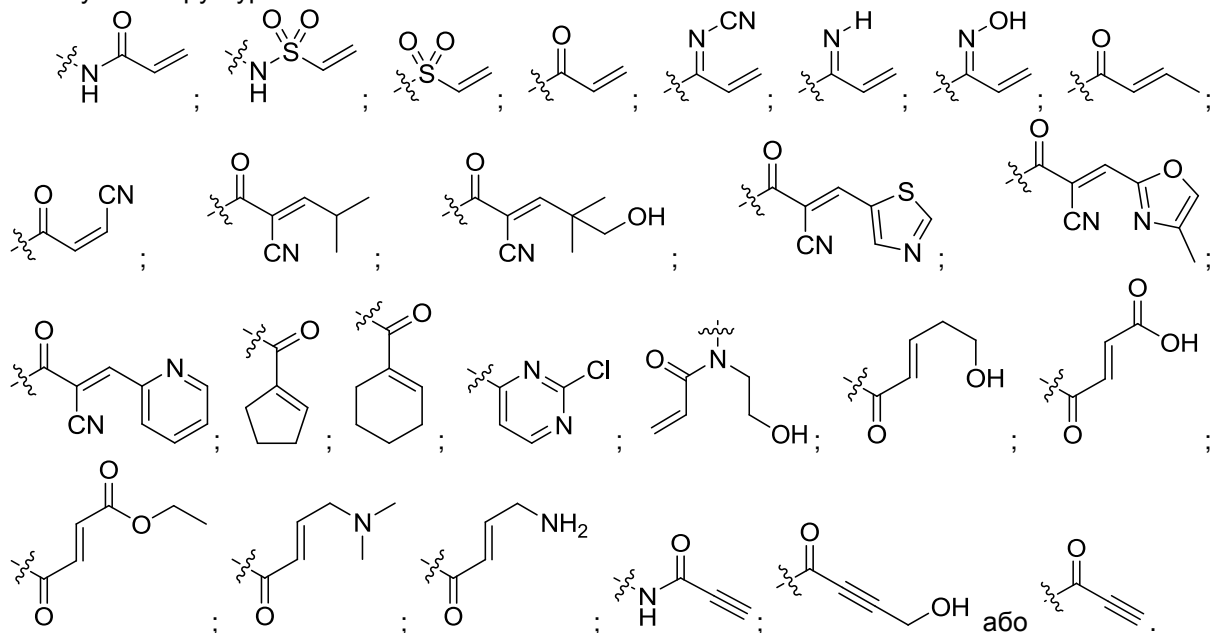
В інших варіантах здійснення R^{10} являє собою гідроксилалкіл, наприклад, 2-гідроксилалкіл.

В деяких інших різних варіантах здійснення вищезазначених варіантів здійснення R^9 і R^{10} з'єднуються з утворенням карбоциклічного кільця. Наприклад, в деяких з даних варіантів здійснення карбоциклічне кільце являє собою цикlopентенове, циклогексенове або фенільне кільце. В інших варіантах здійснення карбоциклічне кільце являє собою цикlopентенове або циклогексенове кільце. В інших варіантах здійснення карбоциклічне кільце являє собою фенільне кільце, наприклад, фенільне кільце з наступною структурою:

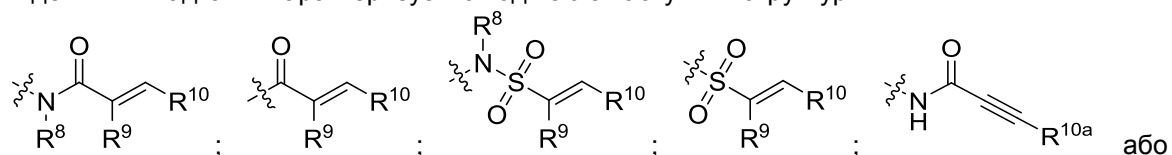


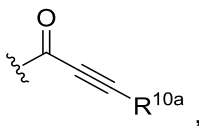
У деяких з будь-яких вищезазначених варіантів здійснення E являє собою електрофіл,

- здатний зв'язуватися з білками KRAS, HRAS або NRAS, що містять мутацію G12C. В деяких варіантах здійснення електрофіл Е здатний утворювати необоротний ковалентний зв'язок з G12C-мутантним білком KRAS, HRAS або NRAS. В деяких випадках електрофіл Е може зв'язуватися з цистеїновим залишком в положенні 12 G12C-мутантного білка KRAS, HRAS або NRAS. В різних варіантах здійснення будь-якого з вищезазначеного Е характеризується однією з наступних структур:



В деяких випадках Е характеризується однією з наступних структур:





- де
 R^8 являє собою H або C_1-C_6 алкіл;
 R^9 являє собою H, ціано або C_1-C_6 алкіл, або R^9 з'єднується з R^{10} з утворенням карбоциклу;
 5 R^{10} являє собою H або C_1-C_6 алкіл, або R^{10} з'єднується з R^9 з утворенням карбоциклу, і
 R^{10a} являє собою H або C_1-C_6 алкіл.

В деяких варіантах здійснення E являє собою . В деяких варіантах здійснення E

являє собою . В деяких варіантах здійснення E являє собою .

- В деяких з будь-яких вищезазначених варіантів здійснення L^1 являє собою зв'язок. В інших
 10 варіантах здійснення L^1 являє собою NR^7 . Наприклад, в деяких з даних варіантів здійснення R^7
 являє собою C_1-C_6 алкіл. В інших варіантах здійснення L^1 являє собою NH.

- L^2 може бути вибраний для забезпечення відповідної відстані та/або орієнтації E-групи для
 утворення зв'язку з білком KRAS, HRAS або NRAS. В деяких з вищезазначених варіантів
 здійснення L^2 являє собою зв'язок. В інших з вищезазначених варіантів здійснення L^2 являє
 15 собою алкілен. В деяких варіантах здійснення алкілен є заміщеним. В інших варіантах
 здійснення алкілен є незаміщеним. Наприклад, в деяких варіантах здійснення L^2 являє собою
 CH_2 або CH_2CH_2 .

- У визначених варіантах здійснення у кожному випадку R^{3a} і R^{3b} незалежно являють собою H,
 -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, галоген, ціано, гідроксилалкіл, амінілалкіл, ціаноалкіл, карбоксіалкіл або
 20 амінілкарбоніл, і у кожному випадку R^{4a} і R^{4b} незалежно являють собою H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$,
 галоген, ціано, гідроксилалкіл, амінілалкіл, ціаноалкіл, карбоксіалкіл або амінілкарбоніл.

В інших з вищезазначених варіантів здійснення у кожному випадку R^{3a} і R^{4a} незалежно
 являють собою H, -OH, гідроксилалкіл, ціано або амінілкарбоніл, а R^{3b} і R^{4b} являють собою H.

- В інших визначених варіантах здійснення R^{3a} і R^{4a} являють собою H, і у кожному випадку R^{3b}
 25 і R^{4b} незалежно являють собою H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, галоген, ціано, гідроксилалкіл, амінілалкіл,
 ціаноалкіл, карбоксіалкіл або амінілкарбоніл.

В будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення щонайменше один із R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} або
 R^{4b} являє собою H. В деяких варіантах здійснення кожний з R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} і R^{4b} являє собою H.

- В деяких варіантах здійснення R^{3a} являє собою -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, галоген, ціано,
 30 гідроксилалкіл, амінілалкіл, ціаноалкіл, карбоксіалкіл або амінілкарбоніл, а R^{3b} , R^{4a} і R^{4b} являють
 собою H.

В інших варіантах здійснення R^{4a} являє собою -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, галоген, ціано,
 гідроксилалкіл, амінілалкіл, ціаноалкіл, карбоксіалкіл або амінілкарбоніл, а R^{3a} , R^{3b} і R^{4b} являють
 собою H.

- В інших варіантах здійснення R^{3a} являє собою H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, галоген, ціано,
 гідроксилалкіл, амінілалкіл, ціаноалкіл, карбоксіалкіл або амінілкарбоніл, і R^{3b} з'єднується з R^{4b} з
 утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця.

- У ще декількох варіантах здійснення R^{4a} являє собою H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, галоген, ціано,
 гідроксилалкіл, амінілалкіл, ціаноалкіл, карбоксіалкіл або амінілкарбоніл, і R^{4b} з'єднується з R^{3b} з
 40 утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця.

В інших варіантах здійснення R^{3a} і R^{3b} з'єднуються з утворенням карбоциклічного або
 гетероциклічного кільця. В інших варіантах здійснення R^{4a} і R^{4b} з'єднуються з утворенням
 карбоциклічного або гетероциклічного кільця.

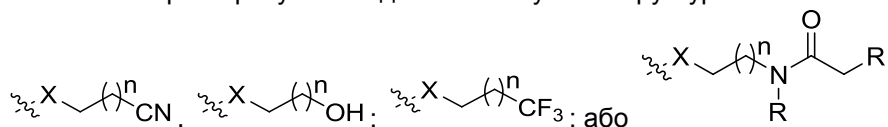
У ще інших варіантах здійснення R^{3a} або R^{4a} являє собою амінілкарбоніл. Наприклад, у

- 45 визначених варіантах здійснення амінілкарбоніл являє собою . В інших варіантах
 здійснення R^{3a} або R^{4a} являє собою ціано. В інших варіантах здійснення R^{3a} або R^{4a} являє
 собою -OH. В інших варіантах здійснення R^{3a} або R^{4a} являє собою гідроксилалкіл, наприклад,
 гідроксилметил.

- В деяких варіантах здійснення у кожному випадку R^6 незалежно являє собою H, оксо, ціано,
 50 ціаноалкіл, амініл, амінілалкіл, амінілалкіламініл, амінілкарбоніл, амінілсульфоніл, $-CO_2NR^aR^b$,

де кожний з R^a і R^b незалежно являє собою H або C_1 - C_6 алкіл, або R^a і R^b з'єднуються з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця; алкіламініл, галогеналкіламініл, гідроксилалкіламініл, амідиніалкіл, амідиніалкоксі, амідиніалкіламініл, гуанідиніалкіл, гуанідиніалкоксі, гуанідиніалкіламініл, C_1 - C_6 алкокси, амінілалкоксі, алкілкарбоніламінілалкоксі, C_1 - C_6 алкіл, гетероцикліл, гетероциклілокси, гетероциклілалкілокси, гетероцикліламініл, гетероциклілалкіламініл, гетероарил, гетероарилокси, гетероарилалкілокси, гетероариламініл, гетероарилалкіламініл, арил, арилокси, ариламініл, арилалкіламініл, арилалкілокси або зв'язок з L^1 .

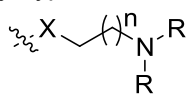
Кожний з вищезазначених фрагментів R^6 може бути заміщений одним або більше замісниками. Наприклад, в деяких варіантах здійснення один або більше замісників являють собою амініл (наприклад, заміщений або заміщений), алкілкарбоніламініл, гідроксил, галогеналкіл або гетероцикліл (наприклад, заміщений або заміщений аліфатичний гетероцикл або заміщений або заміщений гетероарил). Наприклад, в деяких варіантах здійснення фрагмент R^6 являє собою C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 алкокси або алкіламініл, який додатково заміщений алкілкарбоніламінілом, гідроксилом, -CN або галогеналкілом. Наприклад, в деяких варіантах здійснення R^6 характеризується однією з наступних структур:



де X являє собою зв'язок, -O- або -NR-; кожний R незалежно являє собою H або C_1 - C_6 алкіл, і n дорівнює цілому числу від 0 до 6.

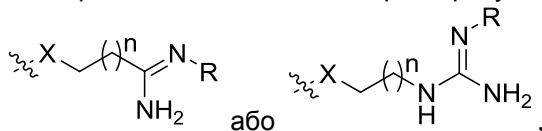
Різні інші фрагменти R^6 включені в обсяг сполук. Наприклад, в різних варіантах здійснення R^6 являє собою H. В інших варіантах здійснення R^6 являє собою -CN. В декількох варіантах здійснення R^6 являє собою метокси.

В інших різних варіантах здійснення R^6 являє собою амінілалкіл, амінілалкілокси або амінілалкіламініл. Наприклад, в деяких варіантах здійснення R^6 характеризується наступною структурою:



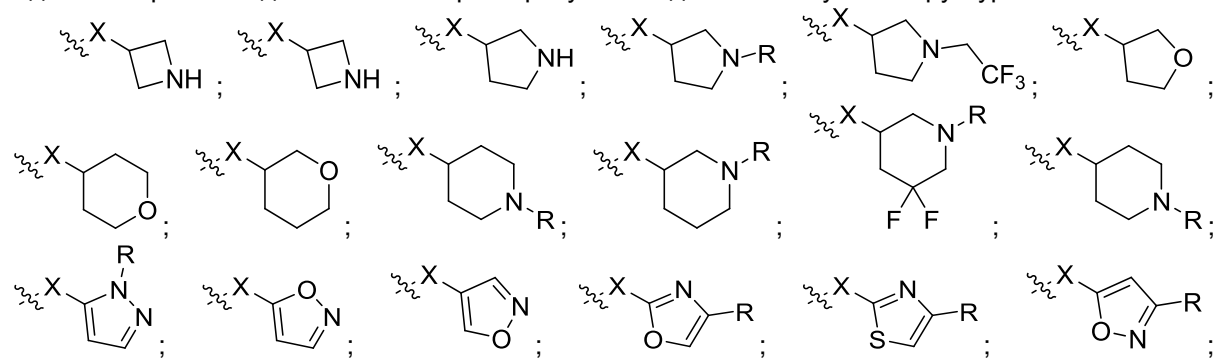
де X являє собою зв'язок, -O- або -NR-; кожний R незалежно являє собою H або C_1 - C_6 алкіл, і n дорівнює цілому числу від 0 до 6.

В інших варіантах здійснення R^6 являє собою амідиніалкіл, амідиніалкоксі, амідиніалкіламініл, гуанідиніалкіл, гуанідиніалкоксі або гуанідиніалкіламініл. Наприклад, в деяких варіантах здійснення R^6 характеризується однією з наступних структур:



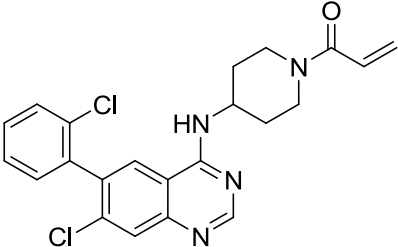
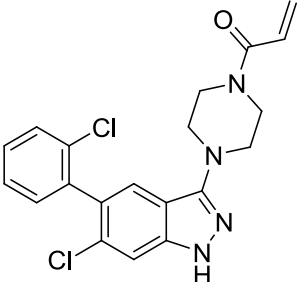
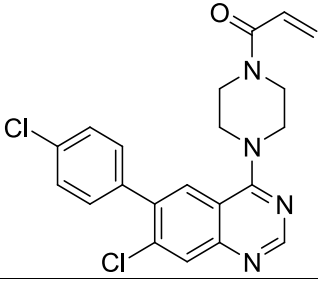
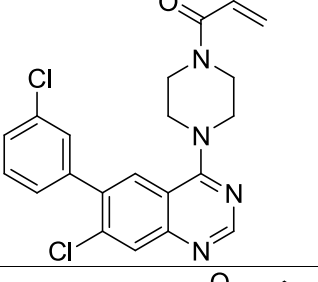
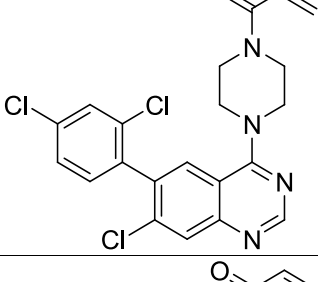
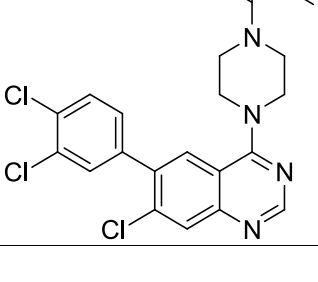
де X являє собою зв'язок, -O- або -NR-; кожний R незалежно являє собою H або C_1 - C_6 алкіл, і n дорівнює цілому числу від 0 до 6.

В інших варіантах здійснення R^6 являє собою гетероцикліл, гетероциклілокси, гетероциклілалкілокси, гетероцикліламініл, гетероциклілалкіламініл, гетероарил, гетероарилокси, гетероарилалкілокси, гетероариламініл або гетероарилалкіламініл. Наприклад, в деяких варіантах здійснення R^6 характеризується однією з наступних структур:



Таблиця 1

Ілюстративні сполуки

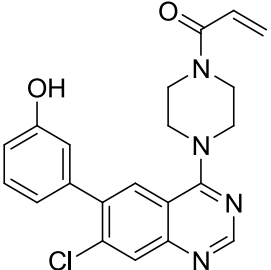
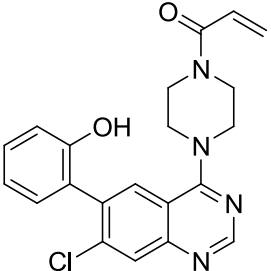
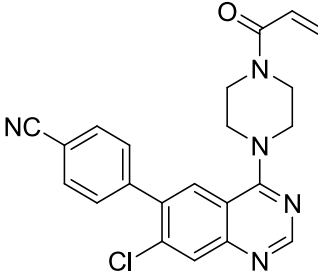
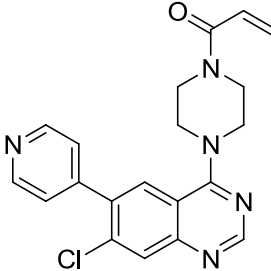
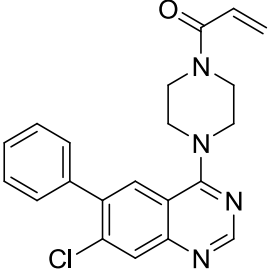
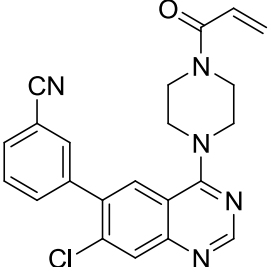
№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
2		1-(4-(7-хлор-6-(2-хлорфеніл)хіназолін-4-іламіно)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он	A	427,25
3		1-(4-(6-хлор-5-(2-хлорфеніл)-1Н-індазол-3-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	C	401,20
4		1-(4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	B	413,25
5		1-(4-(7-хлор-6-(3-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	B	413,20
6		1-(4-(7-хлор-6-(2,4-дихлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	B	447,20 [#]
7		1-(4-(7-хлор-6-(3,4-дихлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	B	449,15

Таблиця 1

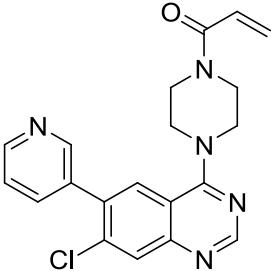
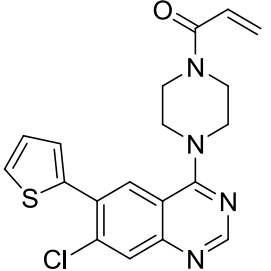
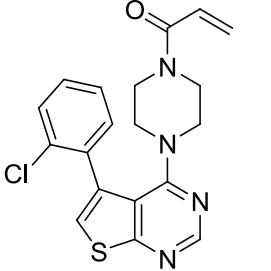
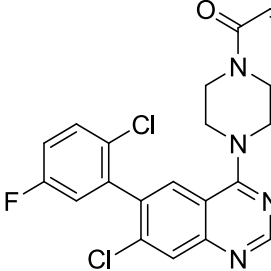
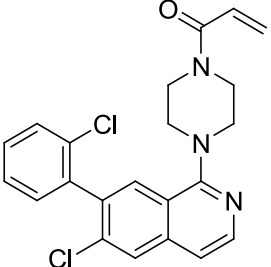
Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
8		2-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-7-хлорхіназолін-6-іл)бензонітрил	В	404,1
9		1-(4-(7-хлор-6-(2,5-дихлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	448,45
10		1-(4-(7-хлор-6-(5-хлор-2-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	429,25
11		1-(4-(7-хлор-6-(4-хлор-2-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	429,25
12		1-(4-(7-хлор-6-(4-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	395,25
13		1-(4-(7-хлор-6-(4-хлор-2-метоксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	443,30

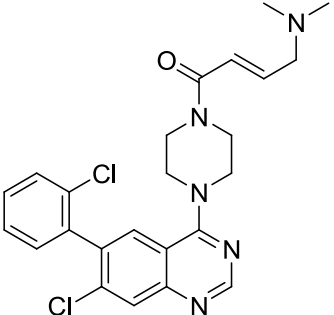
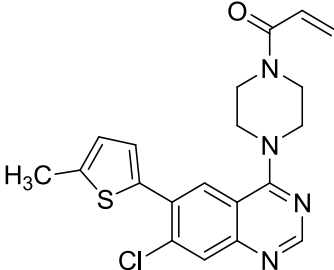
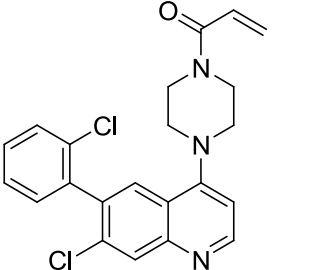
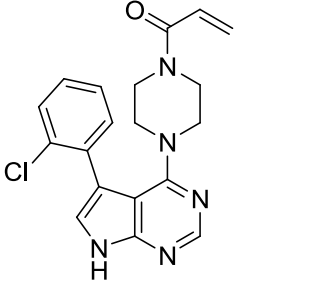
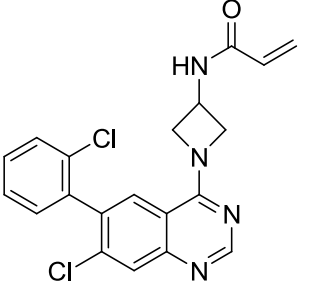
Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
14		1-(4-(7-хлор-6-(3-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	395,25
15		1-(4-(7-хлор-6-(2-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	395,25
16		4-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-7-хлорхіназолін-6-іл)бензонітрил	В	404,3
17		1-(4-(7-хлор-6-(піридин-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	380,25
18		1-(4-(7-хлор-6-фенілхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	379,25
19		3-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-7-хлорхіназолін-6-іл)бензонітрил	В	404,25

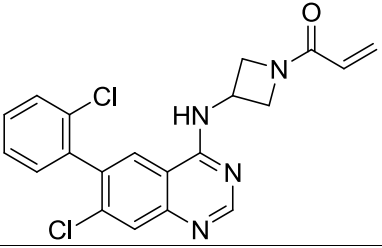
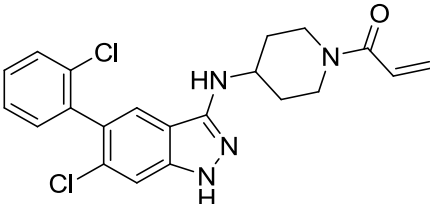
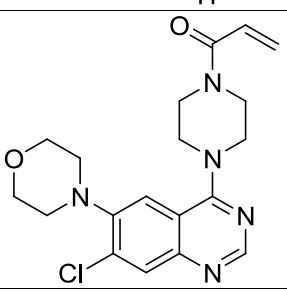
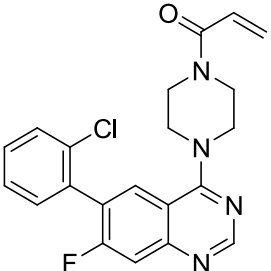
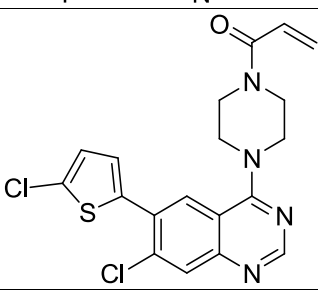
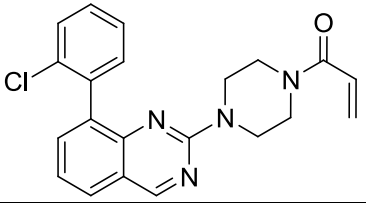
Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
20		1-(4-(7-хлор-6-(піридин-3-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	380,25
21		1-(4-(7-хлор-6-(тіофен-2-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	385,25
22		1-(4-(5-(2-хлорфеніл)-4а,7а-дигідротієно[2,3-д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Н	385,20
23		1-(4-(7-хлор-6-(2-хлор-5-фторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	431,20
24		1-(4-(6-хлор-7-(2-хлорфеніл)ізохінолін-1-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Д	412,20

Ілюстративні сполуки

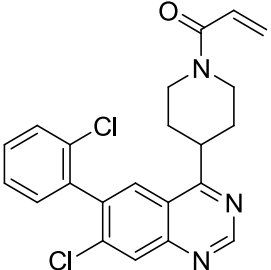
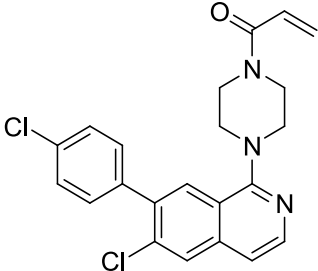
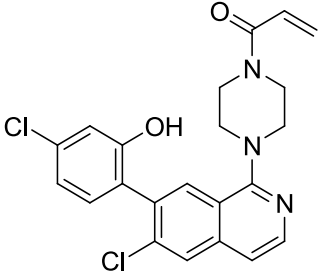
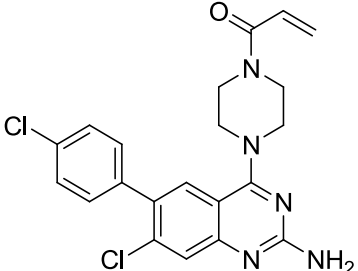
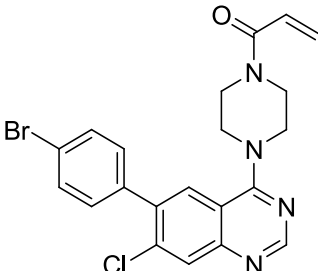
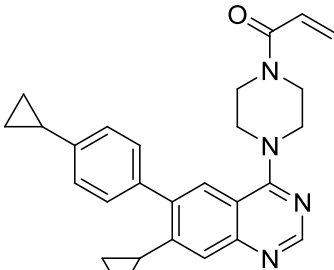
№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
25		(E)-1-(4-(7-хлор-6-(2-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)-4-(диметиламіно)бут-2-ен-1-он	A	470,35
26		1-(4-(7-хлор-6-(5-метилтіофен-2-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	B	399,20
27		1-(4-(7-хлор-6-(2-хлорфеніл)хінолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	E	412,20
28		1-(4-(5-(2-хлорфеніл)-7,7а-дигідро-4аН-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	J	368,25
29		N-(1-(7-хлор-6-(2-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)азетидин-3-іл)акриламід	B	399,20

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
30		1-(3-(7-хлор-6-(2-хлорфеніл)хіназолін-4-іламіно)азетидин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	399,20
31		1-(4-(6-хлор-5-(2-хлорфеніл)-1Н-індазол-3-іламіно)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он	С	413,40 ⁺
32		1-(4-(7-хлор-6-морфолінохіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Л	388,25
33		1-(4-(6-(2-хлорфеніл)-7-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	397,20
34		1-(4-(7-хлор-6-(5-хлортіофен-2-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	419,15
35		1-(4-(8-(2-хлорфеніл)хіназолін-2-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	І	379,1

Таблиця 1

Ілюстративні сполуки

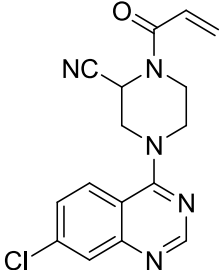
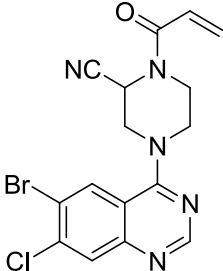
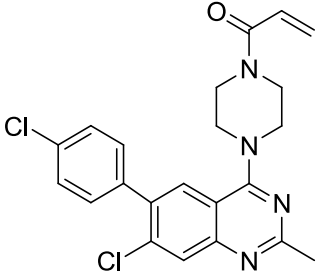
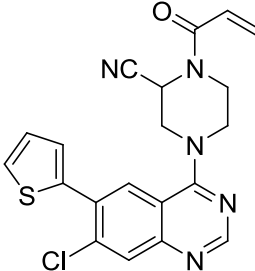
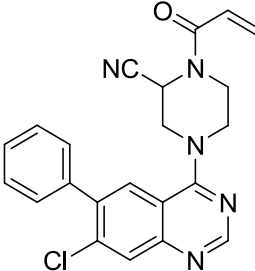
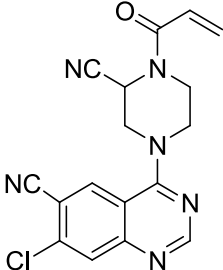
№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
36		1-(4-(7-хлор-6-(2-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он	К	410,35 ⁺
37		1-(4-(6-хлор-7-(4-хлорфеніл)ізохінолін-1-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Д	412,20
38		1-(4-(6-хлор-7-(4-хлор-2-гідроксифеніл)ізохінолін-1-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Д	428,25
39		1-(4-(2-аміно-7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Ф	428,3
40		1-(4-(6-(4-бромфеніл)-7-хлорхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	459,25
41		1-(4-(7-циклопропіл-6-(4-циклопропілфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	425,25

Таблиця 1

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
42		4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хінолін-3-карбонітрил	G	437,25
43		1-(4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)-2-метоксихіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	F	465,30 ⁺
44		1-акрилоїл-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-карбоксамід	A	454,35 ⁺
45		7-хлор-6-(4-хлорфеніл)-4-(4-(вінілсульфоніл)піперазин-1-іл)хіназолін	A	449,25
46		1-(4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)-2-(гідроксиметил)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	A	443,30
47		1-акрилоїл-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-карбонітрил	A	438,25

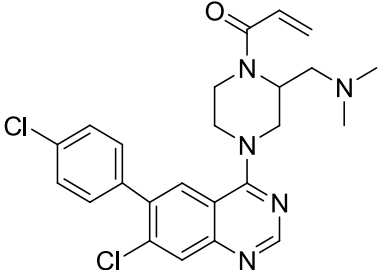
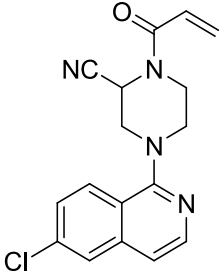
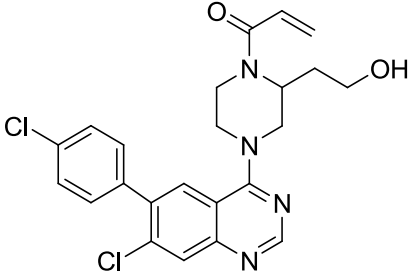
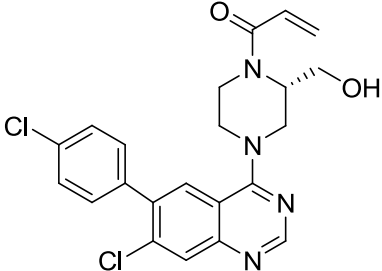
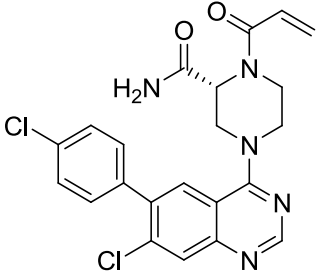
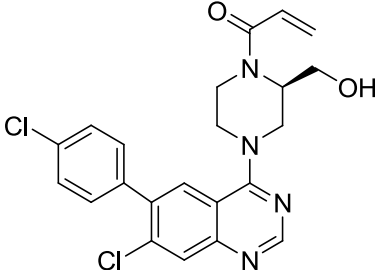
Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
48		1-акрилоїл-4-(7-хлорхіназолін-4-іл)піперазин-2-карбонітрил	A	328,2
49		1-акрилоїл-4-(6-бром-7-хлорхіназолін-4-іл)піперазин-2-карбонітрил	A	408,20
50		1-(4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)-2-метилхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	M	427,35
51		1-акрилоїл-4-(7-хлор-6-(тіофен-2-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-карбонітрил	A	410,30
52		1-акрилоїл-4-(7-хлор-6-фенілхіназолін-4-іл)піперазин-2-карбонітрил	A	404,35
53		4-(4-акрилоїл-3-ціанопіперазин-1-іл)-7-хлорхіназолін-6-карбонітрил	B	353,20

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
54		(S)-1-акрилоїл-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-карбоксамід	A	456,30
55		1-акрилоїл-4-(7-хлор-6-циклопропілхіназолін-4-іл)піперазин-2-карбонітрил	B	368,25
56		1-акрилоїл-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)-2-метилхіназолін-4-іл)піперазин-2-карбонітрил	M	452,30
57		1-акрилоїл-4-(хіназолін-4-іл)піперазин-2-карбонітрил	A	294,20
58		(R)-1-акрилоїл-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-карбонітрил	A	438,20
59		(S)-1-акрилоїл-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-карбонітрил	A	438,25

Ілюстративні сполуки

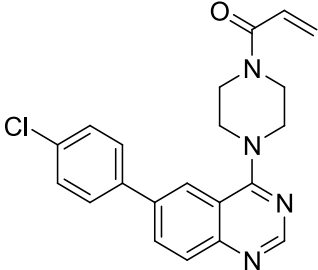
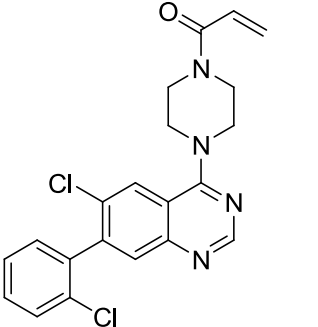
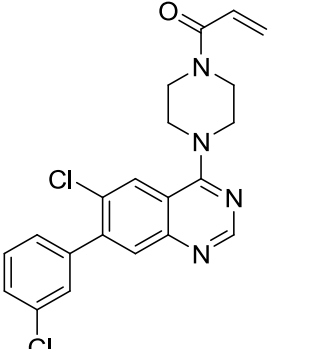
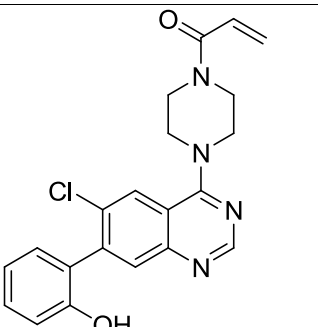
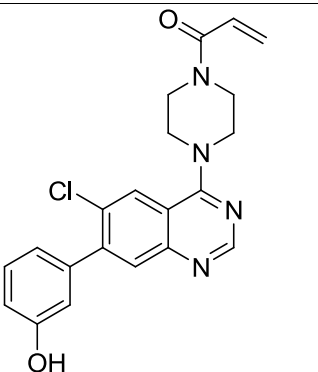
№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
60		1-(4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)-2-((диметиламіно)метил)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	A	470,35
61		1-акрилоїл-4-(6-хлорізохінолін-1-іл)піперазин-2-карбонітрил	D	327,20
62		1-(4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)-2-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	A	457,35
63		(S)-1-(4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)-2-(гідроксиметил)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	A	443,30
64		(R)-1-акрилоїл-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-карбоксамід	A	456,30
65		(R)-1-(4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)-2-(гідроксиметил)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	A	443,35

Таблиця 1

Ілюстративні сполуки

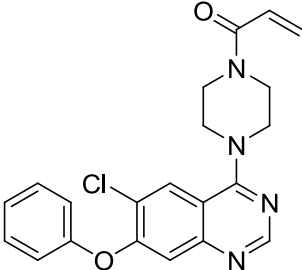
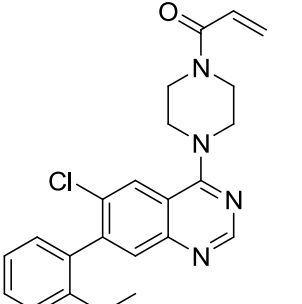
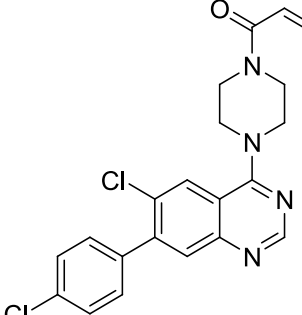
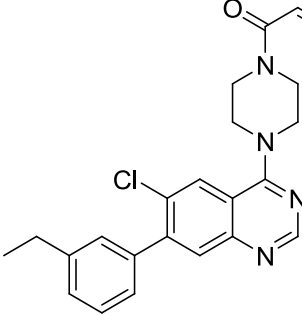
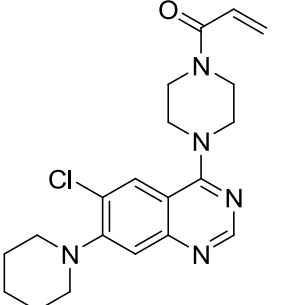
№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
66		(Е)-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)-1-(4-(диметиламіно)бут-2-еноїл)піперазин-2-карбонітрил	A	495,40
67		1-(4-(6-хлор-7-фенілхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	B	379,30
68		1-(4-(6-хлор-7-циклопропілхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	A	343,25
69		2-(1-акрилоїл-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-іл)ацетамід	A	470,35
70		2-(1-акрилоїл-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-іл)ацетонітрил	A	452,35

Ілюстративні сполуки

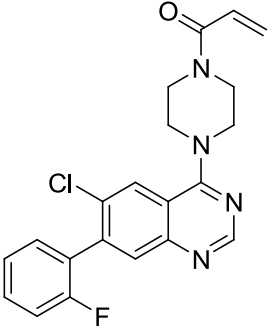
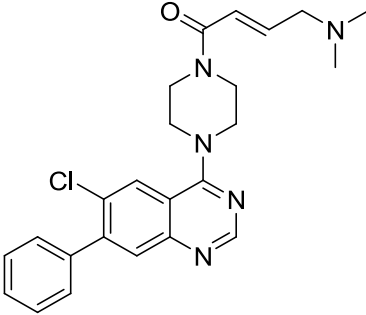
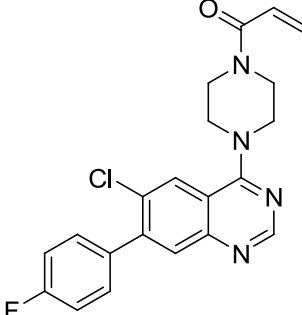
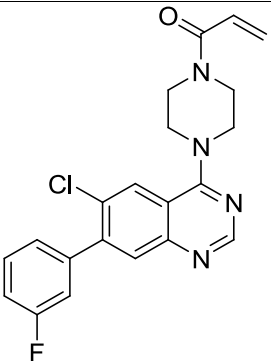
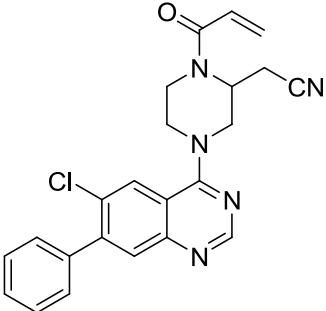
№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
71		1-(4-(6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	A	379,30
72		1-(4-(6-хлор-7-(2-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	A	413,25
73		1-(4-(6-хлор-7-(3-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	A	413,3
74		1-(4-(6-хлор-7-(2-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	A	395,25
75		1-(4-(6-хлор-7-(3-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	A	395,25

Таблиця 1

Ілюстративні сполуки

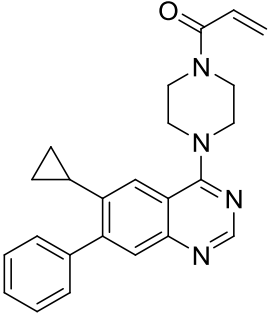
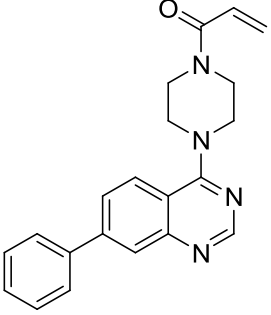
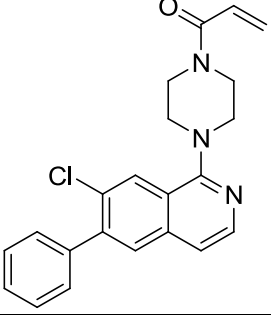
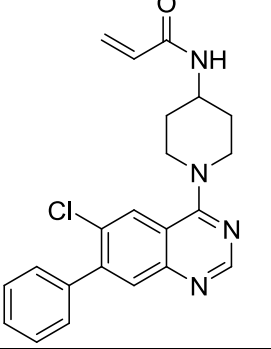
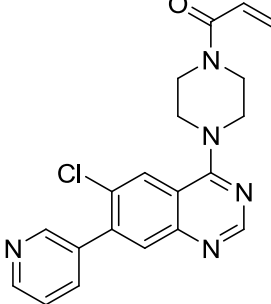
№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
76		1-(4-(6-хлор-7-феноксипіридин-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	L	395,25
77		1-(4-(6-хлор-7-(2-етилфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	A	407,75
78		1-(4-(6-хлор-7-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	A	413,25
79		1-(4-(6-хлор-7-(3-етилфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	A	407,30
80		1-(4-(6-хлор-7-(піперидин-1-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	L	387,25

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
81		1-(4-(6-хлор-7-(2-фторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	A	397,25
82		(E)-1-(4-(6-хлор-7-фенілхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)-4-(диметиламіно)бут-2-ен-1-он	A	436,40
83		1-(4-(6-хлор-7-(4-фторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	A	397,25
84		1-(4-(6-хлор-7-(3-фторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	A	397,25
85		2-(1-акрилоїл-4-(6-хлор-7-фенілхіназолін-4-іл)піперазин-2-іл)ацетонітрил	A	418,30

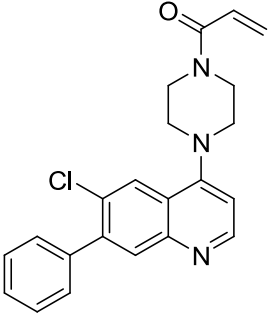
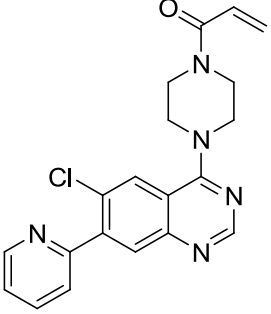
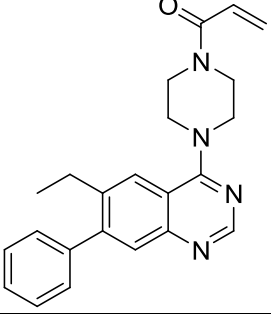
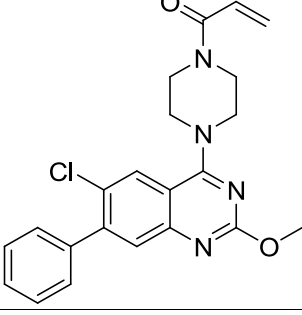
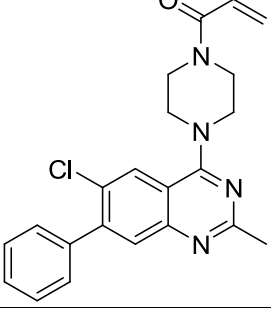
Таблиця 1

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
86		1-(4-(6-циклопропіл-7-фенілхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	385,75
87		1-(4-(7-фенілхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	345,20
88		1-(4-(7-хлор-6-фенілізохінолін-1-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Д	378,20
89		N-(1-(6-хлор-7-фенілхіназолін-4-іл)піперидин-4-іл)акриламід	В	393,25
90		1-(4-(6-хлор-7-(піридин-3-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	380,25

Таблиця 1

Ілюстративні сполуки

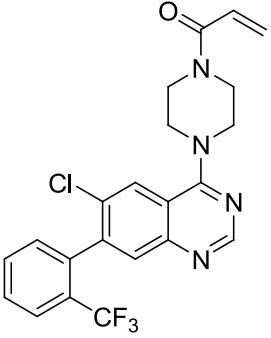
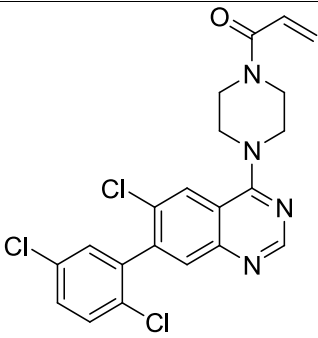
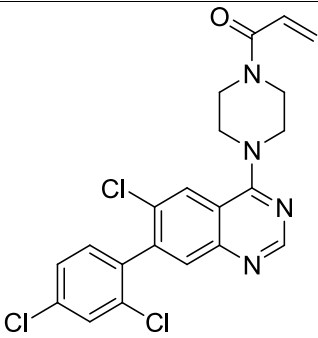
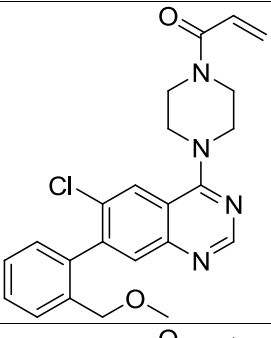
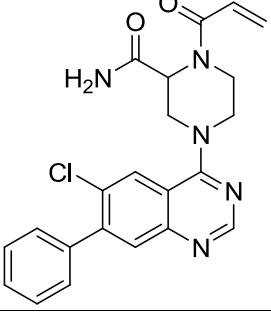
№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
91		1-(4-(6-хлор-7-фенілхінолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Е	378,20
92		1-(4-(6-хлор-7-(піридин-2-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	380,25
93		1-(4-(6-етил-7-фенілхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	373,75
94		1-(4-(6-хлор-2-метокси-7-фенілхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	F	409,30
95		1-(4-(6-хлор-2-метил-7-фенілхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	М	393,70

Таблиця 1

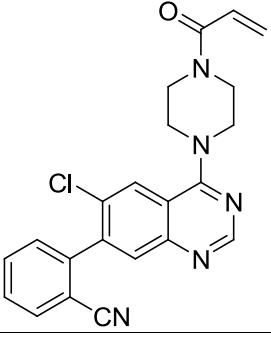
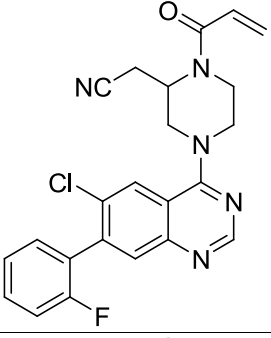
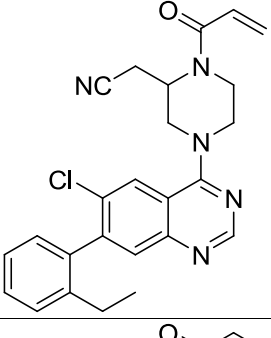
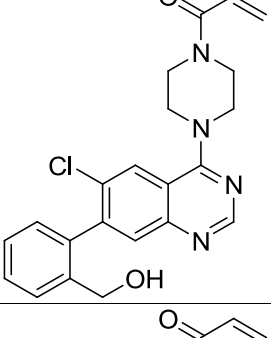
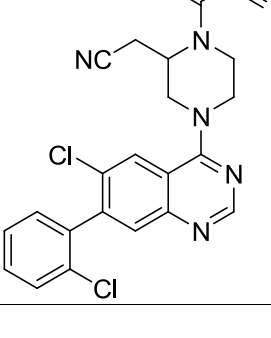
Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
96		1-(3-(6-хлор-7-фенілхіназолін-4-іламіно)азетидин-1-іл)проп-2-ен-1-он	A	365,20
97		1-(4-(6-хлор-7-(2-метоксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	B	409,7
98		2-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)бензамід	B	422,30
99		1-(4-(6-хлор-7-(2-ізопропілфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	B	421,35

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
100		1-(4-(6-хлор-7-(2-(трифторметил)феніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	447,80
101		1-(4-(6-хлор-7-(2,5-дихлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	447,25
102		1-(4-(6-хлор-7-(2,4-дихлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	447,30
103		1-(4-(6-хлор-7-(2-(метоксиметил)феніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	423,35
104		1-акрилоїл-4-(6-хлор-7-фенілхіназолін-4-іл)піперазин-2-карбоксамід	В	422,35

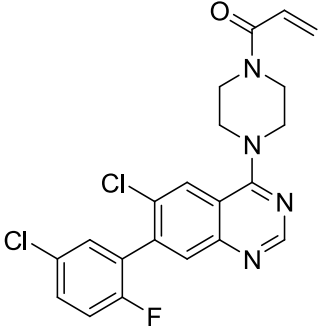
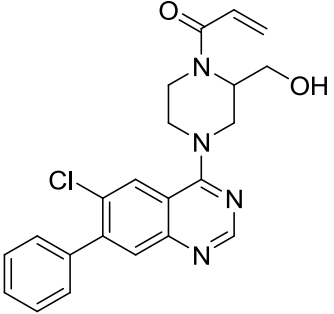
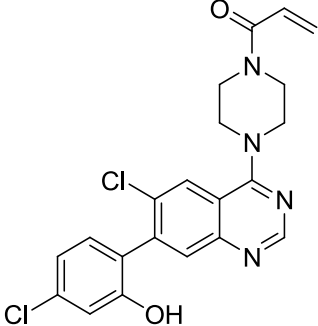
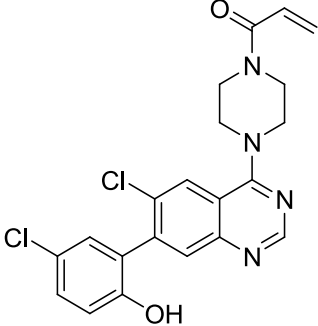
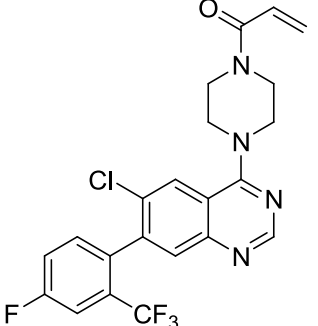
Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
105		2-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)бензонітрил	В	405,20
106		2-(1-акрилоїл-4-(6-хлор-7-(2-фторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-іл)ацетонітрил	В	437,30
107		2-(1-акрилоїл-4-(6-хлор-7-(2-етилфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-іл)ацетонітрил	В	446,35
108		1-(4-(6-хлор-7-(2-(гідроксиметил)феніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	409,30
109		2-(1-акрилоїл-4-(6-хлор-7-(2-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-іл)ацетонітрил	В	452,30

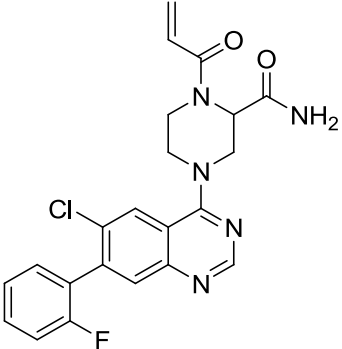
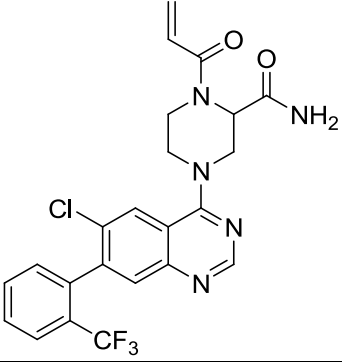
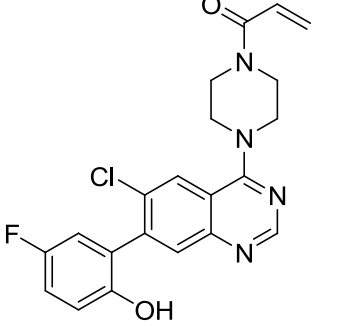
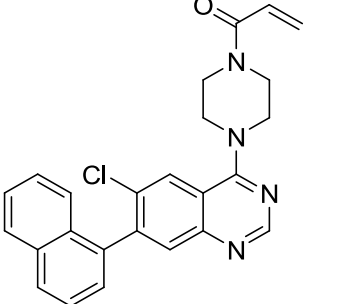
Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
110		2-(1-акрилоїл-4-(6-хлор-7-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-іл)ацетонітрил	В	452,25
111		2-(1-акрилоїл-4-(6-хлор-7-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-іл)ацетонітрил	В	452,25
112		1-(4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	415,0
113		1-(4-(6-хлор-7-(2,5-дифторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	415,10
114		1-(4-(6-хлор-7-(4-хлор-2-фторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	431,05

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
115		1-(4-(6-хлор-7-(5-хлор-2-фторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	431,05
116		1-(4-(6-хлор-7-фенілхіназолін-4-іл)-2-(гідроксиметил)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	409,25
117		1-(4-(6-хлор-7-(4-хлор-2-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	429,35
118		1-(4-(6-хлор-7-(5-хлор-2-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	429,30
119		1-(4-(6-хлор-7-(4-фтор-2-(трифторметил)феніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	465,35

Ілюстративні сполуки

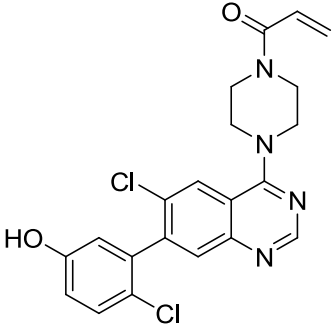
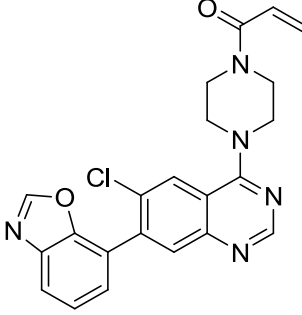
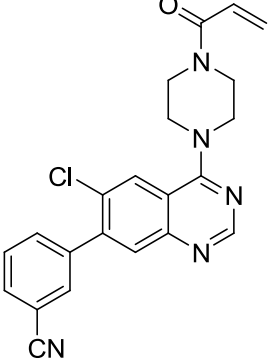
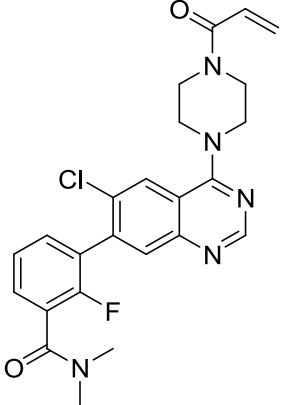
№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
120		1-акрилоїл-4-(6-хлор-7-(2-фторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-карбоксамід	В	440,30
121		1-акрилоїл-4-(6-хлор-7-(2-(трифторметил)феніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-карбоксамід	В	490,40
122		1-(4-(6-хлор-7-(5-фтор-2-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	413,30
123		1-(4-(6-хлор-7-(нафтален-1-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	429,35

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
124		1-(4-(6-хлор-7-(2-(трифторметил)феніл)хіназолін-4-іл)-2-метилпіперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	461,35
125		2-(1-акрилоїл-4-(6-хлор-7-(2-(трифторметил)феніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-іл)ацетонітрил	В	486,40
126		1-(4-(6-хлор-7-(2-циклопропілфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	419,20
127		4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-7-(2-фторфеніл)хінолін-3-карбонітрил	Г	421,30

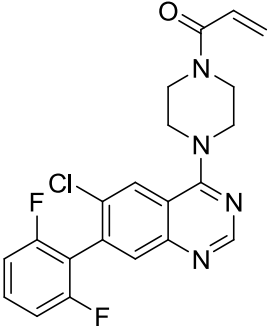
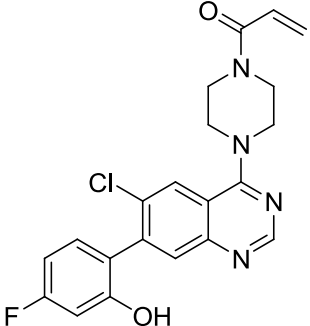
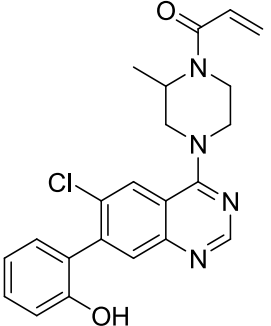
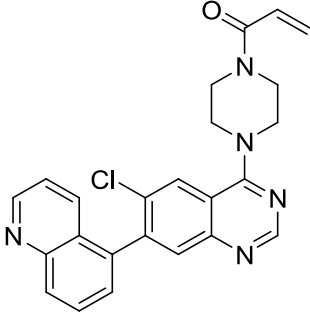
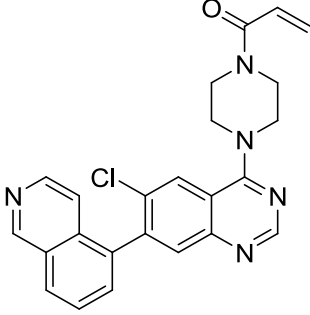
Таблиця 1

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
128		1-(4-(6-хлор-7-(2-хлор-5-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	430,10
129		1-(4-(7-(бензо[d]оксазол-7-іл)-6-хлорхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	420,10
130		3-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)бензонітрил	В	404,10
131		3-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)-2-фтор-N,N-диметилбензамід	В	468,10

Таблиця 1

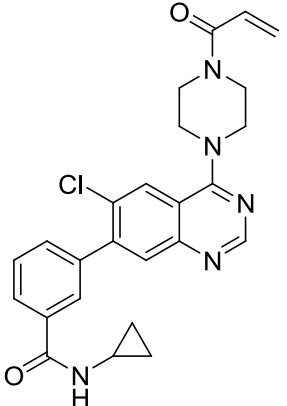
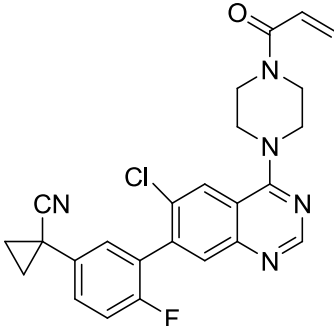
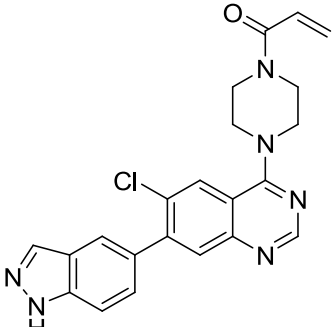
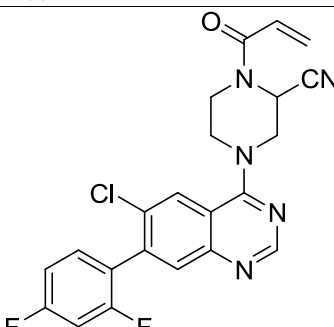
Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
132		1-(4-(6-хлор-7-(2,6-дифторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	415,3
133		1-(4-(6-хлор-7-(4-фтор-2-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	413,30
134		1-(4-(6-хлор-7-(2-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)-2-метилпіперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	409,30
135		1-(4-(6-хлор-7-(хінолін-5-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	430,30
136		1-(4-(6-хлор-7-(ізохінолін-5-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	430,35

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
137		4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-7-(2-фторфеніл)хіназолін-6-карбонітрил	В	388,30
138		1-(4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	413,25
139		2-(1-акрилоїл-4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-іл)ацетонітрил	В	454,30
140		1-(4-(6-хлор-7-(5-метил-1Н-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Q	433,15
141		1-(4-(6-хлор-7-(2-фтор-5-(трифторметокси)феніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	481,10

Ілюстративні сполуки

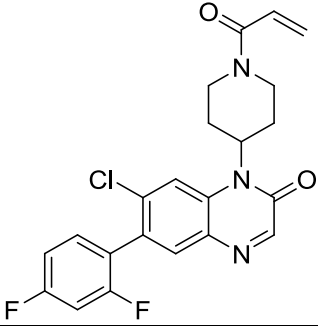
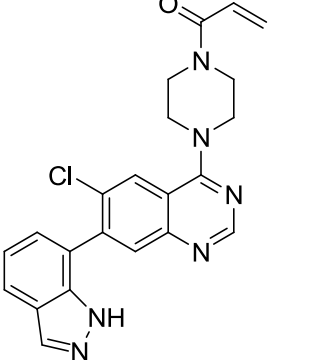
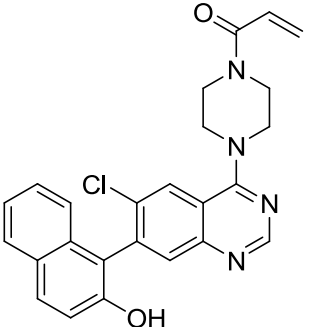
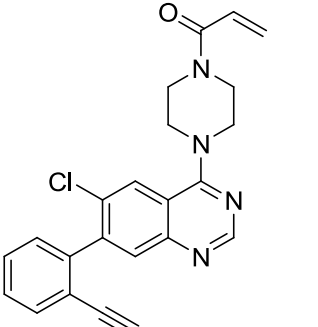
№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
142		3-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)-N-циклопропілбензамід	В	462,20
143		1-(3-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)-4-фторфеніл)циклопропанкарбонітрил	В	462,10
144		1-(4-(6-хлор-7-(1H-індазол-5-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ол	В	419,25
145		1-акрилоїл-4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-карбонітрил	В	440,30

Таблиця 1

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
146		1-акрилоїл-4-(6-хлор-7-(2-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-карбонітрил	В	420,25
147		1-(4-(6-хлор-7-(5-циклопропіл-2-фторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	437,10
148		1-(4-(6-хлор-7-(5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	433,20
149		1-(4-(7-(3-амінобензо[d]ізоксазол-4-іл)-6-хлорхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	435,30
150		1-(4-(7-(2-фторфеніл)-6-(трифторметил)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Р	431,30

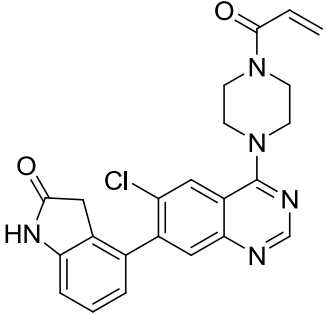
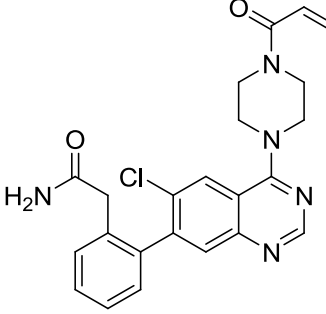
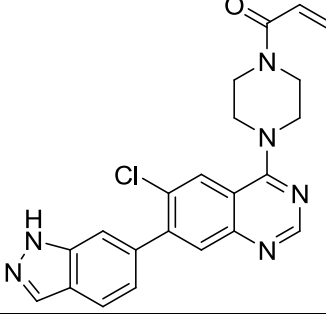
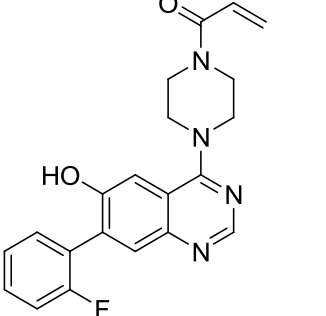
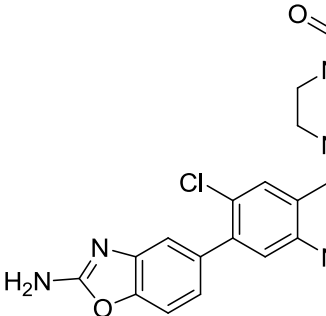
Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
151		1-(1-акрилоїлпіперидин-4-іл)-7-хлор-6-(2,4-дифторфеніл)хіноксалін-2(1H)-он	S	430,30
152		1-(4-(6-хлор-7-(1H-індазол-7-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	B	419,30
153		1-(4-(6-хлор-7-(2-гідроксинафтален-1-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Q	445,10
154		1-(4-(6-хлор-7-(2-етинілфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	B	403,25

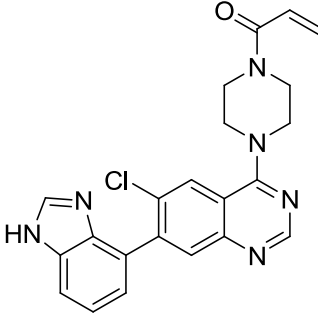
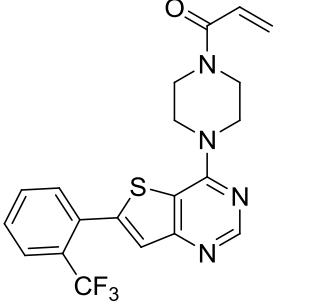
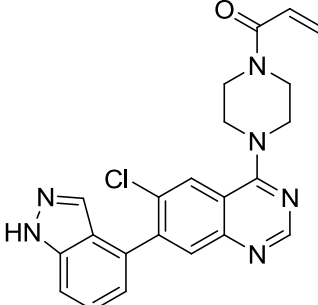
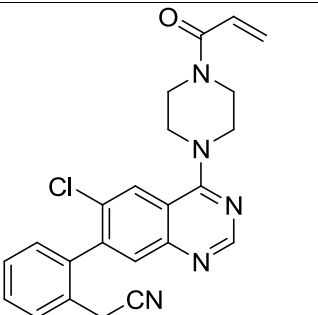
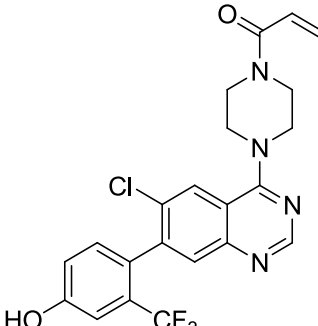
Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
155		3-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)-4-фторбензамід	В	440,25
156		1-(4-(6-хлор-7-(2-циклопропілметил)феніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	433,35
157		1-(4-(7-(2-(трифторметил)феніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	413,10
158		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	О	415,25
159		1-(4-(6-хлор-7-(2-фторфеніл)цинолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Н	397,25

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
160		4-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)індолін-2-он	В	434,25
161		2-(2-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)феніл)ацетамід	В	436,1
162		1-(4-(6-хлор-7-(1Н-індазол-6-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	419,3
163		1-(4-(7-(2-фторфеніл)-6-гідроксихіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	А	379,25
164		1-(4-(7-(2-амінобензо[d]оксазол-5-іл)-6-хлорхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	435,25

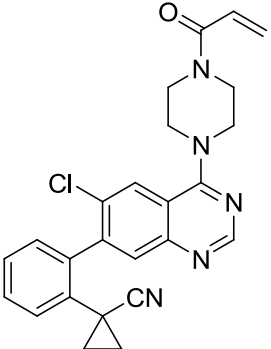
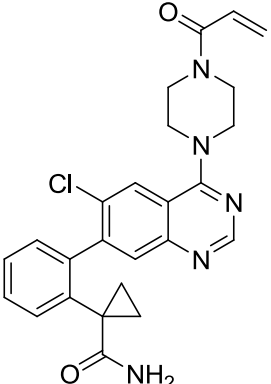
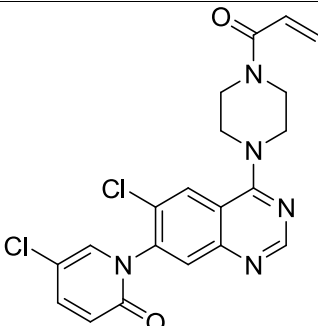
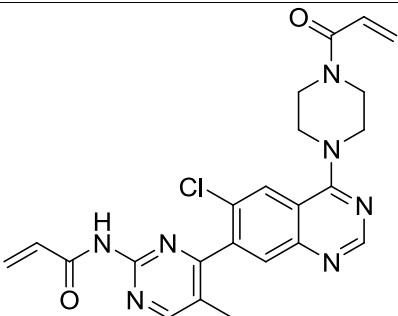
Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
165		1-(4-(7-(1H-бензо[d]імідазол-4-іл)-6-хлорхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	419,30
166		1-(4-(6-(2-(трифторметил)феніл)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Н	419,10
167		1-(4-(6-хлор-7-(1H-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	419,30
168		2-(2-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)феніл)ацетонітрил	В	418,1
169		1-(4-(6-хлор-7-(4-гідрокси-2-(трифторметил)феніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	463,30

Ілюстративні сполуки

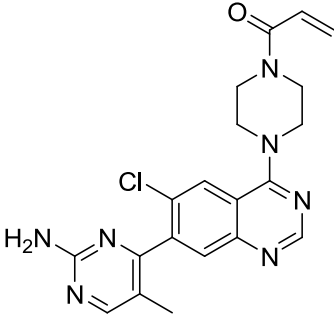
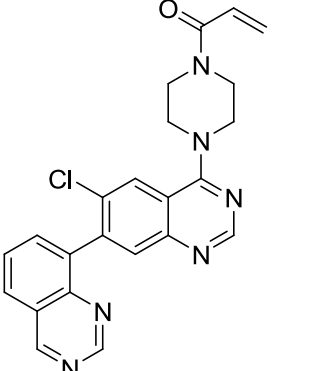
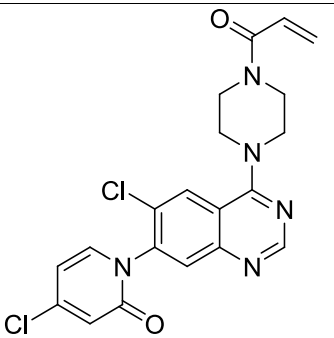
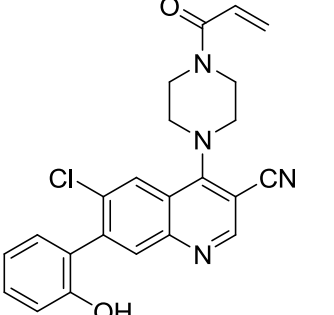
№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
170		3-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)піридин-2(1H)-он	В	396,25
171		4-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-7-(нафтален-1-іл)хінолін-3-карбонітрил	Р	453,30
172		4-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-7-(2,4-дифторфеніл)хінолін-3-карбонітрил	Р	439,25
173		4-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-7-(2-(трифторметил)феніл)хінолін-3-карбонітрил	Р	471,35
174		N-(3-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)-4-фторфеніл)ацетамід	В	454,10

Ілюстративні сполуки

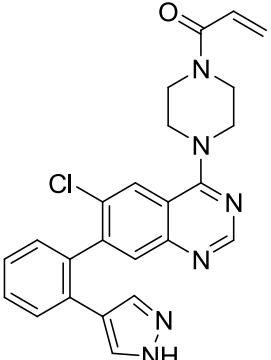
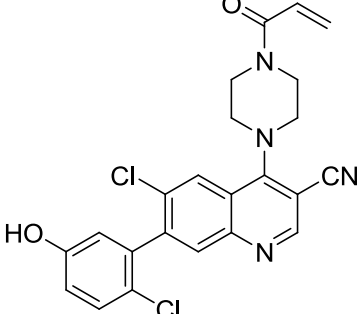
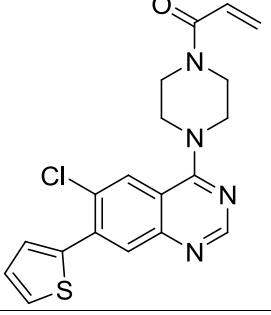
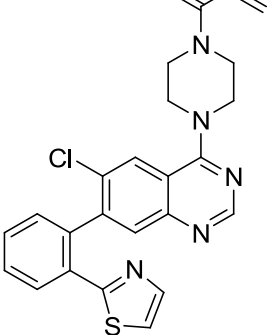
№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
175		1-(2-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)феніл)циклопропанкарбонітрил	В	444,1
176		1-(2-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)феніл)циклопропанкарбоксамід	В	462,2
177		1-(4-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)-5-хлорпіридин-2(1H)-он	Т	430,20
178		N-(4-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)-5-метилпіримідин-2-іл)акриламід	В	464,10

Таблиця 1

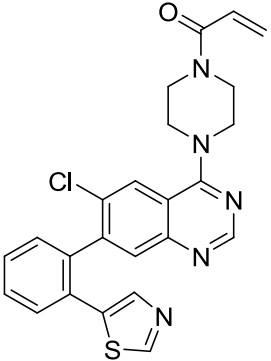
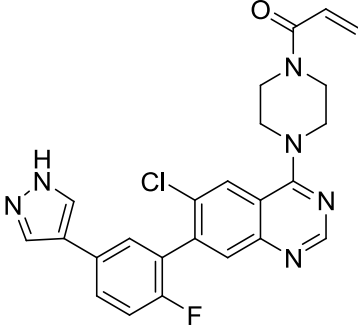
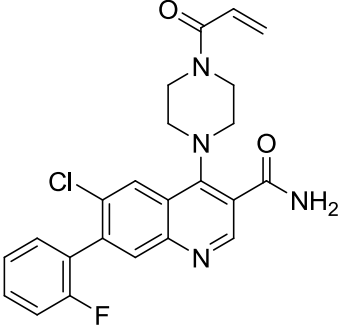
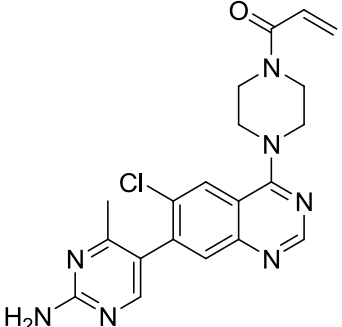
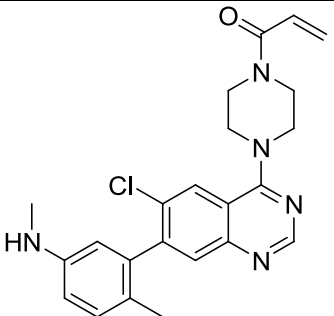
Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
179		1-(4-(7-(2-аміно-5-метилпіримідин-4-іл)-6-хлорхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	410,10
180		1-(4-(6-хлор-7,8'-біхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	431,10
181		1-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)-4-хлорпіридин-2(1H)-он	Т	430,10
182		4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-7-(2-гідроксифеніл)хінолін-3-карбонітрил	Р	419,15

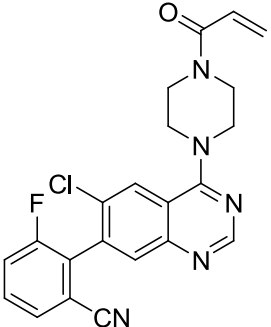
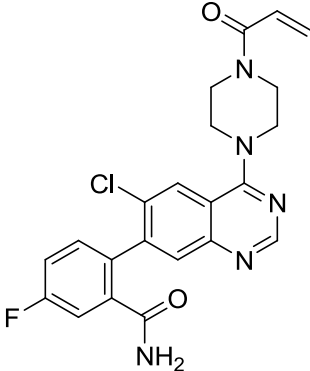
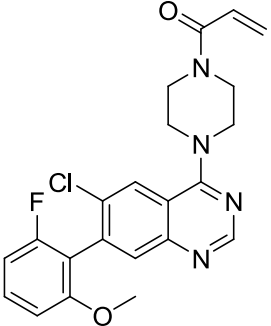
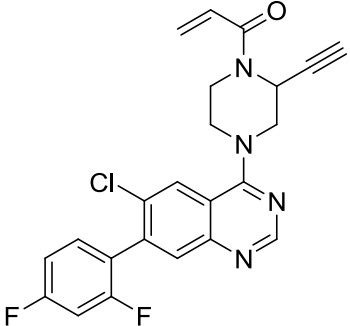
Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
183		1-(4-(7-(2-(1H-піразол-4-іл)феніл)-6-хлорхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	445,20
184		4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-7-(2-хлор-5-гідроксифеніл)хінолін-3-карбонітрил	Р	453,15
185		1-(4-(6-хлор-7-(тіофен-2-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	385,10
186		1-(4-(6-хлор-7-(2-(тіазол-2-іл)феніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	U	462,25

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
187		1-(4-(6-хлор-7-(2-(тіазол-5-іл)феніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	U	462,25
188		1-(4-(6-хлор-7-(2-фтор-5-(1Н-піразол-4-іл)феніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	B	463,20
189		4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-7-(2-фторфеніл)хінолін-3-карбоксамід	P	439,60
190		1-(4-(7-(2-аміно-4-метилпіримідин-5-іл)-6-хлорхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	B	410,10
191		1-(4-(6-хлор-7-(2-метил-5-(метиламіно)феніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	B	422,20

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
192		2-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)-3-фторбензонітрил	В	422,10
193		2-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)-5-фторбензамід	В	440,20
194		1-(4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-метоксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	427,15
195		1-(4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфеніл)хіназолін-4-іл)-2-етинілпіперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	439,15

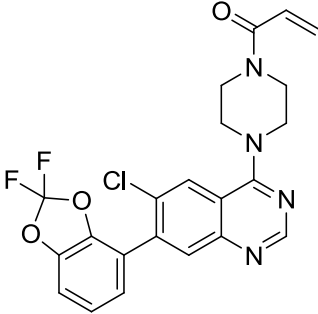
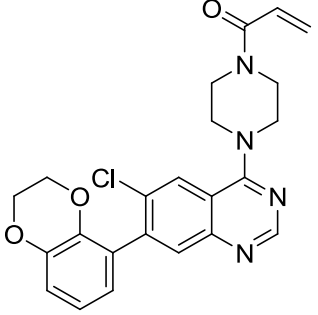
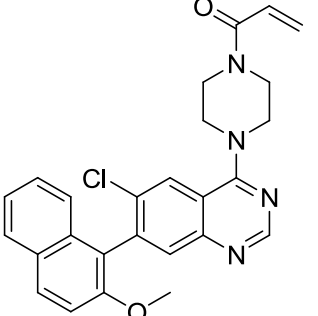
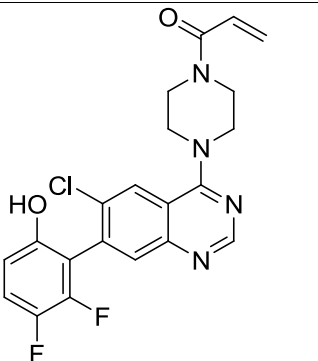
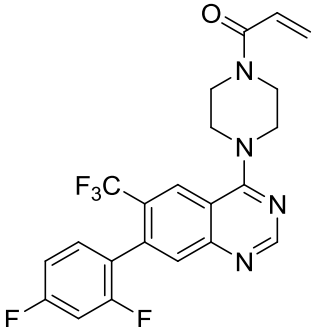
Таблиця 1

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
196		4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-7-(2-фтор-5-гідроксифеніл)хінолін-3-карбонітрил	Р	437,15
197		2-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)-4-фторбензамід	В	440,20
198		1-(4-(7-(бензо[б]тіофен-3-іл)-6-хлорхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	435,15
199		1-(4-(6-хлор-7-(2,3-дифтор-6-метоксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	445,1

Таблиця 1

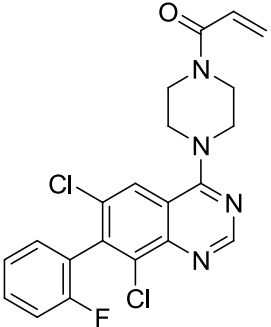
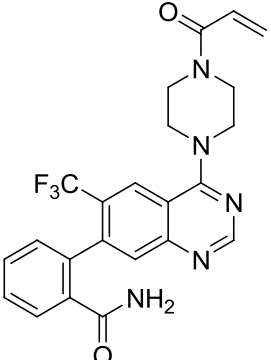
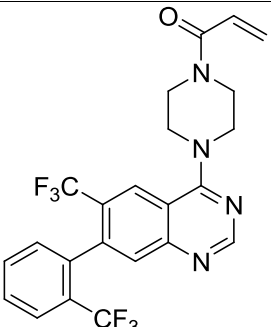
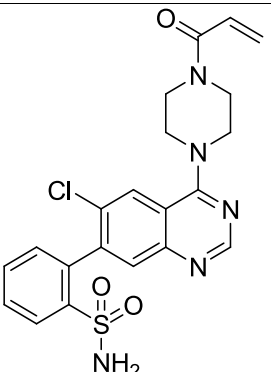
Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
200		1-(4-(6-хлор-7-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	459,10
201		1-(4-(6-хлор-7-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-5-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	437,1
202		1-(4-(6-хлор-7-(2-метоксинафтален-1-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	О	459,15
203		1-(4-(6-хлор-7-(2,3-дифтор-6-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	431,10
204		1-(4-(7-(2,4-дифторфеніл)-6-(трифторметил)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	449,15

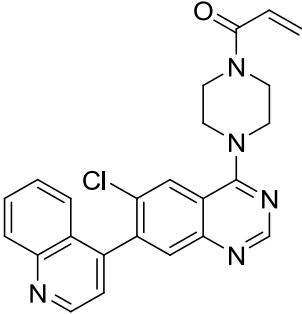
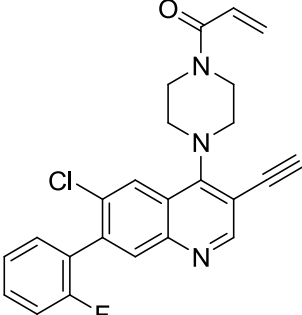
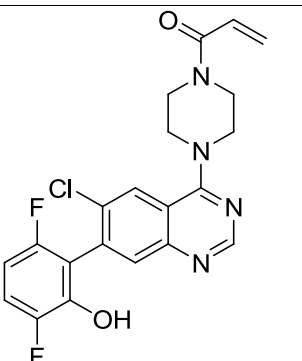
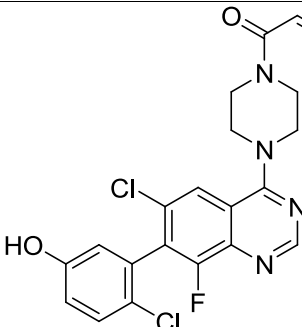
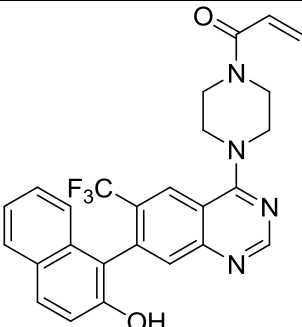
Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
205		5-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)-3,4-дигідрохінолін-2(1H)-он	B	448,15
206		1-(4-(6-хлор-7-(2,4-дифтор-5-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	U	431,10
207		1-(4-(7-(2-хлор-5-гідроксифеніл)-6-(трифторметил)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	R	463,15
208		1-(4-(7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)-6-(трифторметил)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	R	447,20
209		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-(трифторметил)феніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	O	465,15

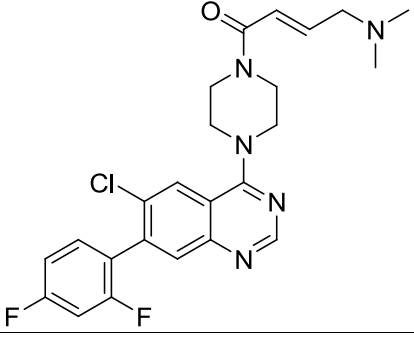
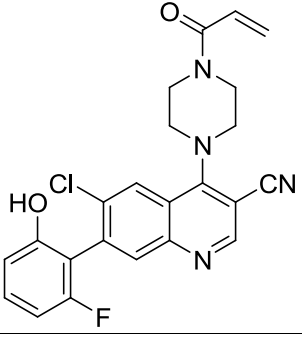
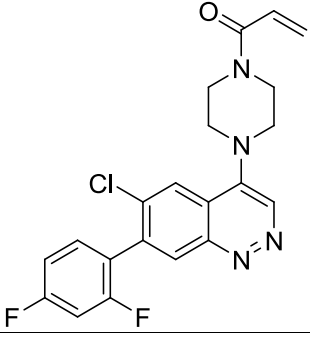
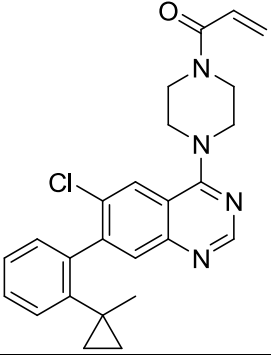
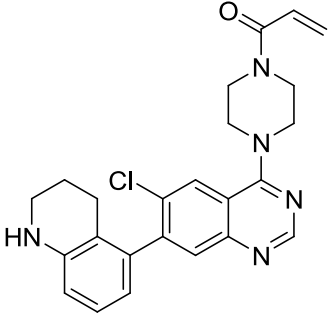
Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
210		1-(4-(6,8-дихлор-7-(2-фторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	R	431,10
211		2-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-(трифторметил)хіназолін-7-іл)бензамід	R	456,15
212		1-(4-(6-(трифторметил)-7-(2-(трифторметил)феніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	R	481,20
213		2-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)бензолсульфонамід	B	458,10

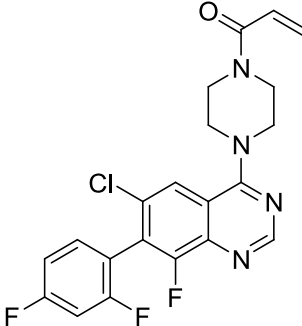
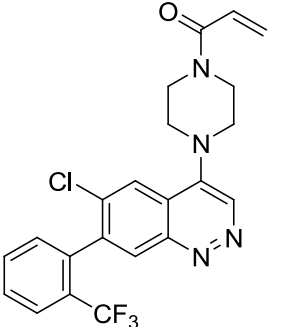
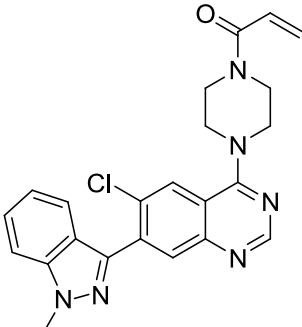
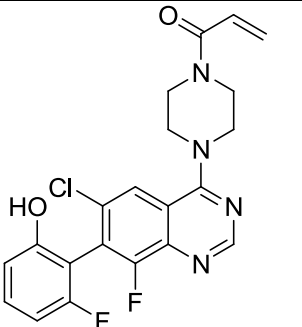
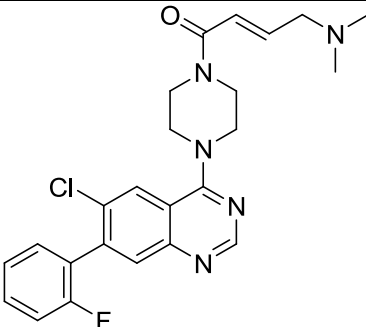
Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
214		1-(4-(6-хлор-7-(хінолін-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Q	430,10
215		1-(4-(6-хлор-3-етиніл-7-(2-фторфеніл)хінолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	G	430,10
216		1-(4-(6-хлор-7-(3,6-дифтор-2-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	U	431,15
217		1-(4-(6-хлор-7-(2-хлор-5-гідроксифеніл)-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	O	447,05
218		1-(4-(7-(2-гідроксинафтален-1-іл)-6-(трифторметил)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	R	479,20

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
219		(Е)-1-(4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)-4-(диметиламіно)бут-2-ен-1-он	О	472,10
220		4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)хінолін-3-карбонітрил	Р	437,15
221		1-(4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфеніл)цинолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Н	415,10
222		1-(4-(6-хлор-7-(2-(1-метилциклопропіл)феніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	433,20
223		1-(4-(6-хлор-7-(1,2,3,4-тетрагідрхінолін-5-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	434,15

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
224		1-(4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфеніл)-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	O	433,10
225		1-(4-(6-хлор-7-(2-(трифторметил)феніл)цінолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	N	447,05
226		1-(4-(6-хлор-7-(1-метил-1Н-індазол-3-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	B	433,05
227		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	O	431,05
228		(E)-1-(4-(6-хлор-7-(2-фторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)-4-(диметиламіно)бут-2-ен-1-он	B	454,15

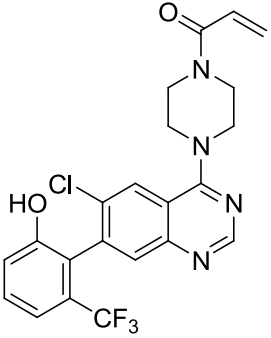
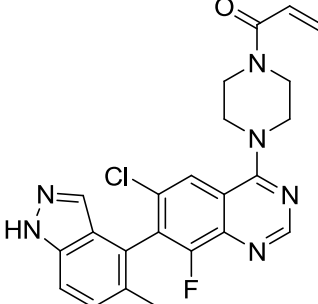
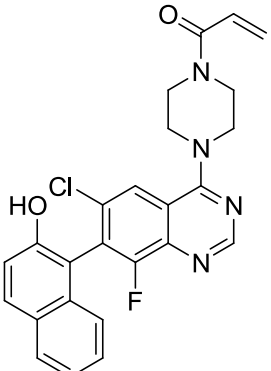
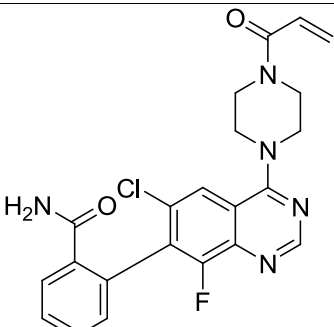
Таблиця 1

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
229		(Е)-1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)-4-(диметиламіно)бут-2-ен-1-он	О	472,15
230		(Е)-4-(диметиламіно)-1-(4-(8-фтор-6,7-біс(2-фторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)бут-2-ен-1-он	О	532,25
231		1-(4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)цинолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	N	413,10
232		2-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)-3-фторбензамід	Q	440,10

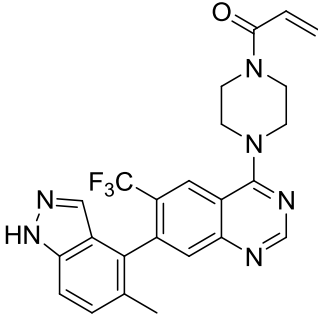
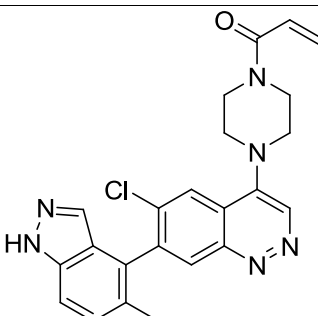
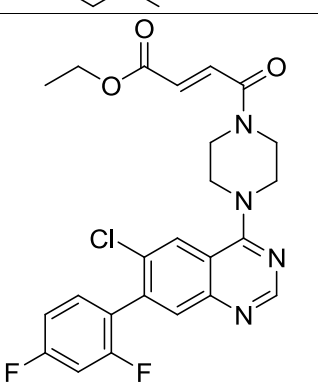
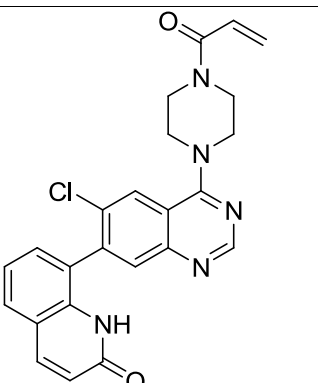
Таблиця 1

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
233		1-(4-(6-хлор-7-(2-гідрокси-6-(трифторметил)феніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	463,10
234		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1Н-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	О	451,1
235		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-гідроксинафтален-1-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	О	463,10
236		2-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-8-фторхіназолін-7-іл)бензамід	О	440,10

Таблиця 1

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
237		1-(4-(7-(5-метил-1Н-індазол-4-іл)-6-(трифторметил)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	R	467,20
238		1-(4-(6-хлор-7-(5-метил-1Н-індазол-4-іл)цінолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	N	433,10
239		(Е)-етил-4-(4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)-4-оксобут-2-еноат	O	487,10
240		8-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)хінолін-2(1Н)-он	U	446,10

Таблиця 1

Ілюстративні сполуки

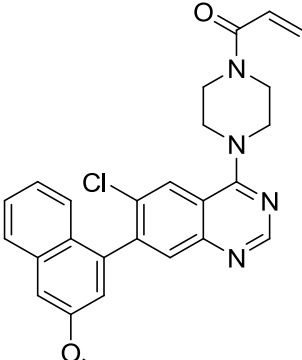
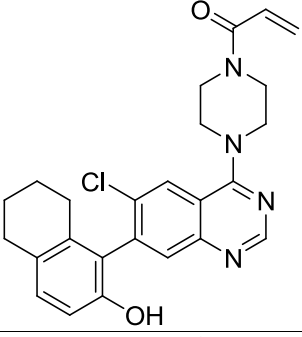
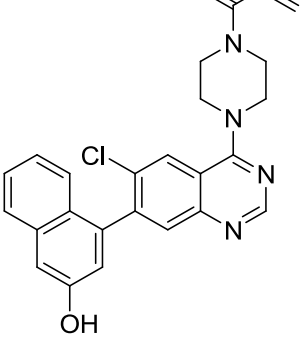
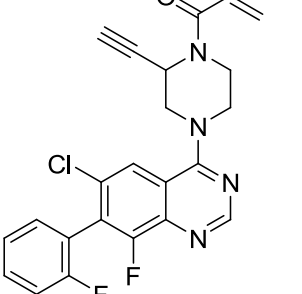
№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
241		(Е)-2-(4-(6-хлор-7-(2-фторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоніл)-4-метилпент-2-ен-нітрил	В	464,10
242		4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-8-фтор-7-(2-фторфеніл)хінолін-3-карбонітрил	Р	439,10
243		2-(1-акрилоїл-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-(трифторметил)феніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-іл)ацетонітрил	О	504,10
244		1-(4-(6-хлор-7-(5-метокси-1Н-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	449,10

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
245		(E)-2-(4-(6-хлор-7-(2-фторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоніл)-3-(тіазол-5-іл)акрилонітрил	В	505,10
246		4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)хінолін-3-карбонітрил	Р	455,15
247		1-(4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)-4-гідроксибут-2-ин-1-он	В	443,1
248		1-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(2-гідроксietiламіно)-7-(3-гідроксинафтален-1-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	АС	522,30

Таблиця 1

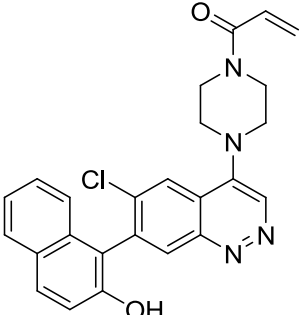
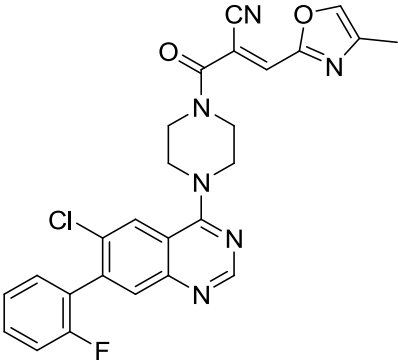
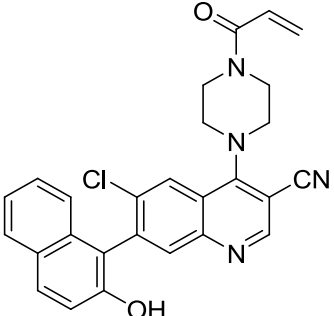
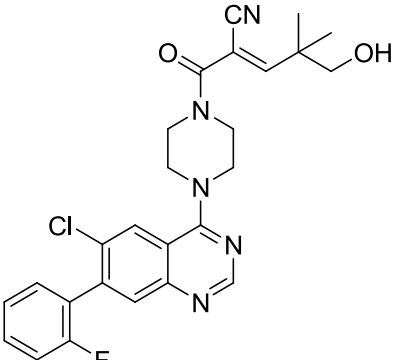
Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
249		1-(4-(6-хлор-7-(3-метоксинафтален-1-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	459,1
250		1-(4-(6-хлор-7-(2-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	AF	449,10
251		1-(4-(6-хлор-7-(3-гідроксинафтален-1-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Р	445,10
252		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фторфеніл)хіназолін-4-іл)-2-етинілпіперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	О	439,10

Ілюстративні сполуки

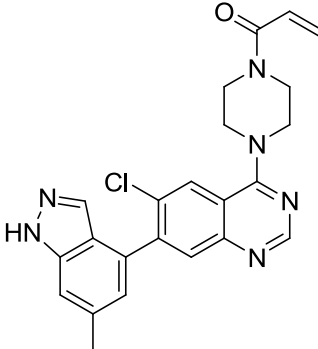
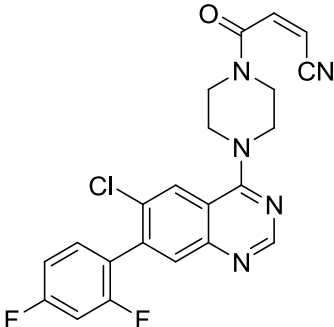
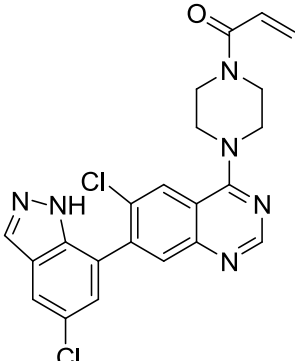
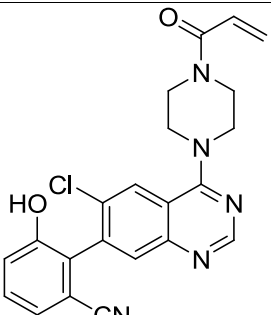
№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
253		1-(4-(6-хлор-2-(2-(диметиламіно)етиламіно)-8-фтор-7-(5-метил-1Н-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)проп-2-ен-1-он	AC	537,4
254		1-(4-(6-хлор-2-((диметиламіно)метил)-8-фтор-7-(5-метил-1Н-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	AD	508,3
255		1-(4-(6-хлор-7-(5,6-диметил-1Н-індазол-7-іл)-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Q	465,1
256		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гідроксинафтален-1-іл)хіназолін-4-іл)-2-(гідроксиметил)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	O	493,3
257		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1Н-індазол-4-іл)-2-(метиламіно)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	AC	480,2

Ілюстративні сполуки

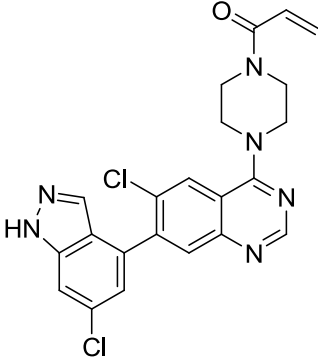
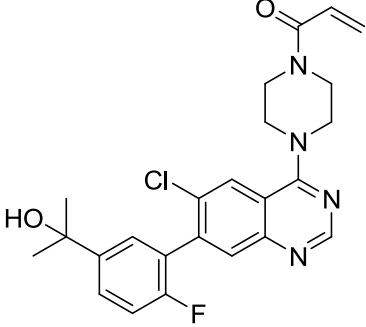
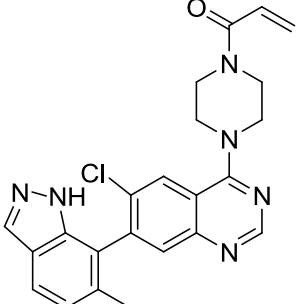
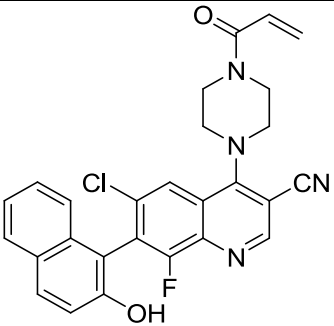
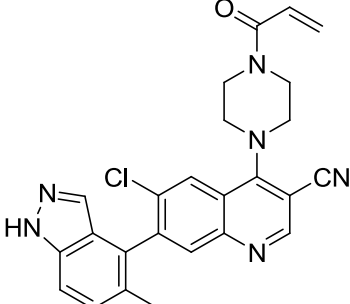
№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
258		1-(4-(6-хлор-7-(2-гідроксинафтален-1-іл)цинолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	N	445,1
259		(E)-2-(4-(6-хлор-7-(2-фторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоніл)-3-(4-метилоксазол-2-іл)акрилонітрил	B	503,2
260		4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-7-(2-гідроксинафтален-1-іл)хінолін-3-карбонітрил	P	469,1
261		(E)-2-(4-(6-хлор-7-(2-фторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоніл)-5-гідрокси-4,4-диметилпент-2-ен-нітрил	B	494,4

Таблиця 1

Ілюстративні сполуки

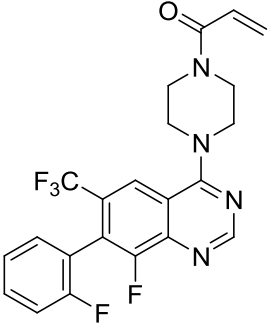
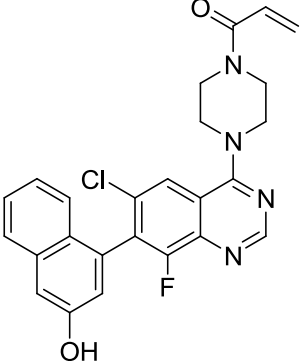
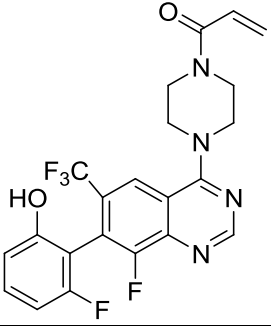
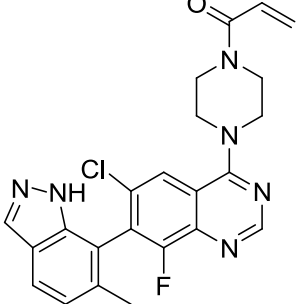
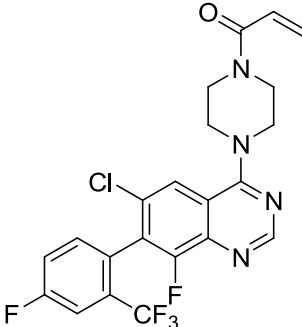
№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
262		1-(4-(6-хлор-7-(6-метил-1Н-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	AF	494,3
263		(Z)-4-(4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)-4-оксобут-2-ен-нітрил	B	440,1
264		1-(4-(6-хлор-7-(5-хлор-1Н-індазол-7-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	AF	454,1
265		2-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)-3-гідроксибензонітрил	AF	420,1

Ілюстративні сполуки

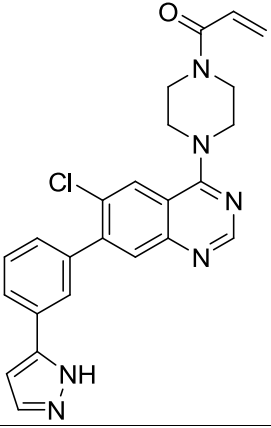
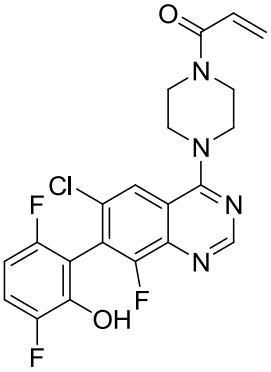
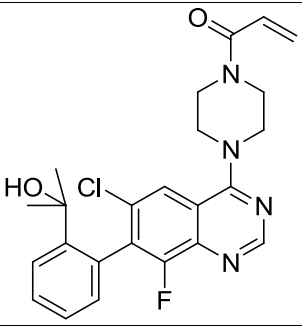
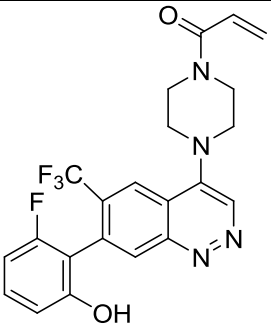
№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
266		1-(4-(6-хлор-7-(6-хлор-1Н-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	453,1
267		1-(4-(6-хлор-7-(2-фтор-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	455,1
268		1-(4-(6-хлор-7-(6-метил-1Н-індазол-7-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	AF	433,2
269		4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-8-фтор-7-(2-гідроксинафтален-1-іл)хінолін-3-карбонітрил	Р	487,1
270		4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-7-(5-метил-1Н-індазол-4-іл)хінолін-3-карбонітрил	Р	457,1

Таблиця 1

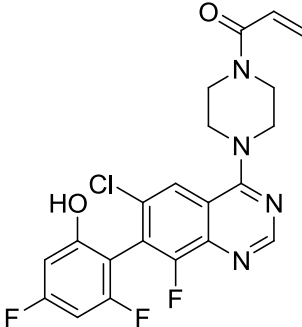
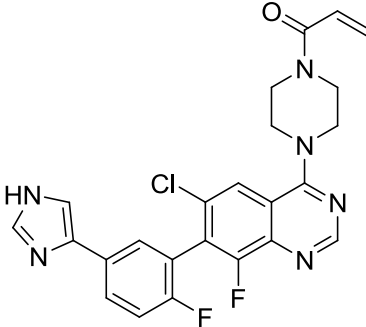
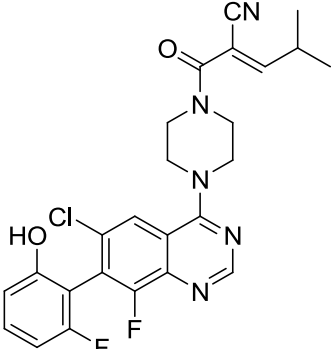
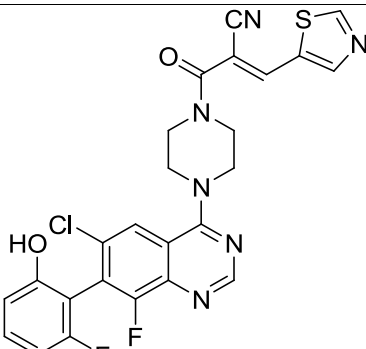
Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
271		1-(4-(8-фтор-7-(2-фторфеніл)-6-(трифторметил)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	W	449,2
272		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гідроксинафтален-1-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Q	463,2
273		1-(4-(8-фтор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)-6-(трифторметил)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	W	465,2
274		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(6-метил-1H-індазол-7-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	O	451,2
275		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(4-фтор-2-(трифторметил)феніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	O	483,2

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
276		1-(4-(7-(3-(1H-піразол-5-іл)феніл)-6-хлорхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Q	445,2
277		1-(4-(6-хлор-7-(3,6-дифтор-2-гідроксифеніл)-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	O	449,1
278		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	O	455,2
279		1-(4-(7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)-6-(трифторметил)цінолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	X	447,2

Ілюстративні сполуки

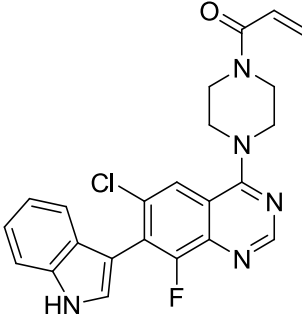
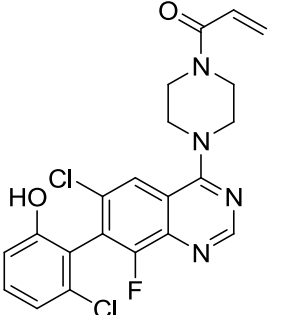
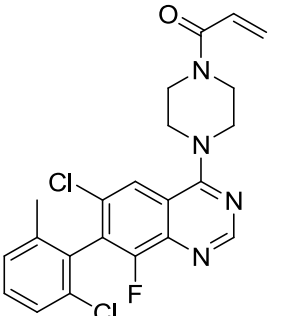
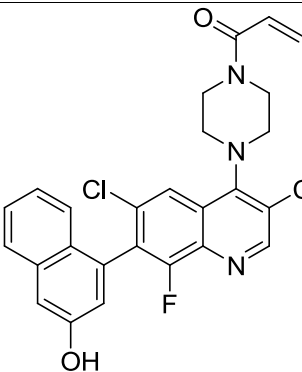
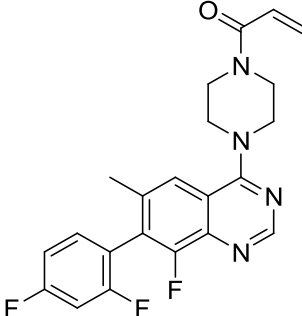
№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
280		1-(4-(6-хлор-7-(2,4-дифтор-6-гідроксифеніл)-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	О	449,1
281		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-5-(1H-імідазол-4-іл)феніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	О	481,2
282		(Е)-2-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоніл)-4-метилпент-2-ен-нітрил	О	498,2
283		(Е)-2-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоніл)-3-(тіазол-5-іл)акрилонітрил	О	539,2

Таблиця 1

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
284		(E)-2-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоніл)-3-(піридин-2-іл)акрилонітрил	O	533,2
285		4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-8-фтор-7-(2-(трифторметил)феніл)хінолін-3-карбонітрил	P	489,2
286		1-(4-(6,8-дихлор-7-(2-метоксинафтален-1-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	V	494,1
287		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-метокси-6-метилфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Q	441,2

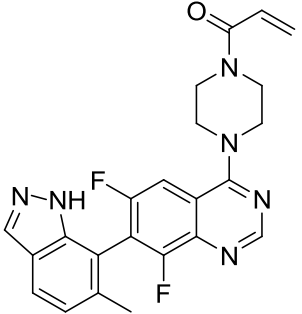
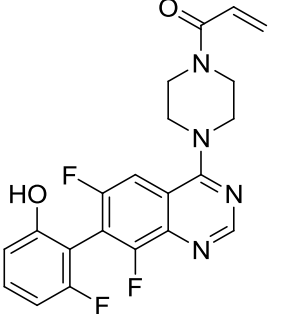
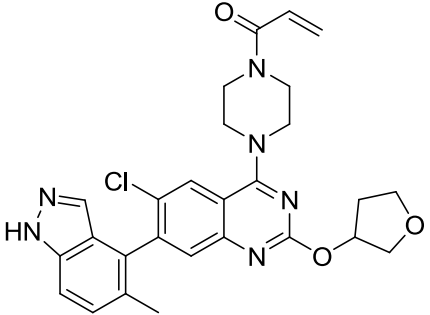
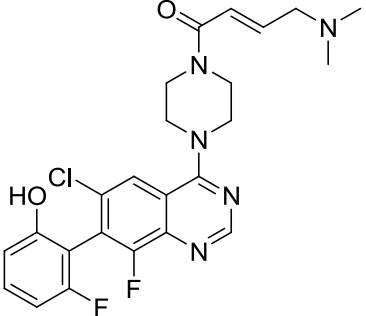
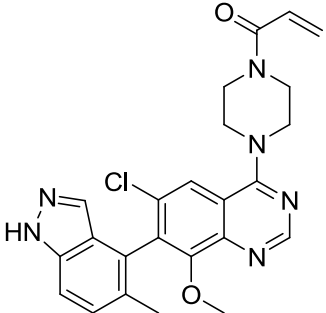
Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
288		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(1Н-індол-3-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Q	436,1
289		1-(4-(6-хлор-7-(2-хлор-6-гідроксифеніл)-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	O	448,0
290		1-(4-(6-хлор-7-(2-хлор-6-метилфеніл)-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Q	427,1
291		4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-8-фтор-7-(3-гідроксинафтален-1-іл)хінолін-3-карбонітрил	P	487,1
292		1-(4-(7-(2,4-дифторфеніл)-8-фтор-6-метилхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	AJ	413,2

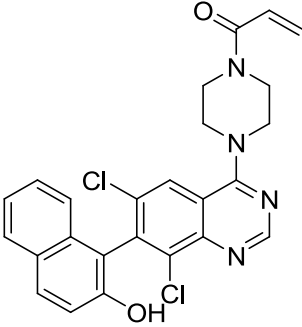
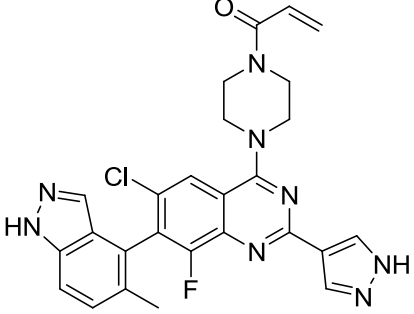
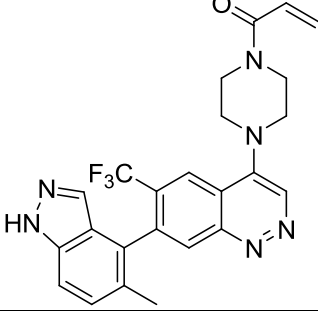
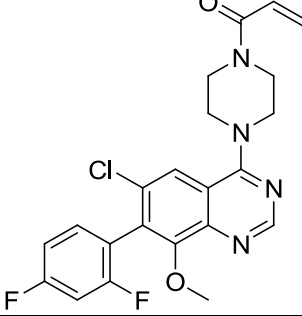
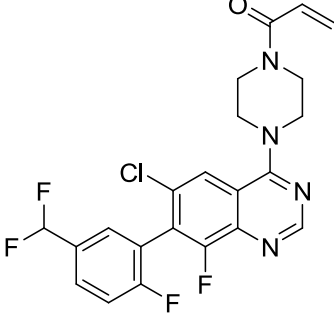
Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
293		4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)хінолін-3-карбонітрил	P	475,2
294		2-(1-акрилоїл-4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-іл)ацетонітрил	O	490,2
295		(E)-1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)-4-(диметиламіно)бут-2-ен-1-он	O	508,2
296		1-(4-(7-(2,4-дифторфеніл)-6,8-дифторхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Y	417,22
297		1-(4-(6,8-дифтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Y	435,3

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
298		1-(4-(6,8-дифтор-7-(6-метил-1Н-індазол-7-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Y	435,3
299		1-(4-(6,8-дифтор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Y	415,3
300		1-(4-(6-хлор-7-(5-метил-1Н-індазол-4-іл)-2-(тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	F	519,3
301		(Е)-1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)-4-(диметиламіно)бут-2-ен-1-он	O	488,2
302		1-(4-(6-хлор-8-метокси-7-(5-метил-1Н-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Z	463,3

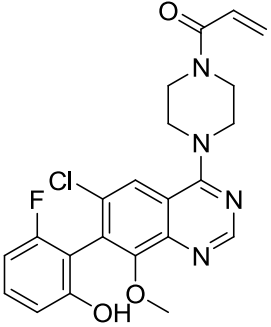
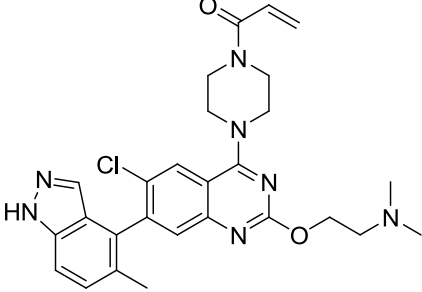
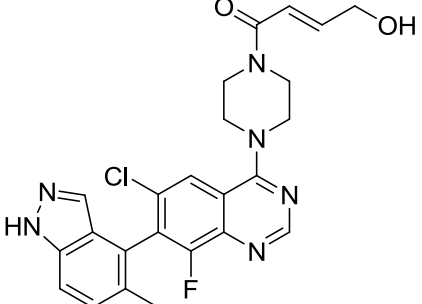
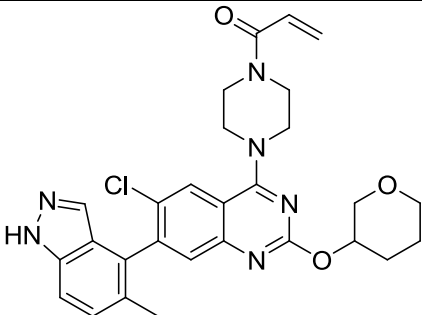
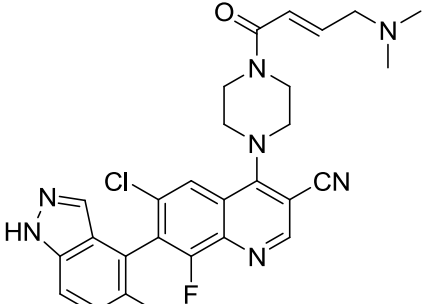
Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
303		1-(4-(6,8-дихлор-7-(2-гідроксинафтален-1-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	V	479,1
304		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1Н-індазол-4-іл)-2-(1Н-піразол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	AG	517,0
305		1-(4-(7-(5-метил-1Н-індазол-4-іл)-6-(трифторметил)цинолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	X	467,2
306		1-(4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфеніл)-8-метоксихіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Z	445,2
307		1-(4-(6-хлор-7-(5-(дифторметил)-2-фторфеніл)-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	O	461,2

Ілюстративні сполуки

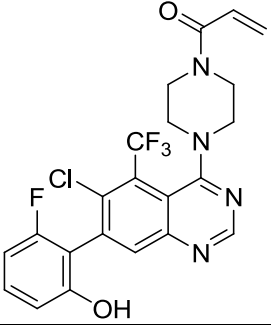
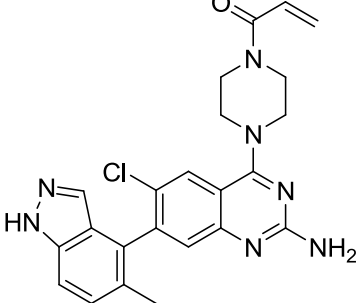
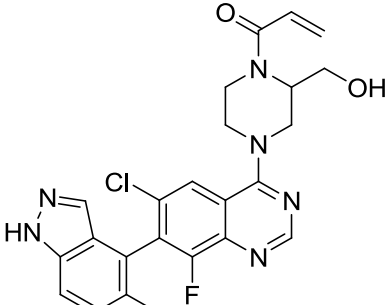
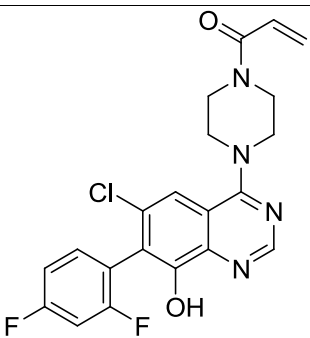
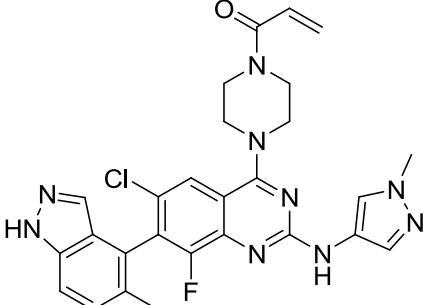
№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
308		4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-8-фтор-7-(6-метил-1H-індазол-7-іл)хінолін-3-карбонітрил	P	475,1
309		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)-2-(1H-піразол-5-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	AG	517,1
310		(E)-6-хлор-4-(4-(4-(диметиламіно)бут-2-еноїл)піперазин-1-іл)-8-фтор-7-(3-гідроксинафтален-1-іл)хінолін-3-карбонітрил	P	544,2
311		(E)-4-аміно-1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)бут-2-ен-1-он	O	480,2
312		1-(4-(6-хлор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)-2-(метиламіно)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	F	462,3

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
313		1-(4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)-8-метоксихіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Z	443,2
314		1-(4-(6-хлор-2-(2-(диметиламіно)етокси)-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	F	520,4
315		(E)-1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)-4-гідроксибут-2-ен-1-он	O	481,3
316		1-(4-(6-хлор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)-2-(тетрагідро-2H-піран-3-ілокси)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	F	533,3
317		(E)-6-хлор-4-(4-(4-(диметиламіно)бут-2-еноіл)піперазин-1-іл)-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)хінолін-3-карбонітрил	P	532,3

Таблиця 1

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
318		1-(4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)-5-(трифторметил)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	AA	481,1
319		1-(4-(2-аміно-6-хлор-7-(5-метил-1Н-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	F	448,2
320		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1Н-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)-2-(гідроксиметил)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	O	481,2
321		1-(4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфеніл)-8-гідроксхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Z	431,1
322		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1Н-індазол-4-іл)-2-(1-метил-1Н-піразол-4-іламіно)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	F	546,2

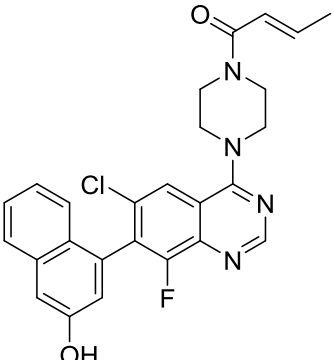
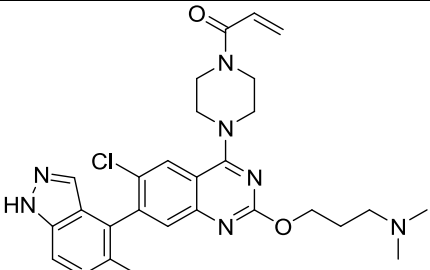
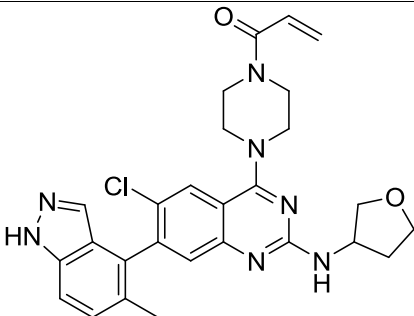
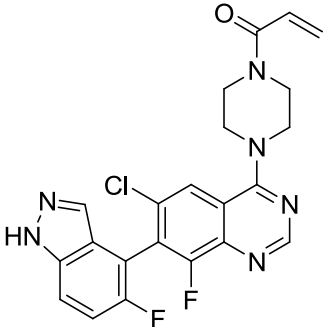
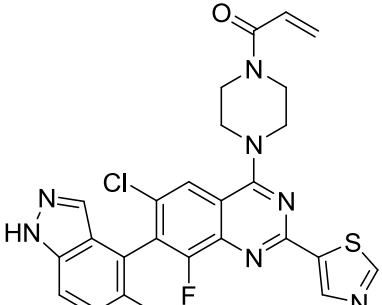
Таблиця 1

Ілюстративні сполуки

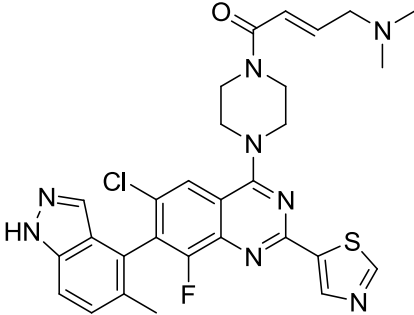
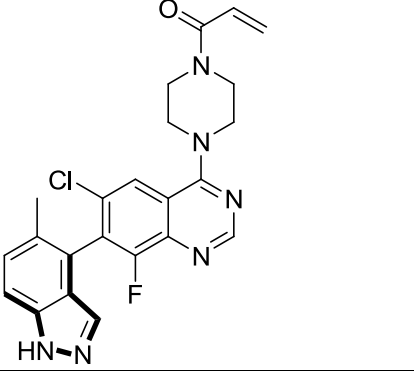
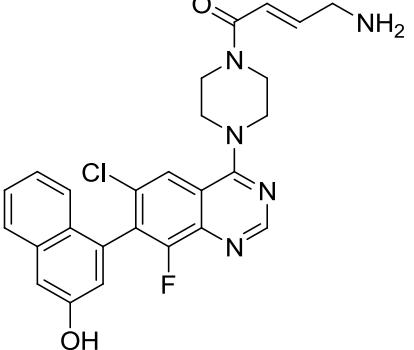
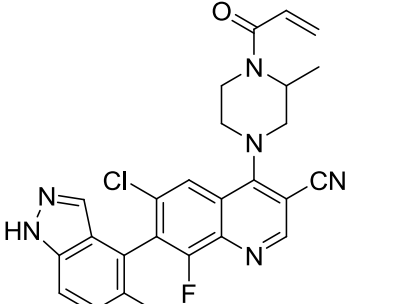
№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
323		1-(4-(6-хлор-2-(2-(диметиламіно)етокси)-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	F	538,2
324		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-метил-1H-індазол-7-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	B	451,1
325		(E)-1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гідроксинафтален-1-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)-4-(диметиламіно)бут-2-ен-1-он	O	520,3
326		4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)хінолін-2(1H)-он	AB	448,2
327		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)-2-метилпіперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	O	465,2

Таблиця 1

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
328		(Е)-1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гідроксинафтален-1-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)бут-2-ен-1-он	O	477,2
329		1-(4-(6-хлор-2-(3-(диметиламіно)пропокси)-7-(5-метил-1Н-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	F	534,3
330		1-(4-(6-хлор-7-(5-метил-1Н-індазол-4-іл)-2-(тетрагідрофуран-3-іламіно)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	F	518,3
331		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-фтор-1Н-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Q	455,1
332		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1Н-індазол-4-іл)-2-(тіазол-5-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	AG	534,1

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
333		(E)-1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)-2-(тіазол-5-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)-4-(диметиламіно)бут-2-ен-1-он	AG	591,1
334		(R)-1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	O	451,2
335		(E)-4-аміно-1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гідроксинафтален-1-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)бут-2-ен-1-он	O	492,2
336		4-(4-акрилоїл-3-метилпіперазин-1-іл)-6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)хінолін-3-карбонітрил	P	489,2

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
337		1-(4-(6-хлор-7-(3-(дифторметил)нафтален-1-іл)-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	O	497,2
338		1-(4-(6-хлор-2-(диметиламіно)-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	AC	494,4
339		1-(4-(6-хлор-2-(3-(диметиламіно)пропокси)-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	B	552,2
340		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-фтор-5-метил-1H-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	AH	469,1
341		1-(4-(6-хлор-2-(2-(диметиламіно)етокси)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	F	518,2

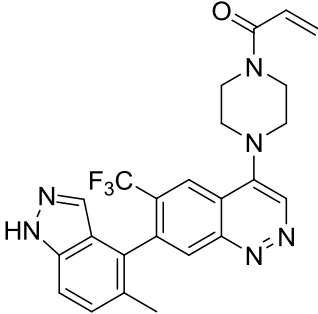
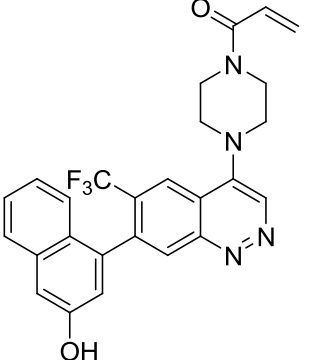
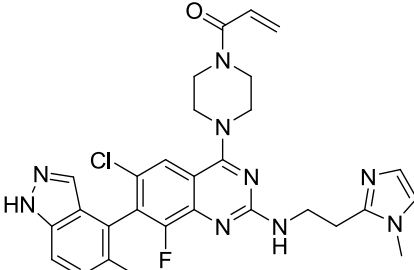
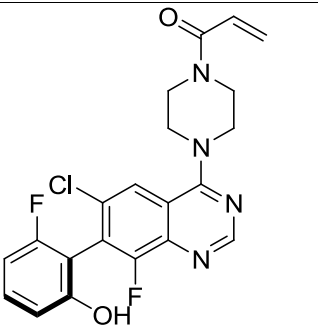
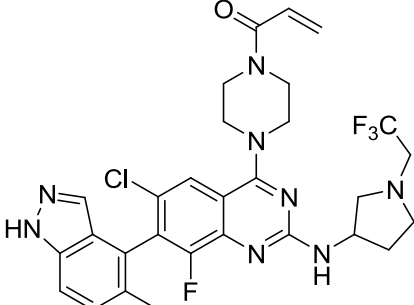
Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
342		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)-2-(2-морфоліноетокси)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	F	580,2
343		1-(4-(6-хлор-5-фтор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	AD	431,2
344		1-(4-(6-хлор-2-(диметиламіно)-8-фтор-7-(3-гідроксинафтален-1-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	AC	506,3
345		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гідроксинафтален-1-іл)-2-(метиламіно)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	AC	492,2

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
346		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гідроксинафтален-1-іл)хіназолін-4-іл)-2-((диметиламіно)метил)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	O	520,2
347		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1Н-індазол-4-іл)-2-(тетрагідрофуран-3-іламіно)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	AC	536,3
348		1-(4-(6-хлор-7-(3-гідроксинафтален-1-іл)-8-метоксихіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	Z	475,3
349		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-(2,2,2-трифторетил)піролідін-3-іламіно)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	AC	629,3

Ілюстративні сполуки

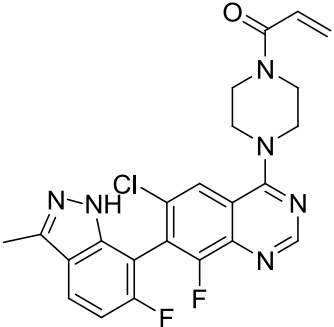
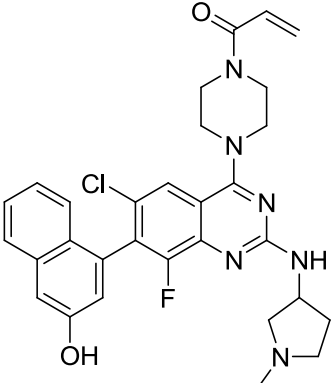
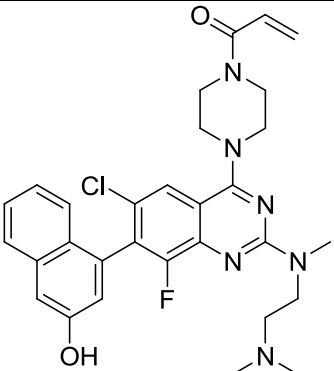
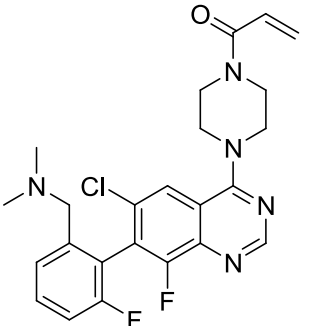
№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
350		1-(4-(7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)-6-(трифторметил)цинолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	X	467,3
351		1-(4-(7-(3-гідроксинафтален-1-іл)-6-(трифторметил)цинолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	X	479,2
352		1-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)етиламіно)-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	F	575,2
353		(S)-1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	O	431,2
354		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)-2-(1-(2,2,2-трифторетил)піролідин-3-іламіно)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	AC	617,3

Таблиця 1

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
355		1-(4-(6-хлор-2-(2-(диметиламіно)етиламіно)-8-фтор-7-(3-гідроксинафтален-1-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	AC	549,3
356		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)-2-(2,2,2-трифторетиламіно)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	AC	548,3
357		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)-2-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	F	594,2
358		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)-2-(2-(піролідин-1-іл)етокси)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	F	564,2

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
359		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(6-фтор-3-метил-1Н-індазол-7-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	В	469,1
360		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гідроксинафтален-1-іл)-2-(1-метилпіролідін-3-іламіно)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	AC	561,4
361		1-(4-(6-хлор-2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-8-фтор-7-(3-гідроксинафтален-1-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	AC	563,4
362		1-(4-(6-хлор-7-(2-((диметиламіно)метил)-6-фторфеніл)-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	О	472,3

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
363		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)-2-(1-метилпіперидин-4-іламіно)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	AC	563,4
364		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гідроксинафтален-1-іл)-2-(3,3,3-трифторпропіламіно)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	AC	560,30
365		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	AC	550,30
366		N-(2-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)хіназолін-2-ілокси)етил)ацетамід	AC	552,35

Таблиця 1

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
367		1-(4-(6-хлор-2-(2-(диметиламіно)етокси)-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)-2-метилпіперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	F	552,30
368		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(6-фтор-1H-індазол-7-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	B	455,1
369		1-(4-(6-хлор-8-фтор-2-(2-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)етокси)-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	F	575,2
370		(R)-1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	O	431,2

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
371		1-(4-(6-хлор-2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-8-фтор-7-(5-метил-1Н-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	AC	551,35
372		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1Н-індазол-4-іл)-2-(1-метилпіролідін-3-іламіно)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	AC	549,30
373		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1Н-індазол-4-іл)-2-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	F	593,30
374		1-(4-(6-хлор-2-(2-(диметиламіно)етокси)-8-фтор-7-(3-гідроксинафтален-1-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	F	550,25

Ілюстративні сполуки

№	Структура	Назва	Спосіб	[M+H] ⁺
375		1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1Н-індазол-4-іл)-2-(1-метил-1Н-піразол-4-ілокси)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он	F	547,25
376		4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-8-фтор-7-(3-гідроксинафтален-1-іл)хіназолін-2-карбонітрил	AI	488,15

* [M+Na]⁺+ [M-H]⁻

[M]

Кожну із сполук в таблиці 1 одержували і аналізували за допомогою мас-спектрометрії та/або ¹H ЯМР. Експериментальні дані мас-спектрометрії включені в таблицю 1 вище. Ілюстративні процедури синтезу описані більш докладно нижче і в прикладах. Загальні способи, за допомогою яких можна одержувати сполуки, представлені нижче і вказані в таблиці 1 вище.

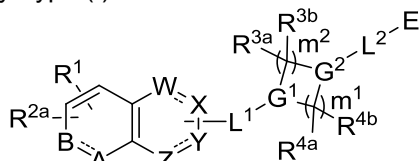
Необхідно розуміти, що в даному описі комбінації замісників та/або змінних зображених формул допустимі, тільки якщо такі додаткові можливості приводять до стабільних сполук.

Спеціалістам в даній галузі також буде зрозуміло, що в способах одержання сполук, описаних в даному документі, функціональні групи проміжних сполук можуть потребувати захисту придатними захисними групами. Такі функціональні групи включають без обмеження гідрокси, аміно, меркапто і карбонову кислоту. Придатні захисні групи для гідрокси включають триалкілсиліл або діарилалкілсиліл (наприклад, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл або триметилсиліл), тетрагідропіраніл, бензил тощо. Придатні захисні групи для аміно, амідино і гуанідино включають трет-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл тощо. Придатні захисні групи для меркапто включають -C(O)-R» (де R» являє собою алкіл, арил або арилалкіл), п-метоксибензил, тритил тощо. Придатні захисні групи для карбонової кислоти включають алкіл, арил або арилалкілові естери. Захисні групи необов'язково додають або видаляють відповідно до стандартних методик, які відомі спеціалісту в даній галузі та які описано в даному документі. Застосування захисних груп докладно описано в Green, T.W. and P.G.M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3rd Ed., Wiley. Як буде зрозуміло спеціалісту в даній галузі, захисна група також може представляти собою полімерну смолу, таку як смола Ванга, смола Ринка або 2-хлортритилхлоридна смола.

Спеціалісту в даній галузі також буде зрозуміло, що незважаючи на те, що такі захищені похідні сполук за даним винаходом можуть не мати фармакологічної активності як такої, їх можна вводити ссавцю і згодом вони можуть перетворюватися під час обміну речовин в організмі з утворенням сполук за даним винаходом, які є фармацевтично активними. Такі похідні, отже, можна описати як «проліки». Всі проліки сполук за даним винаходом включені в обсяг даного винаходу.

Більше того, всі сполуки за даним винаходом, які існують у формі вільної основи або кислоти, можуть бути перетворені в їхні фармацевтично прийнятні солі шляхом обробки відповідною неорганічною або органічною основою або кислотою за допомогою способів, відомих спеціалісту в даній галузі. Солі сполук за даним винаходом можуть бути перетворені в їхню форму вільної основи або кислоти за допомогою стандартних методик.

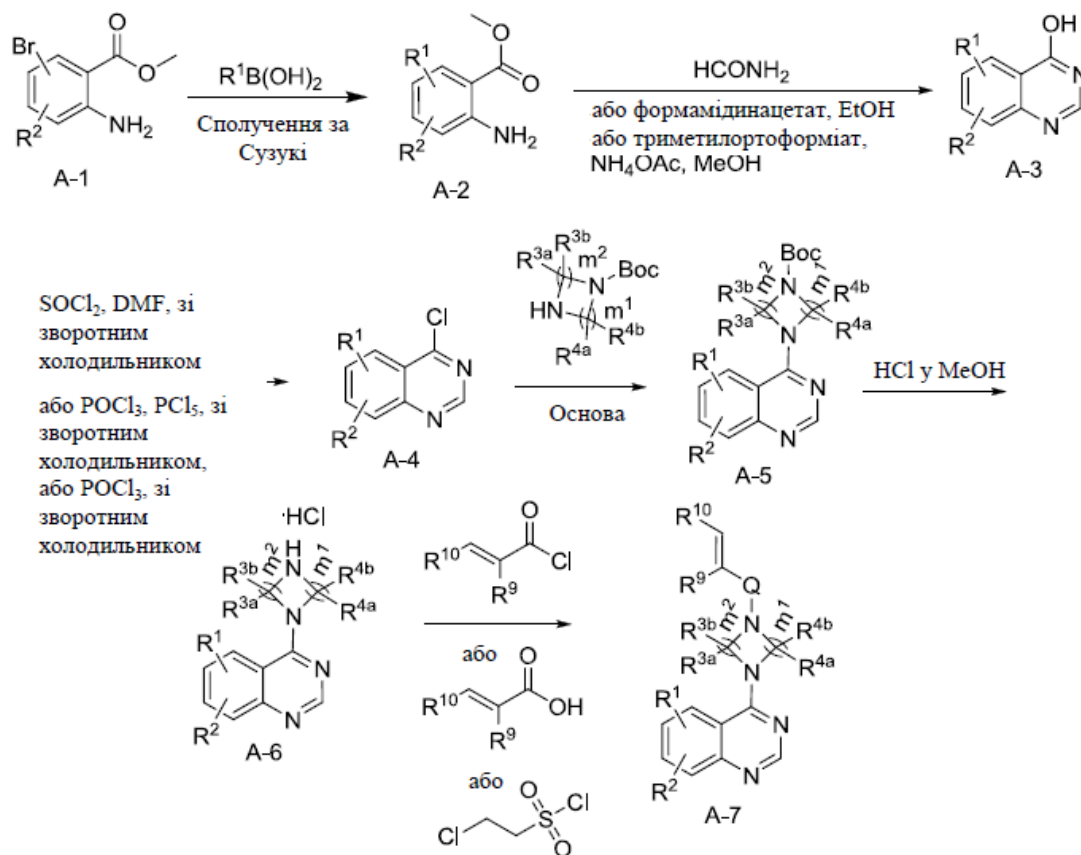
Наступні загальні схеми реакції демонструють ілюстративні способи одержання сполук структури (I):



(I),

або їхніх фармацевтично прийнятних солей, таутомерів або стереоізомерів, де R^1 , R^{2a} , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , G^1 , G^2 , L^1 , L^2 , m^1 , m^2 , A, B, W, X, Y, Z і E є такими, як визначено вище. Для спрощення ілюстрування багато з даних схем, які ідуть далі, ілюструють фрагмент «R²». Фрагмент R² призначений для включення будь-якого з R^{2a} , R^{2b} або R^{2c} . Необхідно розуміти, що спеціаліст в даній галузі зможе одержати такі сполуки подібними способами або шляхом поєднання інших способів, відомих спеціалісту в даній галузі. Також необхідно розуміти, що спеціаліст в даній галузі зможе отримати подібним чином, як описано нижче, й інші сполуки структури (I), конкретно не проілюстровані нижче, з використанням відповідних вихідних компонентів і за необхідністю з модифікуванням параметрів синтезу. Зазвичай, вихідні компоненти можна одержати з таких джерел, як Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI та Fluorochem USA тощо, або синтезувати згідно з джерелами, відовими спеціалісту в даній галузі (див., наприклад, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)), або одержати, як описано в даному документі.

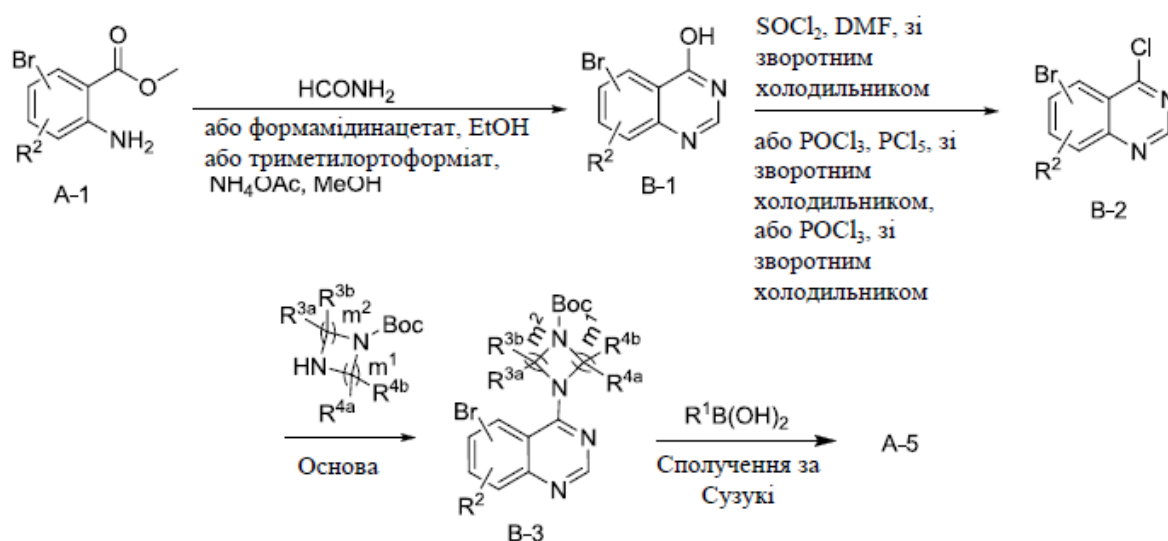
Загальна схема реакції 1



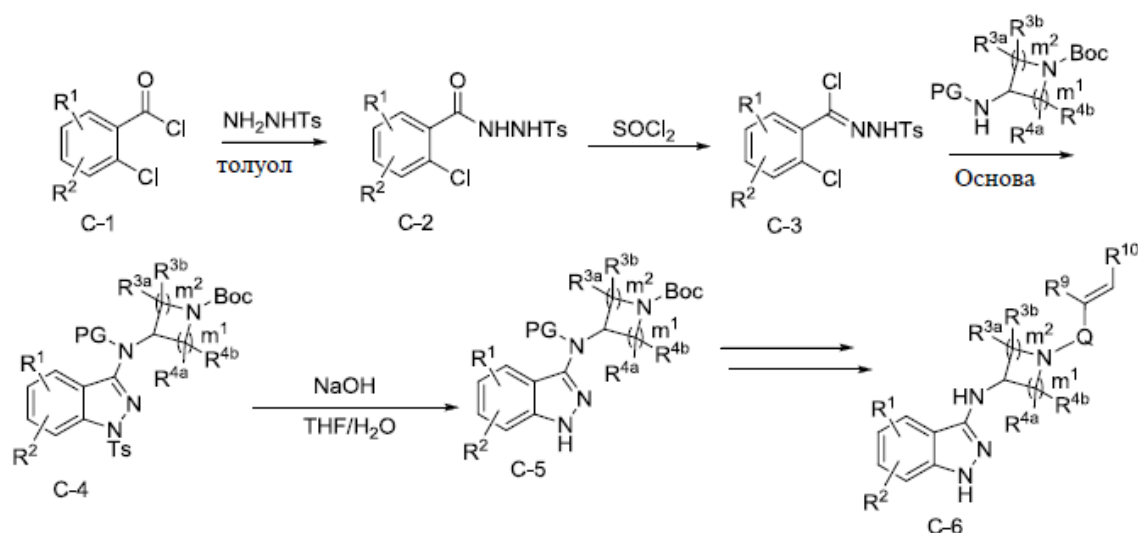
Варіанти здійснення сполуки структури (I) (наприклад, сполуки A-7) можуть бути одержані

відповідно до загальної схеми реакції 1 ("Спосіб А"), де R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q , m^1 і m^2 є такими, як визначено вище в даному документі. Показані на загальній схемі реакції 1 сполуки структури А-1 можна придбати з комерційних джерел або одержати відповідно до способів, відомих фахівцю середньої кваліфікації у даній галузі. Реакція А-1 в умовах Сузукі забезпечує у результаті сполуку А-2. Реакція сполук структури А-2 із формамідом або іншими придатними реагентами, такими як формамідинацетат або триметилортоформіат, забезпечує у результаті хіназоліни структури А-3. А-3 хлорують у відповідних умовах (наприклад, $SOCl_2$, $POCl_3/PCl_5$ або $POCl_3$) з одержанням хлорхіназоліну А-4. Реакція А-4 з захищеним відповідним чином гетероциклом в основних умовах забезпечує у результаті сполуку А-5. Відповідні захисні групи включають бутилоксикарбоніл (Boc), як показано на загальній схемі реакції 1, а також інші захисні групи, відомі у даній галузі. Зняття захисної групи з А-5 з наступним ацилюванням хлорангідридом (або сульфонілхлоридом) або кислотою і відповідними активувальними реагентами забезпечує у результаті сполуку А-7.

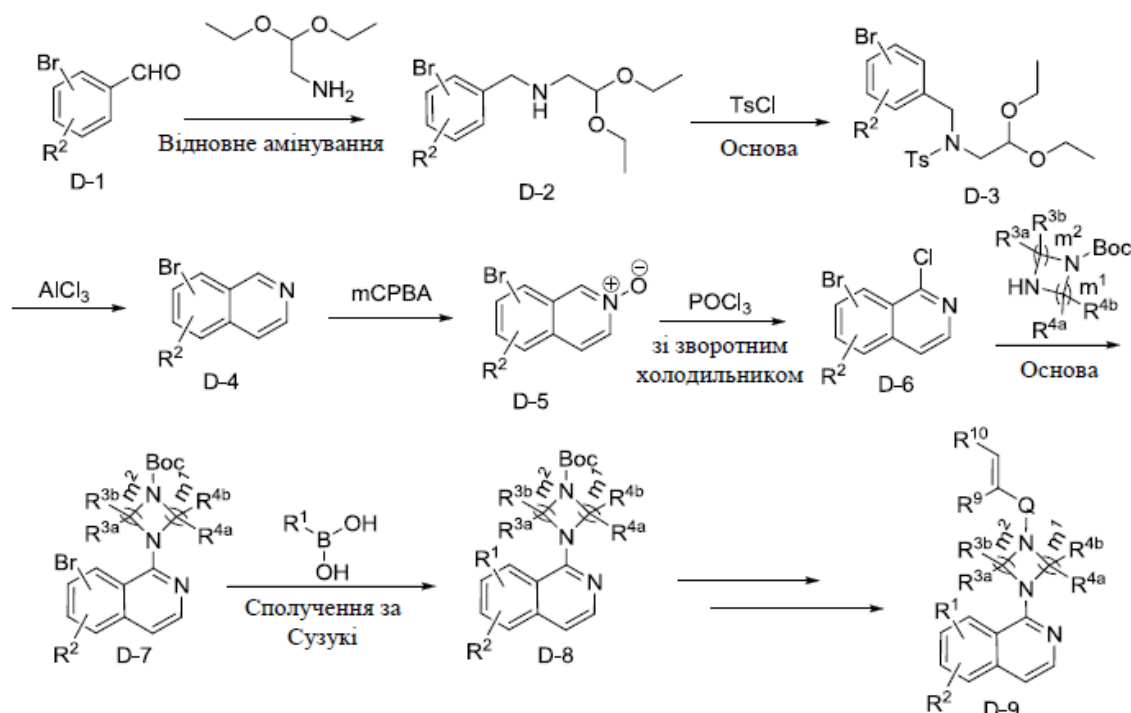
Загальна схема реакції 2



Як альтернатива, варіанти здійснення сполуки структури (I) (наприклад, сполуки А-7) можуть бути одержані відповідно до загальної схеми реакції 2 ("Спосіб В"), де R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q , m^1 і m^2 є такими, як визначено вище в даному документі. Сполуки структури А-1 одержують або купують, як описано вище. Обробка сполуки А-1 формамідом або іншими придатними реагентами, такими як формамідинацетат або триметилортоформіат, забезпечує у результаті хіназоліни структури В-1. Потім В-1 можна хлорувати з одержанням сполуки В-2 і забезпечувати реакцію з захищеним відповідним чином гетероциклом в основних умовах з одержанням сполуки В-3, як описано вище для способу А. Потім сполучення за Сузукі забезпечує у результаті сполуку А-5, яку можна перетворювати в сполуку А-7, як описано вище у способі А.

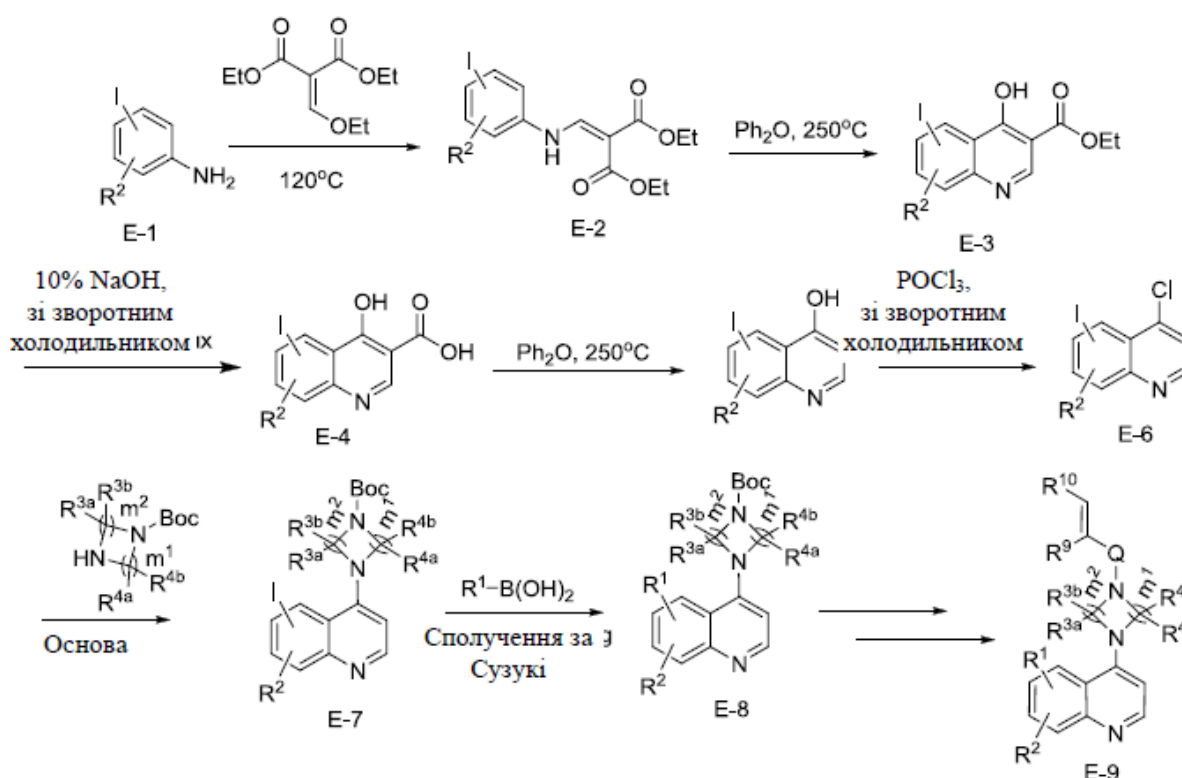
Загальна схема реакції 3

Інші варіанти здійснення сполуки структури (I) (наприклад, сполуки C-6) можуть бути одержані відповідно до загальної схеми реакції 3 ("Спосіб C"), де R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q, m^1 і m^2 є такими, як визначено вище в даному документі. Як показано на загальній схемі реакції 3, сполуки структури C-1, які можуть бути придбані з комерційних джерел або одержані відповідно до добре відомих процедур, вступають в реакцію з тозилгідразином з одержанням сполуки C-2. Потім хлорування C-2 відповідним реагентом (відповідними реагентами), наприклад тіонілхлоридом, забезпечує у результаті сполуку C-3, яка може вступати в реакцію в основних умовах із захищеним відповідним чином гетероциклом (PG = захисна група або C_1 - C_6 алкіл) з одержанням індазолу C-4. Тозильну групу видаляють з C-4 за допомогою обробки гідроксидом натрію в $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ з одержанням C-5. Потім видалення захисної групи азоту й ацилювання або тіоацилювання, як описано у способі A, забезпечує у результаті необхідну сполуку C-6.

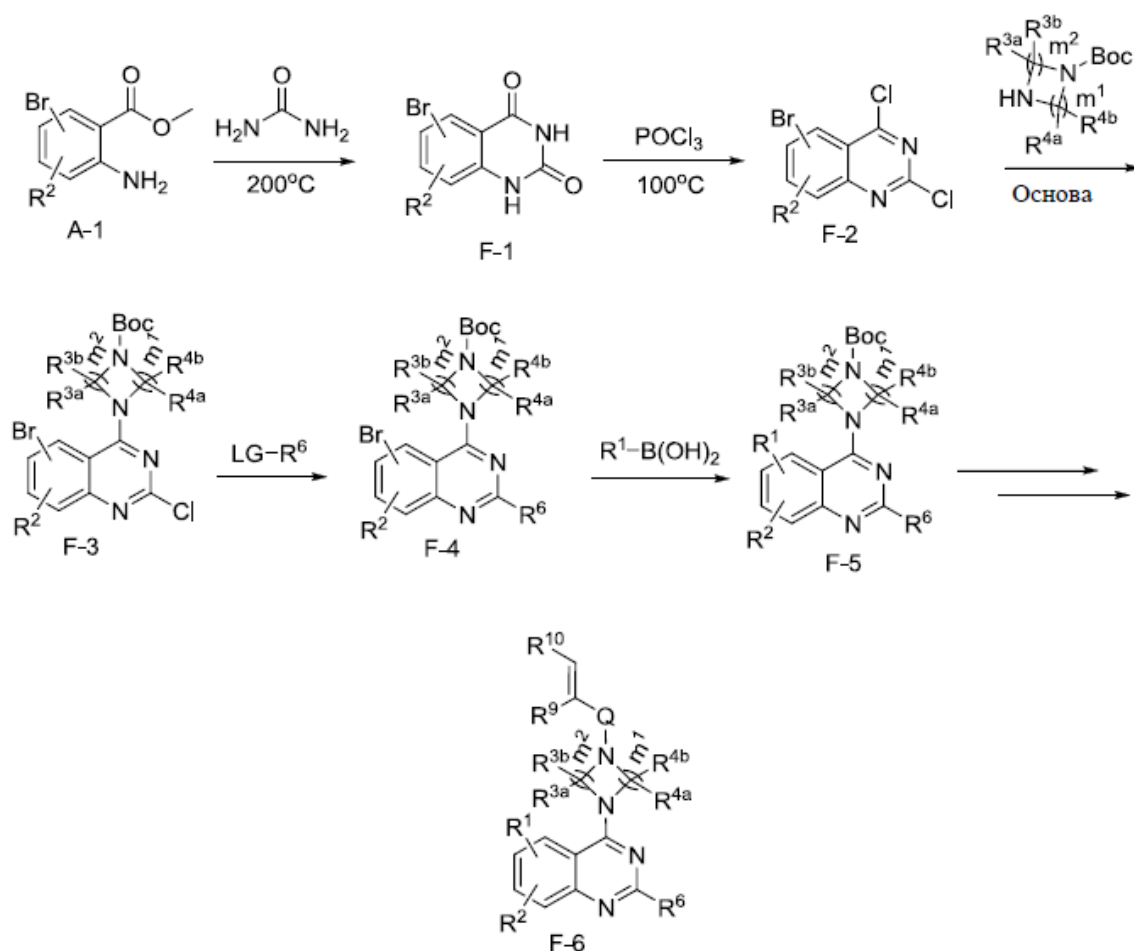
Загальна схема реакції 4

Інші варіанти здійснення сполуки структури (I) (наприклад, сполуки D-9) можуть бути одержані відповідно до загальної схеми реакції 4 ("Спосіб D"), де R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q, m^1 і m^2 є такими, як визначено вище в даному документі. Як показано на загальній схемі реакції 4, бензальдегід D-1 обробляють в умовах відновного амінування з одержанням сполуки D-2. Утворення тозил-захищеного аміну (D-3) з наступною обробкою відповідною кислотою Льюїса (наприклад, $AlCl_3$) забезпечує у результаті ізохінолін D-4. Окиснення сполуки D-4 мета-хлорпербензойною кислотою (mCPBA) забезпечує у результаті сполуку D-5, яку можна хлорувати за допомогою обробки відповідним реагентом, таким як $POCl_3$. Хлорид D-6 потім обробляють за допомогою способу, що є аналогічним описаному для способу B, з одержанням сполуки D-9.

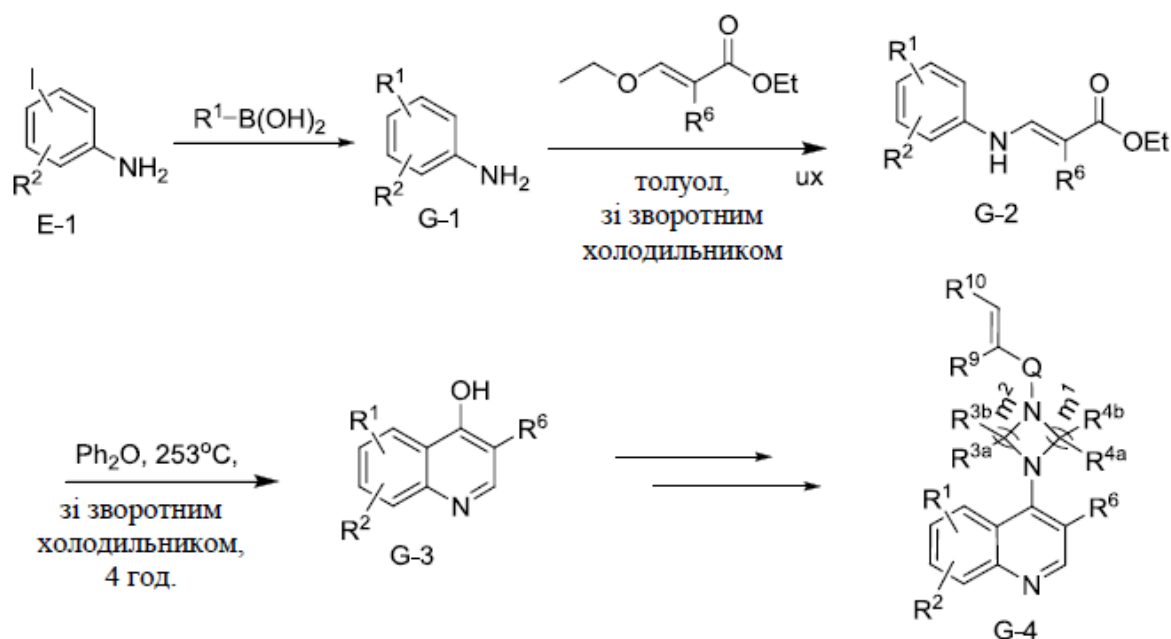
Загальна схема реакції 5



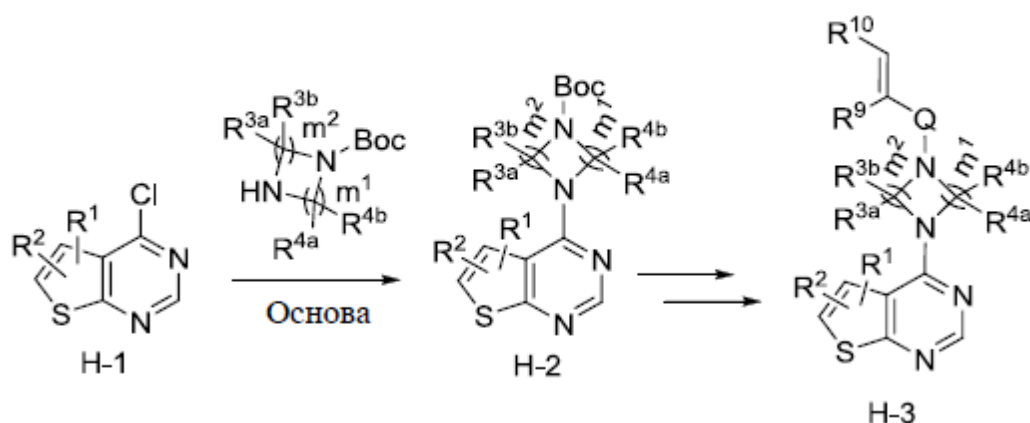
Інші варіанти здійснення сполуки структури (I) (наприклад, сполуки E-9) можуть бути одержані відповідно до загальної схеми реакції 5 ("Спосіб E"), де R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q, m^1 і m^2 є такими, як визначено вище в даному документі. Як показано на загальній схемі реакції 5, анілін E-1, який можна придбати з комерційних джерел або одержати за допомогою добре відомих процедур, може вступати в реакцію з діетил-2-(етоксиметил)малонатом з одержанням сполуки E-2. Сполуку E-2 потім можна піддати циклізації при нагріванні у відповідному висококиплячому розчиннику (наприклад, Ph_2O) з одержанням хінолону E-3. Омилення сполуки E-3 з наступним декарбоксилюванням забезпечує у результаті відповідно сполуки E-4 і E-5. Сполуку E-5 потім обробляють за допомогою способу, що є аналогічним описаному для способу B, з одержанням сполуки E-9.

Загальна схема реакції 6

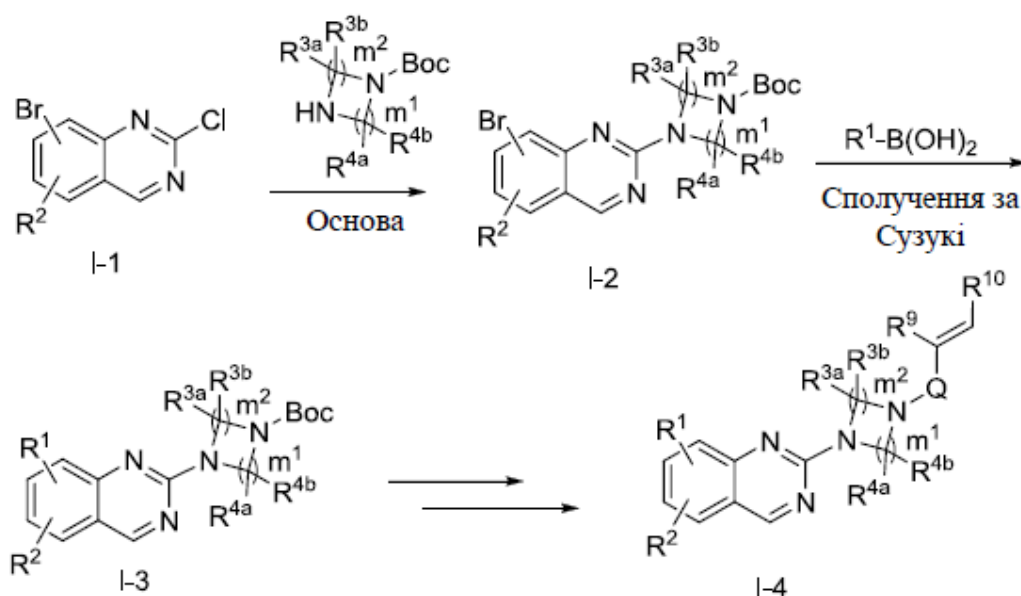
- Інші варіанти здійснення сполуки структури (I) (наприклад, сполуки F-6) можуть бути одержані відповідно до загальної схеми реакції 6 ("Спосіб F"), де $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^{3a}, \text{R}^{3b}, \text{R}^{4a}, \text{R}^{4b}, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{Q}, \text{m}^1$ і m^2 є такими, як визначено вище в даному документі. Як показано на загальній схемі реакції 6, A-1 піддають циклізації до хіназоліндіону F-1 шляхом обробки сечовиною. Хлорування сполуки F-1 шляхом обробки POCl_3 з наступною реакцією з захищеним гетероциклом забезпечує у результаті відповідно сполуки F-2 і F-3. Замісник R^6 вводять шляхом $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ -реакції G-3 з $\text{LG}-\text{R}^6$, де LG являє собою відповідну групу, що відходить. Наприклад, якщо R^6 являє собою ціано або алкокси, LG являє собою натрій або інший відповідний катіон. Потім для одержання сполуки F-6 можна застосовувати загальні процедури, описані вище відносно способу B.

Загальна схема реакції 7

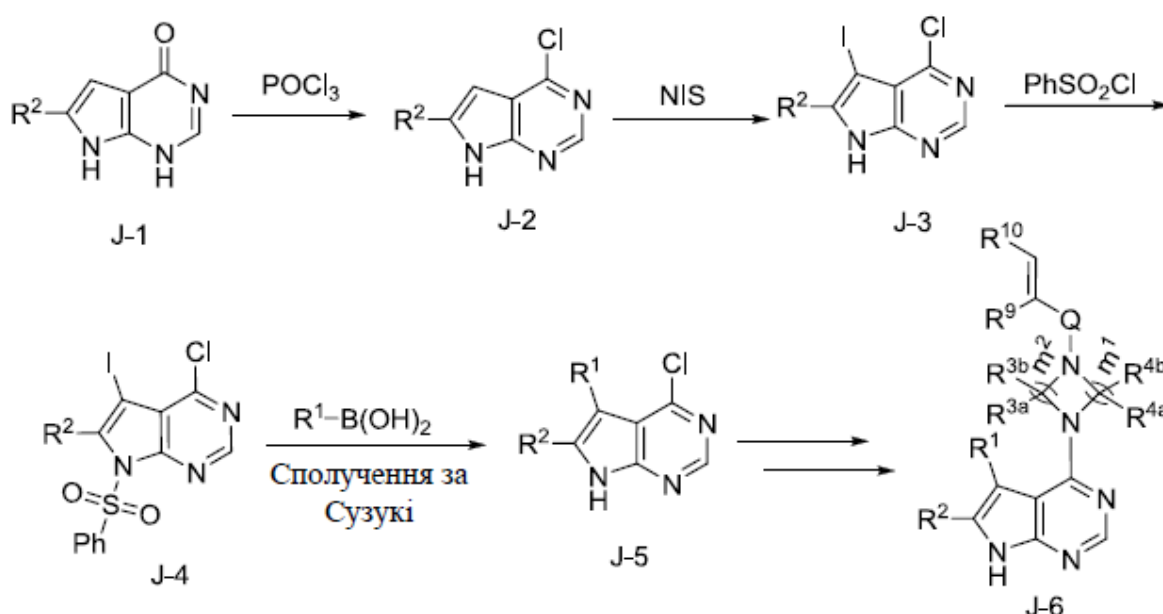
Інші варіанти здійснення сполуки структури (I) (наприклад, сполуки G-4) можуть бути одержані відповідно до загальної схеми реакції 7 ("Спосіб G"), де R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q, m^1 і m^2 є такими, як визначено вище в даному документі. Як показано на загальній схемі реакції 7, анілін E-1 обробляють в умовах Сузукі для введення замісника R^1 . Сполуку G-1 потім нагрівають у толуолі із заміщеним відповідним чином ненасиченим естером з одержанням сполуки G-2. Циклізація сполуки G-2 до гідроксихіноліну G-3 супроводжується нагріванням у висококиплячому розчиннику (наприклад, Ph_2O) протягом відповідного проміжку часу. Потім з дотриманням загальних процедур, викладених у способі A, одержують у результаті сполуку G-4.

Загальна схема реакції 8

Інші варіанти здійснення сполуки структури (I) (наприклад, сполуки H-3) можуть бути одержані відповідно до загальної схеми реакції 8 ("Спосіб H"), де R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q, m^1 і m^2 є такими, як визначено вище в даному документі. Відносно загальної схеми реакції 8, тієнопіримідин H-1 може бути одержаний відповідно до добре відомих процедур або придбаний з комерційних джерел. Сполуку H-1 обробляють захищеним відповідним чином гетероциклом в основних умовах з одержанням сполуки H-2. Зняття захисної групи з наступним ацилюванням або тіоацилюванням відповідно до процедур, описаних вище потім забезпечує у результаті сполуку H-3.

Загальна схема реакції 9

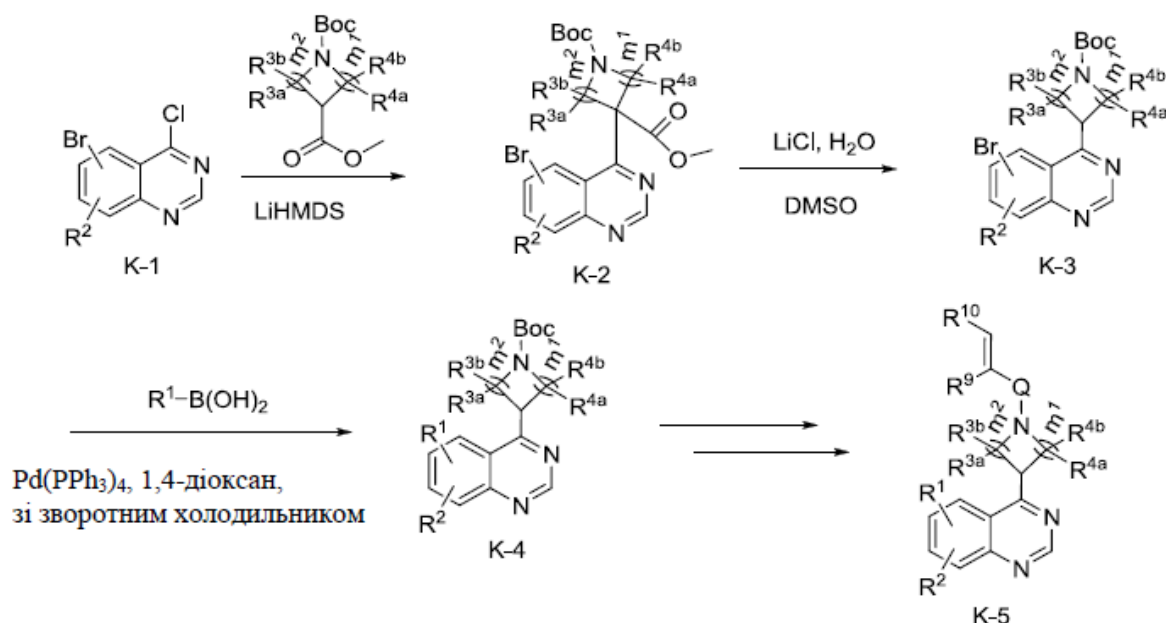
Інші варіанти здійснення сполуки структури (I) (наприклад, сполуки I-4) можуть бути одержані відповідно до загальної схеми реакції 9 ("Спосіб I"), де R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q, m^1 і m^2 є такими, як визначено вище в даному документі. Відносно загальної схеми реакції 9, хіназолін I-1 може бути одержаний відповідно до добре відомих процедур або придбаний з комерційних джерел. I-1 обробляють захищеним відповідним чином гетероциклом в основних умовах з одержанням сполуки I-2. Реакція Сузукі сполуки I-2 з відповідним реагентом для введення фрагмента R^1 забезпечує у результаті сполуку I-3. Із сполуки I-3 потім знімають захисну групу і ацилюють (або тіоацилюють) відповідно до процедур, описаних вище, з одержанням сполуки I-4.

Загальна схема реакції 10

Інші варіанти здійснення сполуки структури (I) (наприклад, сполуки J-6) можуть бути одержані відповідно до загальної схеми реакції 10 ("Спосіб J"), де R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q, m^1 і m^2 є такими, як визначено вище в даному документі. Відносно загальної схеми реакції 10, піролопіримідинон J-1 може бути одержаний відповідно до добре відомих процедур

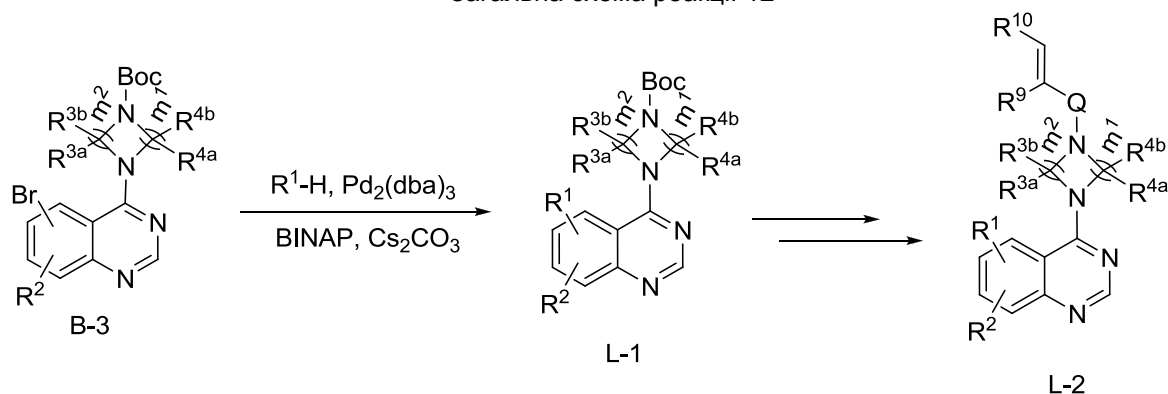
або придбаний з комерційних джерел. Сполуку J-1 хлорують відповідним реагентом (наприклад, POCl₃) з одержанням сполуки J-2, яку потім йодують відповідним реагентом, таким як N-йодсукцинімід (NIS), з одержанням J-3. Захист J-3 з наступною реакцією Сузукі забезпечує у результаті сполуку J-5. J-5 потім обробляють відповідно до процедур, описаних вище, з одержанням J-6.

Загальна схема реакції 11



Інші варіанти здійснення сполуки структури (I) (наприклад, сполуки K-5) можуть бути одержані відповідно до загальної схеми реакції 11 ("Спосіб К"), де R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R⁹, R¹⁰, Q, m¹ і m² є такими, як визначено вище в даному документі. Відносно загальної схеми реакції 11, хіназолін K-1 може бути одержаний відповідно до добре відомих процедур або придбаний з комерційних джерел. K-1 вступає в реакцію з відповідним естером в основних умовах з утворенням необхідного вуглець-вуглецевого зв'язку. Сполуку K-2 потім піддають декарбоксілюванню з одержанням сполуки K-3. Потім проводять реакцію Сузукі, зняття захисної групи й ацилювання або тіоацилювання, як описано в наведених вище схемах, з одержанням сполуки K-5.

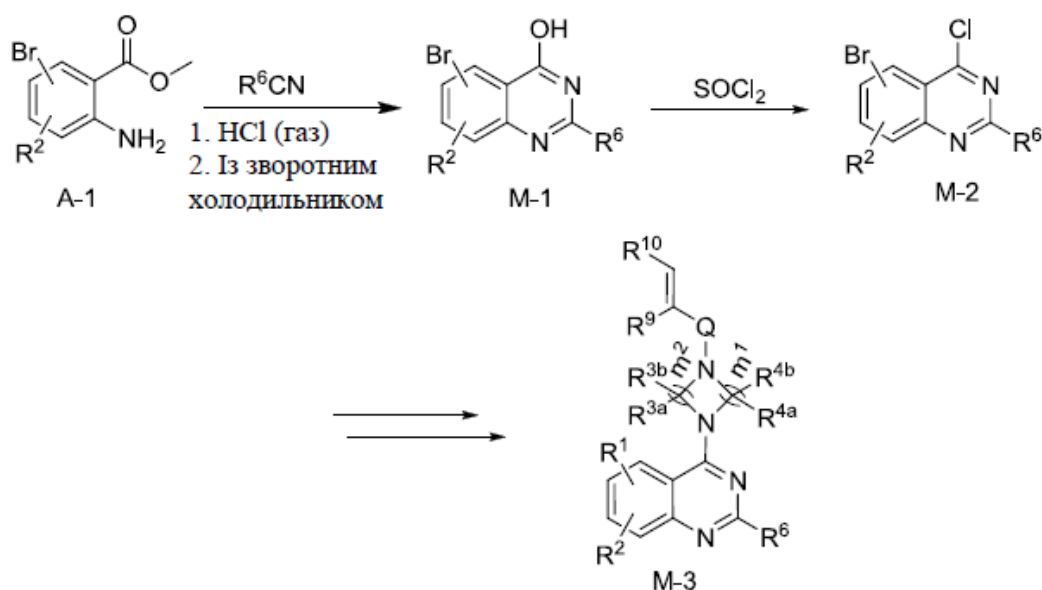
Загальна схема реакції 12



Інші варіанти здійснення сполуки структури (I) (наприклад, сполуки L-2) можуть бути одержані відповідно до загальної схеми реакції 12 ("Спосіб L"), де R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R⁹, R¹⁰, Q, m¹ і m² є такими, як визначено вище в даному документі. Зокрема, сполуки, де R¹ являє собою N-гетероцикл, можуть бути успішно одержані відповідно до способу L. Відносно загальної схеми реакції 12, сполуку B-3 одержують відповідно до способу B і обробляють в умовах Бухвальда (де R¹-H являє собою N-гетероцикл або алкіламініл) з одержанням сполуки L-1. Способи для реакцій Бухвальда добре відомі з рівня техніки. L-1 потім перетворюють в L-2

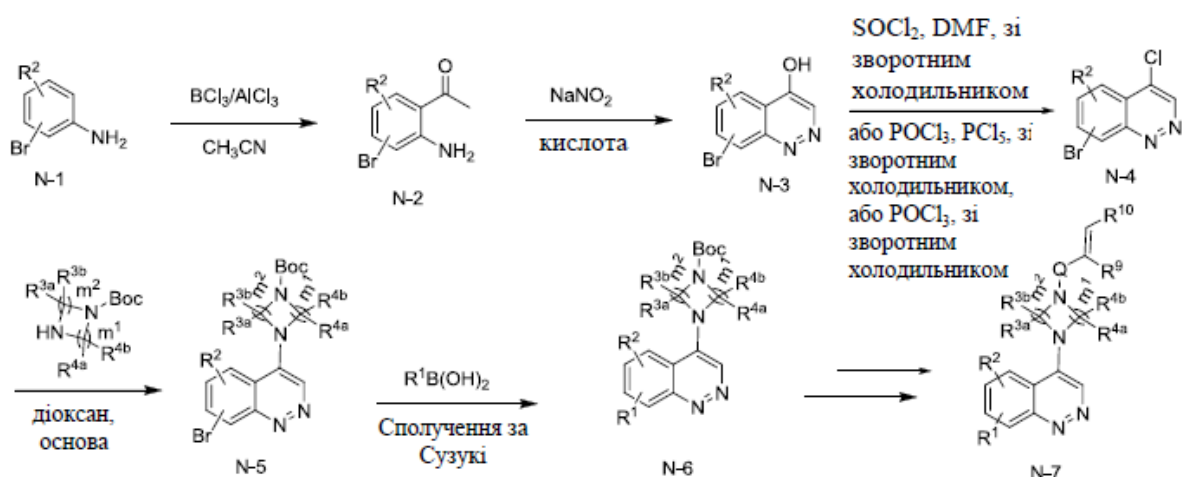
відповідно до наведених вище загальних процедур.

Загальна схема реакції 13



Інші варіанти здійснення сполуки структури (I) (наприклад, сполуки M-3) можуть бути одержані відповідно до загальної схеми реакції 13 ("Спосіб M"), де R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^6 , R^9 , R^{10} , Q, m^1 і m^2 є такими, як визначено вище в даному документі. Відносно загальної схеми реакції 13, сполука A-1 вступає в реакцію з відповідним нітрилом ($R^6\text{CN}$) з утворенням сполуки M-1. У зв'язку з цим R^6 може являти собою будь-який з описаних у даному документі фрагментів R^6 , наприклад алкіл. Сполуку M-1 хлорують за допомогою реакції з відповідним реагентом, таким як тіонілхлорид. Потім одержують сполуку M-3 відповідно до наведених в даному документі загальних процедур, наприклад процедур загальної схеми реакції 2.

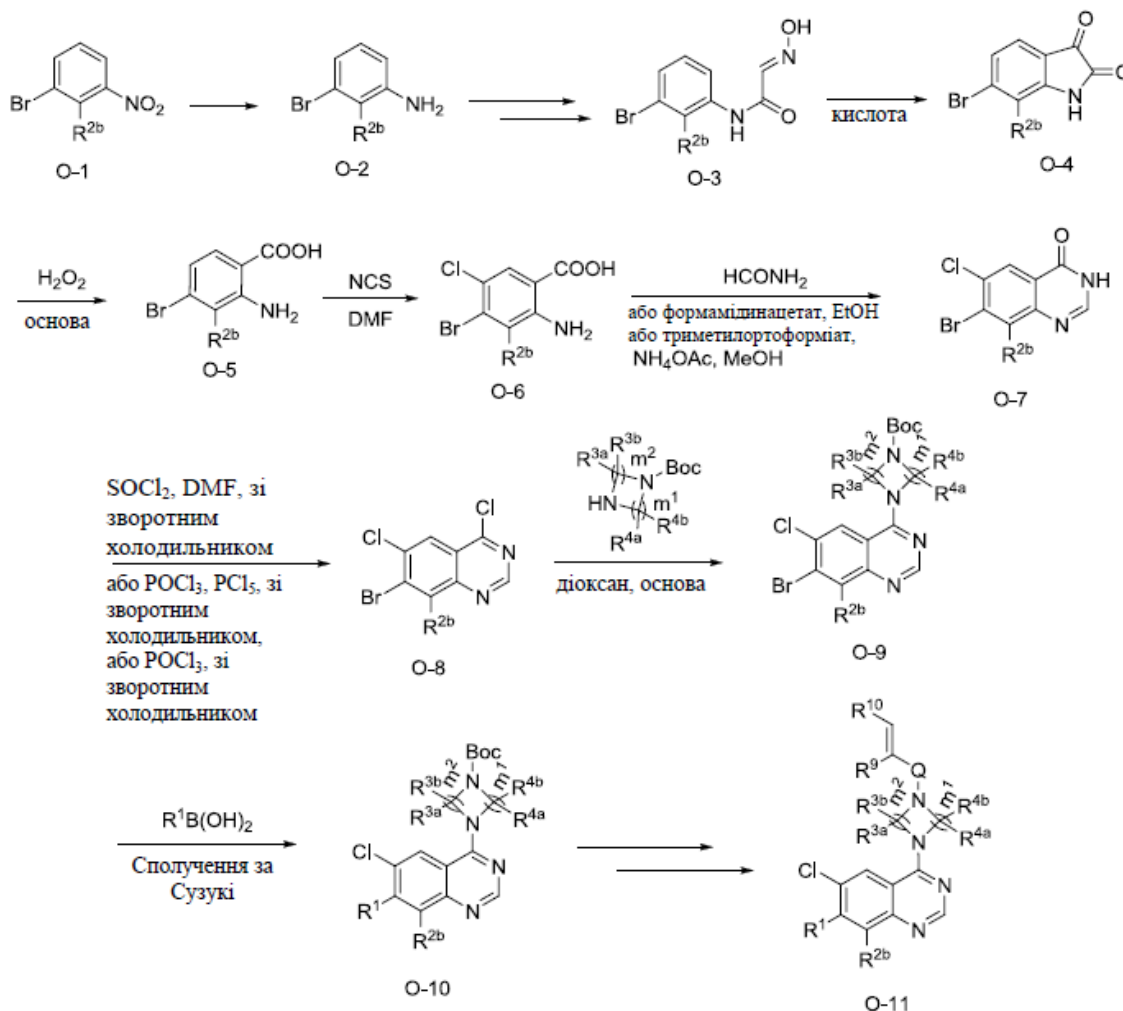
Загальна схема реакції 14



Варіанти здійснення сполуки структури (I) (наприклад, сполуки N-7) можуть бути одержані відповідно до загальної схеми реакції 14 ("Спосіб N"), де R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q, m^1 і m^2 є такими, як визначено вище в даному документі. Як показано на загальній схемі реакції 14, сполуки структури N-1 можуть бути придбані з комерційних джерел або одержані відповідно до способів, відомих фахівцю середньої кваліфікації у даній галузі. Сполука N-1 вступає в реакцію з метилнітрилом з утворенням сполуки N-2. Реакція сполуки N-2 з нітритом натрію в кислих умовах забезпечує у результаті циноліні структури N-3. Сполуку N-3 хлорують у відповідних умовах (наприклад, SOCl_2 , $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$ або POCl_3) з одержанням хлорциноліну N-4. Реакція сполуки N-4 з захищеним відповідним чином гетероциклом в основних умовах забезпечує у

результаті сполуку N-5. Відповідні захисні групи включають бутилоксикарбоніл (BOC), як показано на загальній схемі реакції 1, а також інші захисні групи, відомі у даній галузі. Реакція Сузукі N-5 з відповідним реагентом для введення фрагмента R¹ забезпечує у результаті сполуку N-6. Зняття захисної групи з N-6 з наступним ацилюванням хлорангідридом (або сульфонілхлоридом) або кислотою і відповідними активувальними реагентами забезпечує у результаті сполуку N-7.

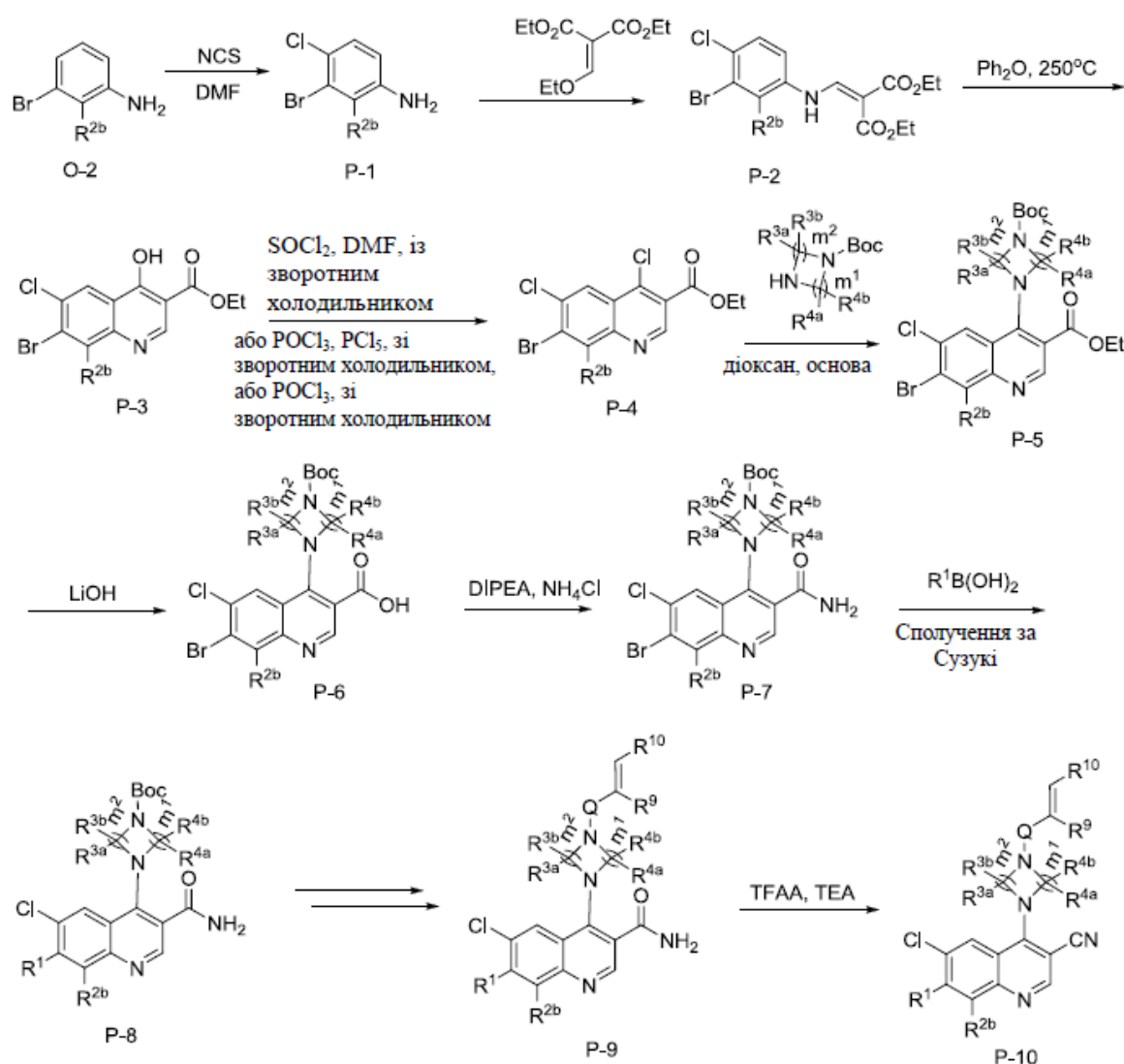
Загальна схема реакції 15



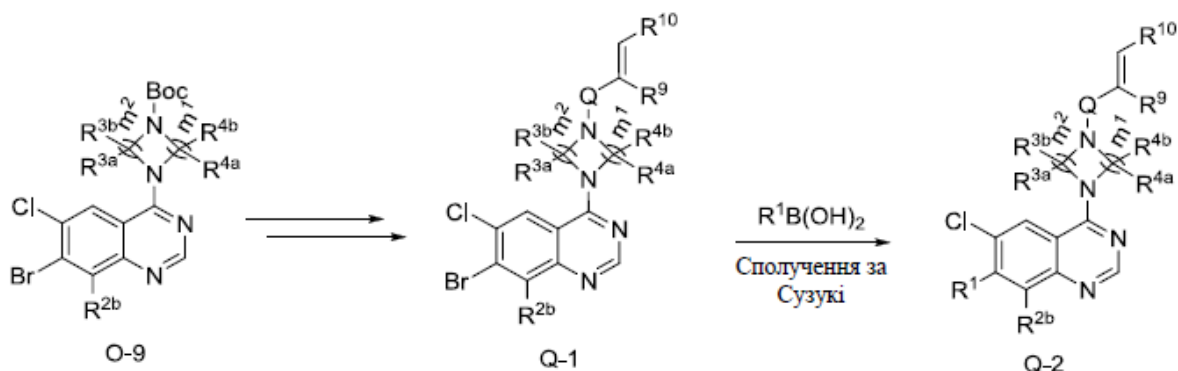
Варіанти здійснення сполуки структури (I) (наприклад, сполуки O-11) можуть бути одержані відповідно до загальної схеми реакції 15 ("Спосіб O"), де R¹, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R⁹, R¹⁰, Q, m¹ і m² є такими, як визначено вище в даному документі. Як показано на загальній схемі реакції 15, сполуки структури O-1 можуть бути придбані з комерційних джерел або одержані відповідно до способів, відомих фахівцю середньої кваліфікації у даній галузі. Сполуку O-1 відновлюють з утворенням сполуки O-2. Реакція O-2 з 2,2,2-трихлоретан-1,1-діолом в кислих умовах, а потім гідроксиламіну гідрохлоридом, забезпечує у результаті сполуку O-3. Сполуку O-3 піддають циклізації у присутності кислоти з одержанням сполуки O-4. Сполуку O-4 реагує в присутності H₂O₂ в основних умовах з одержанням сполуки O-5. Сполуку O-5 хлорують з використанням N-хлорсукциніміду з одержанням сполуки O-6. Реакція сполуки O-6 з формамідом або іншими придатними реагентами, такими як формамідинацетат або триметилортоформіат, забезпечує у результаті хіназолін-4(3H)-он O-7. Сполуку O-7 хлорують у відповідних умовах (наприклад, SOCl₂, POCl₃/PCl₅ або POCl₃) з одержанням хлорхіназоліну O-8. Реакція сполуки O-8 з захищеним відповідним чином гетероциклом в основних умовах забезпечує у результаті сполуку O-9. Відповідні захисні групи включають бутилоксикарбоніл (BOC), як показано на загальній схемі реакції 1, а також інші захисні групи, відомі у даній галузі. Реакція Сузукі O-9 з відповідним реагентом для введення фрагмента R¹ забезпечує у результаті сполуку O-10. Зняття захисної групи з O-10 з наступним ацилюванням хлорангідридом (або

сульфонілхлоридом) або кислотою і відповідними активувальними реагентами забезпечує у результаті сполуку O-11.

Загальна схема реакції 16



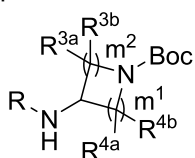
- 5 Варіанти здійснення сполуки структури (I) (наприклад, сполуки P-10) можуть бути одержані відповідно до загальної схеми реакції 16 ("Спосіб Р"), де R^1 , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q , m^1 і m^2 є такими, як визначено вище в даному документі. Як показано на загальній схемі реакції 16, сполуку O-2 хлорують з використанням N-хлорсукциніміду з одержанням сполуки P-1. Реакція
- 10 сполуки P-1 з діетил-2-(етоксиметил)малонатом забезпечує у результаті сполуку P-2. Сполуку P-2 потім піддають циклізації шляхом нагрівання у відповідному висококиплячому розчиннику (наприклад, Ph₂O) з одержанням хінолону P-3. Сполуку P-3 хлорують у відповідних умовах (наприклад, SOCl₂, POCl₃/PCl₅ або POCl₃) з одержанням хлорхінолону P-4. Реакція сполуки P-4 з захищеним відповідним чином гетероциклом в основних умовах забезпечує у результаті сполуку P-5. Відповідні захисні групи включають бутилоксикарбоніл (BOC), як показано на загальній схемі реакції 1, а також інші захисні групи, відомі у даній галузі. Омилення P-5 з наступним амідуванням забезпечує у результаті відповідно сполуки P-6 і P-7. Реакція Сузукі
- 15 сполуки P-7 з відповідним реагентом для введення фрагмента R¹ забезпечує у результаті сполуку P-8. Зняття захисної групи з P-8 з наступним ацилюванням хлорангідридом (або сульфонілхлоридом) або кислотою і відповідними активувальними реагентами забезпечує у результаті сполуку P-9. Реакція сполуки P-9 у присутності кислоти забезпечує у результаті сполуку P-10.
- 20

Загальна схема реакції 17

Варіанти здійснення сполуки структури (I) (наприклад, сполуки Q-2) можуть бути одержані відповідно до загальної схеми реакції 16 ("Спосіб Q"), де R¹, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R⁹, R¹⁰, Q, m¹ і m² є такими, як визначено вище в даному документі. Як показано на загальній схемі реакції 17, зняття захисної групи сполуки O-9 з наступним ацилюванням хлорангідридом (або сульфонілхлоридом) або кислотою і відповідними активувальними реагентами забезпечує у результаті сполуку Q-1. Реакція Сузукі сполуки Q-1 з відповідним реагентом для введення фрагмента R¹ забезпечує у результаті сполуку Q-2.

Додаткові загальні способи синтезу наведені в прикладах. Фахівцю середньої кваліфікації у даній галузі буде очевидно, що всі сполуки структури (I) можуть бути одержані відповідно до одного або більше способів, описаних у даному документі або іншим чином відомих у даній галузі. Також буде очевидно, що в деяких випадках необхідно застосовувати іншим чином заміщені вихідні матеріали та/або захисні групи для одержання необхідної сполуки при дотримуванні загальних процедур, описаних у даному документі. Також можна додавати різні замісники в різних точках схеми синтезу з одержанням необхідної сполуки.

Крім того, фахівець у даній галузі визначить, що можливими є певні модифікації наведених вище схем і схем, наведених у прикладах, з одержанням різних варіантів здійснення сполук структури (I). Наприклад, для спрощення ілюстрування більшість загальних процедур зображують одержання сполук структури (I), де L¹ являє собою зв'язок. Однак фахівець середньої кваліфікації у даній галузі легко визначить, що сполуки, де L¹ являє собою NR⁷, можуть бути одержані шляхом заміщення гетероциклу з наступною структурою (див., наприклад, спосіб C):



де R являє собою H, захисну групу або C₁-C₆алкіл.

Фармацевтичні композиції

Інші варіанти здійснення стосуються фармацевтичних композицій. Фармацевтична композиція містить будь-яку одну (або більше) з вищенаведених сполук і фармацевтично прийнятний носій. В деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція складена для перорального введення. В інших варіантах здійснення фармацевтична композиція складена для ін'єкції. У ще декількох варіантах здійснення фармацевтичні композиції містять розкриті в даному документі сполуку і додатковий терапевтичний засіб (наприклад, протипухлинний засіб). Необмежувальні приклади таких терапевтичних засобів описані в даному документі нижче.

Придатні шляхи введення включають без обмеження пероральне, внутрішньовенне, ректальне, аерозольне, парентеральне, очне, легеневе, черезслизове, трансдермальне, вагінальне, вушне, назальне і місцеве введення. Крім того, лише як приклад, парентеральна доставка включає внутрішньом'язові, підшкірні, внутрішньовенні, внутрішньомозкові ін'єкції, а також інтратекальні, безпосередні інтравентрикулярні, внутрішньочеревні, внутрішньолимфатичні та інтраназальні ін'єкції.

У визначених варіантах здійснення описані в даному документі сполуки вводять місцевим, а не системним способом, наприклад за допомогою ін'єкції сполуки безпосередньо в орган, часто у вигляді препарату-депо або складу з уповільненим вивільненням. У конкретних варіантах

здійснення складу, що діють тривалий час, вводять шляхом імплантації (наприклад, підшкірно або внутрішньом'язово) або шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Більше того, в інших варіантах здійснення лікарський засіб доставляють цілеспрямованою системою доставки лікарського засобу, наприклад у ліпосомі, вкритій органоспецифічним антитілом. У таких варіантах здійснення ліпосоми спрямовані на орган і селективно захоплюються органом. В інших варіантах здійснення описана в даному документі сполука наведена у формі складу із швидким вивільненням, у формі складу з пролонгованим вивільненням або у формі складу з негайним вивільненням. В інших варіантах здійснення описану в даному документі сполуку вводять місцево.

Сполуки відповідно до даного винаходу є ефективними у широкому діапазоні доз. Наприклад, при лікуванні дорослих людей, дози від 0,01 до 1000 мг, від 0,5 до 100 мг, від 1 до 50 мг на добу і від 5 до 40 мг на добу є прикладами доз, які застосовують в деяких варіантах здійснення. Ілюстративна доза становить від 10 до 30 мг на добу. Точна доза буде залежати від шляху введення, форми, в якій сполуку вводять, суб'єкта, що підлягає лікуванню, ваги тіла суб'єкта, що підлягає лікуванню, а також переваг і досвіду лікаря.

У деяких варіантах здійснення сполуку за даним винаходом вводять у однократній дозі. Як правило, таке введення проводять за допомогою ін'єкції, наприклад внутрішньовенної ін'єкції, з метою швидкого введення засобу. Однак у випадку необхідності застосовують інші шляхи. Однократну дозу сполуки за даним винаходом також можна застосовувати для лікування загострення захворювання.

У деяких варіантах здійснення сполуку за даним винаходом вводять у багатократних дозах. У деяких варіантах здійснення введення дози здійснюють приблизно один раз, два рази, три рази, чотири рази, п'ять разів, шість разів або більше шести разів на добу. В інших варіантах здійснення введення дози здійснюють приблизно один раз на місяць, один раз на два тижні, один раз на тиждень або один раз через день. В іншому варіанті здійснення сполуку за даним винаходом та інший засіб вводять разом від приблизно одного разу на добу до приблизно 6 разів на добу. В іншому варіанті здійснення введення сполуки за даним винаходом і засобу продовжують протягом менше приблизно 7 діб. У ще одному варіанті здійснення введення продовжують протягом більше приблизно 6, 10, 14, 28 діб, двох місяців, шести місяців або одного року. У деяких випадках безперервного введення дози досягають і підтримують так довго, наскільки це необхідно.

Введення сполук за даним винаходом може тривати так довго, наскільки це необхідно. У деяких варіантах здійснення сполуку за даним винаходом вводять протягом більше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 або 28 діб. У деяких варіантах здійснення сполуку за даним винаходом вводять протягом менше 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 або 1 доби. В деяких варіантах здійснення сполуку за даним винаходом вводять тривалий час на постійній основі, наприклад, для лікування хронічних ефектів.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом вводять у визначених дозах. З рівня техніки відомо, що внаслідок міжсуб'єктної варіабельності у фармакокінетиці сполук, для оптимальної терапії необхідна індивідуалізація режиму дозування. Дозування сполуки за даним винаходом може бути встановлено шляхом звичайного експерименту, зважаючи на дане розкриття.

У деяких варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, складені у фармацевтичні композиції. У конкретних варіантах здійснення фармацевтичні композиції складені звичайним способом з використанням одного або більше фізіологічно прийнятних носіїв, що містять наповнювачі і допоміжні засоби, які полегшують переробку активних сполук у препарати, які можна застосовувати у галузі фармацевтики. Вибір придатного складу залежить від вибраного шляху введення. Будь-які фармацевтично придатні методиики, носії і наповнювачі, що застосовуються як придатні для складання фармацевтичних композицій, описані у цих документах: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; і Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

У даному документі передбачені фармацевтичні композиції, що містять сполуку структури (I) і фармацевтично прийнятний (прийнятні) розріджувач (розріджувачі), наповнювач (наповнювачі) або носій (носії). У визначених варіантах здійснення описані сполуки вводять у вигляді фармацевтичних композицій, в яких сполуки структури (I) змішані з іншими активними інгредієнтами, як при комбінованій терапії. У даному документі охоплюються всі комбінації активних інгредієнтів, викладених у розділі комбінованої терапії нижче і у всьому даному

розкритті. В конкретних варіантах здійснення фармацевтичні композиції включають одну або більше сполук структури (I).

Фармацевтична композиція у контексті даного документа стосується суміші сполуки структури (I) з іншими хімічними компонентами, такими як носії, стабілізатори, розріджувачі, диспергувальні засоби, суспендувальні засоби, загусники та/або наповнювачі. У визначених варіантах здійснення фармацевтична композиція полегшує введення сполуки в організм. У деяких варіантах здійснення при практичному застосуванні способів лікування або застосування, передбачених у даному документі, терапевтично ефективні кількості сполук структури (I), передбачених в даному документі, вводять у фармацевтичній композиції ссавцю, що має захворювання, розлад або медичний стан, що підлягають лікуванню. У конкретних варіантах здійснення ссавець являє собою людину. У конкретних варіантах здійснення терапевтично ефективні кількості варіюють залежно від тяжкості захворювання, віку і відносного стану здоров'я суб'єкта, ефективності застосовуваної сполуки та інших факторів. Сполуки, описані в даному документі, застосовують окремо або у комбінації з одним або більше терапевтичними засобами як компонентами сумішей.

В одному варіанті здійснення одна або більше сполук структури (I) складені у водних розчинах. У конкретних варіантах здійснення водний розчин, лише як приклад, вибраний з фізіологічно сумісного буфера, такого як розчин Хенкса, розчин Рінгера або фізіологічний сольовий буфер. В інших варіантах здійснення одна або більше сполук структури (I) складені для черезслизового введення. У конкретних варіантах здійснення склади для черезслизового введення включають проникні речовини, які є придатними для проникнення крізь бар'єр. У ще одних варіантах здійснення, де сполуки, описані в даному документі, складені для інших парентеральних ін'єкцій, відповідні склади включають водні або неводні розчини. У конкретних варіантах здійснення такі розчини включають фізіологічно сумісні буфери та/або наповнювачі.

В іншому варіанті здійснення сполуки, описані в даному документі, складені для перорального введення. Сполуки, описані в даному документі, складені шляхом об'єднання активних сполук, наприклад, з фармацевтично придатними носіями або наповнювачами. У різних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, складені у вигляді лікарських форм для перорального застосування, які, лише як приклад, включають таблетки, порошки, пілюлі, драже, капсули, рідини, гелі, сиропи, настоянки, емульсії, суспензії тощо.

У визначених варіантах здійснення фармацевтичні препарати для перорального застосування одержують шляхом змішування одного або більше твердих наповнювачів з однією або більше сполуками, описаними у даному документі, з необов'язковим розмелюванням одержаної у результаті суміші та обробкою гранул після додавання придатних допоміжних засобів, якщо необхідно, з одержанням таблеток або ядер драже. Придатні наповнювачі, зокрема, являють собою заповнювачі, такі як цукри, у том числі лактоза, сахароза, маніт або сорбіт; препарати целюлози, такі як, наприклад маісовий крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль, картопляний крохмаль, желатин, трагакантова камедь, метилцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрію карбоксиметилцелюлоза; або інші, такі як полівінілпіролідон (PVP або повідон) або фосфат кальцію. У конкретних варіантах здійснення необов'язково додають засоби для поліпшення розпадання. Лише у вигляді прикладу засоби для поліпшення розпадання включають зшити кроскармелозу натрію, полівінілпіролідон, агар або альгінову кислоту або її сіль, наприклад, альгінат натрію.

В одному варіанті здійснення лікарські форми, такі як ядра драже і таблетки, передбачені з одним або більше придатними покриттями. У конкретних варіантах здійснення для покриття лікарських форм застосовують концентровані розчини сахарів. Розчини сахарів необов'язково містять додаткові компоненти, такі як, лише у вигляді прикладу, гуарова камедь, тальк, полівінілпіролідон, гель карбопол, поліетиленгліколь та/або діоксид титану, лакові розчини і придатні органічні розчинники або суміші розчинників. Барвники та/або пігменти також необов'язково додають у покриття з метою ідентифікації. Крім того, барвники та/або пігменти необов'язково застосовують для характеристики різних комбінацій доз активної сполуки.

У визначених варіантах здійснення терапевтично ефективні кількості щонайменше однієї із сполук, описаних у даному документі, складені в інші лікарські форми для перорального застосування. Лікарські форми для перорального застосування включають тверді капсули з двох частин, виконані з желатину, а також м'які герметичні капсули, виконані з желатину і пластифікатора, такого як гліцерин або сорбіт. У конкретних варіантах здійснення тверді капсули з двох частин містять активні інгредієнти в суміші з одним або більше заповнювачами. Заповнювачі включають, лише як приклад, лактозу, зв'язувальні речовини, такі як крохмалі, та/або змашувальні засоби, такі як тальк або стеарат магнію, і необов'язково стабілізатори. В інших варіантах здійснення м'які капсули містять одну або більше активних сполук, які розчинені

або суспендовані у придатній рідині. Придатні рідини включають, лише у вигляді прикладу, одне або більше жирних масел, рідкий парафін або рідкий поліетиленгліколь. Крім того, необов'язково додають стабілізатори.

В інших варіантах здійснення терапевтично ефективні кількості щонайменше однієї зі сполук, описаних у даному документі, складені для трансбукального або сублінгвального введення. Склади, придатні для трансбукального або сублінгвального введення, включають, лише у вигляді прикладів, таблетки, пастилки або гелі. У ще одних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, складені для парентерального введення, у том числі склади, придатні для болюсної ін'єкції або безперервного вливання. У конкретних варіантах здійснення склади для ін'єкції наведені в одиничній лікарській формі (наприклад, в ампулах) або в багатодозових контейнерах. В склади для ін'єкцій необов'язково додають консерванти. У ще одних варіантах здійснення фармацевтичні композиції складені у формі, придатній для парентерального введення, у вигляді стерильних суспензій, розчинів або емульсій в масляних або водних середовищах. Склади для парентерального введення необов'язково містять засоби для складання препарату, такі як суспендувальні, стабілізувальні та/або диспергувальні засоби. У конкретних варіантах здійснення фармацевтичні склади для парентерального введення включають водні розчини активних сполук у водорозчинній формі. У додаткових варіантах здійснення суспензії активних сполук (наприклад, сполук структури (I)) одержують у вигляді відповідних масляних суспензій для ін'єкцій. Придатні ліпофільні розчинники або середовища для застосування в фармацевтичних композиціях, описаних у даному документі, включають, лише у вигляді прикладу, жирні масла, такі як кунжутне масло, або синтетичні естери жирних кислот, такі як етилолеат або тригліцериди, або ліпосоми. У визначених конкретних варіантах здійснення водні суспензії для ін'єкцій містять речовини, які збільшують в'язкість суспензії, наприклад карбоксиметилцелюлозу натрію, сорбіт або декстран. Необов'язково суспензія містить придатні стабілізатори або засоби, які збільшують розчинність сполук, для забезпечення отримання висококонцентрованих розчинів. Як альтернатива, в інших варіантах здійснення активний інгредієнт представлений у формі порошку для складання з придатним середовищем, наприклад стерильною апірогенною водою, перед застосуванням.

У ще одних варіантах здійснення сполуки структури (I) вводять місцево. Сполуки, описані в даному документі, складені у вигляді ряду композицій для місцевого введення, наприклад розчинів, суспензій, лосьйонів, гелів, паст, медичних препаратів у формі медичного олівця, бальзамів, кремів або мазей. Такі фармацевтичні композиції необов'язково містять солюбілізатори, стабілізатори, засоби, що збільшують тонічність, буфери і консерванти.

У ще одних варіантах здійснення сполуки структури (I) складені для трансдермального введення. В конкретних варіантах здійснення для складів для трансдермального введення застосовують пристрої для трансдермальної доставки і пластирі для трансдермальної доставки, і вони можуть представляти собою ліпофільні емульсії або забуферені водні розчини, розчинені та/або дисперговані у полімері або клейкій речовині. У різних варіантах здійснення такі пластирі створюють для безперервної, імпульсної або доставки за необхідністю фармацевтичних засобів. У додаткових варіантах здійснення трансдермальну доставку сполук структури (I) здійснюють за допомогою пластирів для іонофоретичної доставки. У визначених варіантах здійснення трансдермальні пластирі забезпечують контрольовану доставку сполук структури (I). У конкретних варіантах здійснення швидкість абсорбції уповільнюють за допомогою використання мембран, що регулюють швидкість, або шляхом включення сполуки у полімерну матрицю або гель. В альтернативних варіантах здійснення для підвищення абсорбції застосовують речовини, що сприяють абсорбції. Речовини, що сприяють абсорбції, або носії включають здатні до абсорбції фармацевтично прийнятні розчинники, які полегшують проникнення через шкіру. Наприклад, в одному варіанті здійснення пристрої для трансдермальної доставки наведені у формі пов'язки, що містить підтримувальний елемент, резервуар, що містить сполуку необов'язково з носіями, необов'язково бар'єр для доставки сполуки у шкіру хазяїна, що контролює швидкість, з контрольованою і встановленою швидкістю протягом тривалого періоду часу, і засоби для прикріплення пристрою до шкіри.

В інших варіантах здійснення сполуки структури (I) складені для введення за допомогою інгаляції. Різні форми, придатні для введення за допомогою інгаляції, включають без обмеження аерозолі, зависі або порошки. Фармацевтичні композиції будь-якої із сполук структури (I) з легкістю доставляють у формі аерозольного спрею з упаковок під тиском або небулайзера із застосуванням придатного газу-витискувача (наприклад, дихлордифторметану, трихлорфторметану, дихлортетрафторетану, діоксиду вуглецю або іншого придатного газу). У конкретних варіантах здійснення одиничну дозу аерозолі, що перебуває під тиском, визначають із застосуванням клапану для доставки дозованої кількості. У визначених варіантах

здійснення складають капсули і картриджі, наприклад, лише у вигляді прикладу, з желатину для застосування в інгаляторі або інсуфляторі, що містять порошкову суміш сполуки і придатну порошкову основу, таку як лактоза або крохмаль.

В інших варіантах здійснення сполуки структури (I) складені в композиції для ректального введення, наприклад, клізми, ректальні гелі, ректальні піни, ректальні аерозолі, супозиторії, желеподібні супозиторії або утримувальні клізми, що містять звичайні супозиторні основи, такі як масло какао або інші гліцериди, а також синтетичні полімери, такі як полівінілпіролідон, PEG тощо. У супозиторних формах композицій спочатку плавиться легкоплавкий віск, такий як без обмеження суміш гліцеридів жирних кислот, необов'язково у комбінації з маслом какао.

У визначених варіантах здійснення фармацевтичні композиції складені будь-яким звичайним способом з використанням одного або більше фізіологічно прийнятних носіїв, що містять наповнювачі та допоміжні засоби, які полегшують обробку активних сполук до препаратів, що можна застосовувати в галузі фармацевтики. Вибір придатного складу залежить від вибраного шляху введення. Як придатні необов'язково застосовують будь-які фармацевтично прийнятні методи, носії та наповнювачі. Фармацевтичні композиції, що містять сполуку структури (I), одержують звичайним способом, наприклад, лише у вигляді прикладу, за допомогою звичайних способів змішування, розчинення, гранулювання, одержання драже, розтирання, емульгування, інкапсулювання, захоплення або пресування.

Фармацевтичні композиції включають щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач і щонайменше одну сполуку структури (I), описану в даному документі, як активний інгредієнт. Активний інгредієнт наведений у формі вільної кислоти або вільної основи або у формі фармацевтично прийнятої солі. Крім того, способи і фармацевтичні композиції, описані в даному документі, включають застосування N-оксидів, кристалічних форм (також відомих як поліморфи), а також активних метаболітів даних сполук, що характеризуються тим же типом активності. Всі таутомери сполук, описаних у даному документі, включені в обсяг сполук, наведених у даному документі. Крім того, сполуки, описані в даному документі, охоплюють несольватовані, а також сольватовані форми з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол тощо. Сольватовані форми сполук, наведених у даному документі, також призначені для розкриття в даному документі. Крім того, фармацевтичні композиції необов'язково включають інші медичні або фармацевтичні засоби, носії, допоміжні засоби, такі як засоби для консервування, стабілізації, змочування або емульгування, підсилювачі розчинності, солі для регулювання осмотичного тиску, буфери та/або інші цінні з терапевтичної точки зору речовини.

Способи одержання композицій, що містять сполуки, описані в даному документі, включають складання сполук з одним або більше інертними фармацевтично прийнятними наповнювачами або носіями у твердій, напіврідкій або рідкій формах. Тверді композиції включають без обмеження порошки, таблетки, гранули, що здатні до диспергування, капсули, саше і супозиторії. Рідкі композиції включають розчини, в яких розчинено сполуку, емульсії, які містять сполуку, або розчин, що містить ліпосоми, міцели або наночастинки, які містять розкриті в даному документі сполуку. Напіврідкі композиції включають без обмеження гелі, суспензії та креми. Форма фармацевтичних композицій, описаних у даному документі, включає рідкі розчини або суспензії, тверді форми, придатні для розчинення або суспендування в рідині перед застосуванням, або у вигляді емульсій. Дані композиції також необов'язково містять незначні кількості нетоксичних допоміжних речовин, таких як засоби для змочування або емульгування, pH-буферні засоби тощо.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичним композиціям, що містять щонайменше одну сполуку структури (I), для прикладу надають форму рідини, де засоби перебувають у розчині, у суспензії або і в першій, і в другій формах. Як правило, якщо композицію вводять у вигляді розчину або суспензії, перша частина засобу присутня у розчині, а друга частина засобу присутня у формі частинок у суспензії у рідкому середовищі. У деяких варіантах здійснення рідка композиція включає склад у формі гелю. В інших варіантах здійснення рідка композиція являє собою композицію на водній основі.

У визначених варіантах здійснення застосовні водні суспензії містять один або більше полімерів як засоби для суспендування. Застосовні полімери включають розчинні у воді полімери, такі як целюлозні полімери, наприклад гідроксипропілметилцелюлоза, і нерозчинні у воді полімери, такі як зшиті полімери, що містять карбоксильні групи. Визначені фармацевтичні композиції, описані в даному документі, містять мукоадгезивний полімер, вибраний, наприклад, з карбоксиметилцелюлози, карбомеру (полімер акрилової кислоти), полі(метилметакрилату), поліакриламід, полікарбофілу, співполімеру акрилової кислоти/бутилакрилату, альгілату натрію і декстрану.

Застосовні фармацевтичні композиції також необов'язково включають солюбілізувальні засоби для полегшення розчинності сполуки структури (I). Термін "солюбілізувальний засіб", як правило, включає засоби, які призводять до утворення міцелярного розчину або істинного розчину засобу. Визначені прийнятні неіоногенні поверхнево-активні речовини, наприклад полісорбат 80, є застосовними як солюбілізувальні засоби, також як прийнятні для офтальмологічного застосування гліколі, полігліколі, наприклад поліетиленгліколь 400, і етери гліколів.

Більше того, застосовні фармацевтичні композиції необов'язково включають один або більше засобів, що регулюють рН, або буферних засобів, у тому числі кислоти, такі як оцтова, борна, лимонна, молочна, фосфорна і хлористоводнева кислоти; основи, такі як гідроксид натрію, фосфат натрію, борат натрію, цитрат натрію, ацетат натрію, лактат натрію і тріс-гідроксиметиламінометан; і буфери, такі як цитрат/декстроза, бікарбонат натрію і хлорид амонію. Такі кислоти, основи і буфери включені у кількості, необхідні для підтримання рН композиції в прийнятному діапазоні.

Крім того, застосовні композиції також необов'язково включають одну або більше солей у кількості, необхідній для доведення осоложальності розчину композиції до прийнятного діапазону. Такі солі включають солі, які містять катіони натрію, калію або амонію і хлоридні, цитратні, аскорбатні, боратні, фосфатні, бікарбонатні, сульфатні, тіосульфатні або бісульфитні аніони; придатні солі включають хлорид натрію, хлорид калію, тіосульфат натрію, бісульфіт натрію і сульфат амонію.

Інші застосовні фармацевтичні композиції необов'язково включають один або більше консервантів для інгібування мікробної активності. Придатні консерванти включають речовини, що містять ртуть, такі як мерфен і тіомерсал; стабілізований діоксид хлору і сполуки четвертинного амонію, такі як бензалконію хлорид, цетилтриметиламонію бромід і цетилпіридинію хлорид.

Інші застосовні композиції включають одну або більше поверхнево-активних речовин для підвищення фізичної стабільності або для іншої мети. Придатні неіоногенні поверхнево-активні речовини включають гліцериди поліоксіетиленових жирних кислот і рослинних масел, наприклад поліоксіетилен (60) гідрогенізоване рицинове масло, і поліоксіетиленові алкілетиери та алкілфенілетиери, наприклад октоксінол 10, октоксінол 40.

Інші застосовні композиції включають один або більше антиоксидантів для підвищення у випадку необхідності хімічної стабільності. Придатні антиоксиданти включають, лише у вигляді прикладу, аскорбінову кислоту і метабісульфіт натрію.

У визначених варіантах здійснення водні суспендовані композиції пакують в одноступові контейнери, що не піддаються повторній герметизації. Як альтернатива, застосовують багаторістопові контейнери, що піддаються повторній герметизації, при цьому, як правило, в композиції включають консервант.

В альтернативних варіантах здійснення застосовують інші системи для доставки гідрофобних фармацевтичних сполук. Ліпосоми і емульсії є прикладами середовищ для доставки або носіїв, придатних у даному документі. У визначених варіантах здійснення також застосовують органічні розчинники, такі як N-метилпіролідон. У додаткових варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, доставляють з використанням системи з уповільненим вивільненням, такої як напівпроникні матриці на основі твердих гідрофобних полімерів, що містять терапевтичний засіб. Різні матеріали, що забезпечують уповільнене вивільнення, є застосовними за даним документом. У деяких варіантах здійснення капсули з уповільненим вивільненням вивільняють сполуки протягом проміжку від декількох тижнів до більше ніж 100 діб. В залежності від хімічної природи і біологічної стабільності терапевтичного реагенту, застосовують додатковий комплекс заходів для стабілізації білка.

У визначених варіантах здійснення склади, описані в даному документі, містять один або більше антиоксидантів, метал-хелатувальні засоби, сполуки, що містять тіольну групу, та/або інші загальні стабілізувальні засоби. Приклади таких стабілізувальних засобів включають без обмеження: (а) від приблизно 0,5% до приблизно 2% вага/об'єм гліцерину, (b) від приблизно 0,1% до приблизно 1% вага/об'єм метіоніну, (с) від приблизно 0,1% до приблизно 2% вага/об'єм монотіогліцерину, (d) від приблизно 1 мМ до приблизно 10 мМ EDTA, (е) від приблизно 0,01% до приблизно 2% вага/об'єм аскорбінової кислоти, (f) від 0,003% до приблизно 0,02% вага/об'єм полісорбату 80, (g) від 0,001% до приблизно 0,05% вага/об'єм полісорбату 20, (h) аргінін, (i) гепарин, (j) декстрансульфат, (k) циклодекстрини, (l) пентозанполісульфат та інші гепариноїди, (m) двовалентні катіони, такі як магній та цинк, або (n) їх комбінації.

У деяких варіантах здійснення концентрація однієї або більше сполук, представлених у фармацевтичних композиціях за даним винаходом, становить менше 100%, 90%, 80%, 70%,

60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% або 0,0001% вага/вага, вага/об'єм або об'єм/об'єм.

У деяких варіантах здійснення концентрація однієї або більше сполук за даним винаходом становить більше 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19,75%, 19,50%, 19,25%, 19%, 18,75%, 18,50%, 18,25%, 18%, 17,75%, 17,50%, 17,25%, 17%, 16,75%, 16,50%, 16,25%, 16%, 15,75%, 15,50%, 15,25%, 15%, 14,75%, 14,50%, 14,25%, 14%, 13,75%, 13,50%, 13,25%, 13%, 12,75%, 12,50%, 12,25%, 12%, 11,75%, 11,50%, 11,25%, 11%, 10,75%, 10,50%, 10,25%, 10%, 9,75%, 9,50%, 9,25%, 9%, 8,75%, 8,50%, 8,25%, 8%, 7,75%, 7,50%, 7,25%, 7%, 6,75%, 6,50%, 6,25%, 6%, 5,75%, 5,50%, 5,25%, 5%, 4,75%, 4,50%, 4,25%, 4%, 3,75%, 3,50%, 3,25%, 3%, 2,75%, 2,50%, 2,25%, 2%, 1,75%, 1,50%, 1,25%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% або 0,0001% вага/вага, вага/об'єм або об'єм/об'єм.

У деяких варіантах здійснення концентрація однієї або більше сполук за даним винаходом знаходиться в діапазоні від приблизно 0,0001% до приблизно 50%, від приблизно 0,001% до приблизно 40%, від приблизно 0,01% до приблизно 30%, від приблизно 0,02% до приблизно 29%, від приблизно 0,03% до приблизно 28%, від приблизно 0,04% до приблизно 27%, від приблизно 0,05% до приблизно 26%, від приблизно 0,06% до приблизно 25%, від приблизно 0,07% до приблизно 24%, від приблизно 0,08% до приблизно 23%, від приблизно 0,09% до приблизно 22%, від приблизно 0,1% до приблизно 21%, від приблизно 0,2% до приблизно 20%, від приблизно 0,3% до приблизно 19%, від приблизно 0,4% до приблизно 18%, від приблизно 0,5% до приблизно 17%, від приблизно 0,6% до приблизно 16%, від приблизно 0,7% до приблизно 15%, від приблизно 0,8% до приблизно 14%, від приблизно 0,9% до приблизно 12%, від приблизно 1% до приблизно 10% вага/вага, вага/об'єм або об'єм/об'єм.

У деяких варіантах здійснення концентрація однієї або більше сполук за даним винаходом знаходиться в діапазоні від приблизно 0,001% до приблизно 10%, від приблизно 0,01% до приблизно 5%, від приблизно 0,02% до приблизно 4,5%, від приблизно 0,03% до приблизно 4%, від приблизно 0,04% до приблизно 3,5%, від приблизно 0,05% до приблизно 3%, від приблизно 0,06% до приблизно 2,5%, від приблизно 0,07% до приблизно 2%, від приблизно 0,08% до приблизно 1,5%, від приблизно 0,09% до приблизно 1%, від приблизно 0,1% до приблизно 0,9% вага/вага, вага/об'єм або об'єм/об'єм.

У деяких варіантах здійснення кількість однієї або більше сполук за даним винаходом дорівнює або менше 10 г, 9,5 г, 9,0 г, 8,5 г, 8,0 г, 7,5 г, 7,0 г, 6,5 г, 6,0 г, 5,5 г, 5,0 г, 4,5 г, 4,0 г, 3,5 г, 3,0 г, 2,5 г, 2,0 г, 1,5 г, 1,0 г, 0,95 г, 0,9 г, 0,85 г, 0,8 г, 0,75 г, 0,7 г, 0,65 г, 0,6 г, 0,55 г, 0,5 г, 0,45 г, 0,4 г, 0,35 г, 0,3 г, 0,25 г, 0,2 г, 0,15 г, 0,1 г, 0,09 г, 0,08 г, 0,07 г, 0,06 г, 0,05 г, 0,04 г, 0,03 г, 0,02 г, 0,01 г, 0,009 г, 0,008 г, 0,007 г, 0,006 г, 0,005 г, 0,004 г, 0,003 г, 0,002 г, 0,001 г, 0,0009 г, 0,0008 г, 0,0007 г, 0,0006 г, 0,0005 г, 0,0004 г, 0,0003 г, 0,0002 г або 0,0001 г.

У деяких варіантах здійснення кількість однієї або більше сполук за даним винаходом становить більше 0,0001 г, 0,0002 г, 0,0003 г, 0,0004 г, 0,0005 г, 0,0006 г, 0,0007 г, 0,0008 г, 0,0009 г, 0,001 г, 0,0015 г, 0,002 г, 0,0025 г, 0,003 г, 0,0035 г, 0,004 г, 0,0045 г, 0,005 г, 0,0055 г, 0,006 г, 0,0065 г, 0,007 г, 0,0075 г, 0,008 г, 0,0085 г, 0,009 г, 0,0095 г, 0,01 г, 0,015 г, 0,02 г, 0,025 г, 0,03 г, 0,035 г, 0,04 г, 0,045 г, 0,05 г, 0,055 г, 0,06 г, 0,065 г, 0,07 г, 0,075 г, 0,08 г, 0,085 г, 0,09 г, 0,095 г, 0,1 г, 0,15 г, 0,2 г, 0,25 г, 0,3 г, 0,35 г, 0,4 г, 0,45 г, 0,5 г, 0,55 г, 0,6 г, 0,65 г, 0,7 г, 0,75 г, 0,8 г, 0,85 г, 0,9 г, 0,95 г, 1 г, 1,5 г, 2 г, 2,5 г, 3 г, 3,5 г, 4 г, 4,5 г, 5 г, 5,5 г, 6 г, 6,5 г, 7 г, 7,5 г, 8 г, 8,5 г, 9 г, 9,5 г або 10 г.

У деяких варіантах здійснення кількість однієї або більше сполук за даним винаходом знаходиться в діапазоні від 0,0001 до 10 г, від 0,0005 до 9 г, від 0,001 до 8 г, від 0,005 до 7 г, від 0,01 до 6 г, від 0,05 до 5 г, 0,1 до 4 г, від 0,5 до 4 г або від 1 до 3 г.

Набори/готові вироби

Для використання в терапевтичних застосуваннях, описаних у даному документі, також передбачені набори і готові вироби. У деяких варіантах здійснення такі набори містять тару, упаковку або контейнер, який розділено перегородками для розміщення одного або більше контейнерів, таких як флакони, пробірки тощо, при цьому кожний з контейнерів містить один із окремих елементів для застосування у способі, описаному в даному документі. Придатні контейнери включають, наприклад, пляшки, флакони, шприци і тестові пробірки. Контейнери виготовляють з ряду матеріалів, таких як скло або пластмаса.

Готові вироби, передбачені в даному документі, містять пакувальні матеріали. Пакувальні

матеріали для застосування у пакуванні фармацевтичних продуктів включають матеріали, описані, наприклад, у патентах США №№ 5323907, 5052558 і 5033252. Приклади фармацевтичних пакувальних матеріалів включають без обмеження блістерні упаковки, пляшки, пробірки, інгалятори, насоси, пакети, флакони, контейнери, шприци, пляшки і будь-який пакувальний матеріал, придатний для вибраного складу і передбачуваного способу введення і лікування. Наприклад, контейнер (контейнери) включає (включають) одну або більше сполук, описаних у даному документі, необов'язково в композиції або у комбінації з іншим засобом, розкритим в даному документі. Контейнер (контейнери) необов'язково має (мають) стерильний вхідний отвір (наприклад, контейнер являє собою пакет з розчином для внутрішньовенного введення або флакон з пробкою, що проколюється голкою для підшкірної ін'єкції). Такі набори необов'язково містять сполуку з ідентифікувальним описом, або етикеткою, або інструкціями, що стосуються його застосування у способах, описаних у даному документі.

Наприклад, набір, як правило, включає один або більше додаткових контейнерів, кожний з одним або більше різними матеріалами (такими як реагенти, необов'язково у концентрованій формі, та/або пристрої), необхідними з комерційної та споживчої точки зору для застосування сполуки, описаної в даному документі. Необмежувальні приклади таких матеріалів включають без обмеження буфери, розріджувачі, фільтри, голки, шприци, етикетки для тари, упаковку, контейнер, флакон та/або пробірку з переліком вмісту та/або інструкціями із застосування, і вкладки з інструкціями по застосуванню. Як правило, також додається комплект інструкцій. Етикетка необов'язково знаходиться на контейнері або зв'язана з контейнером. Наприклад, етикетка знаходиться на контейнері, коли літери, числа або інші знаки, що утворюють етикетку, прикріплені, сформовані або вигравіювані на самому контейнері; етикетка зв'язана з контейнером, коли вона перебуває всередині ємності або тари, в якій також розміщено контейнер, наприклад, у вигляді вкладки. Крім того, етикетку застосовують для вказівки, що вміст призначений для конкретного терапевтичного застосування. Крім того, на етикетці вказано інструкції із застосування вмісту, наприклад, в способах, описаних у даному документі. У визначених варіантах здійснення фармацевтичні композиції представлені в упаковці або дозаторному пристрої, який містить одну або більше одиничних лікарських форм, що містять сполуку, передбачену в даному документі. Упаковка, наприклад, містить металічну або полімерну плівку, наприклад, блістерну упаковку. В іншому випадку, упаковка або дозаторний пристрій доповнюються інструкціями із введення. В іншому випадку, упаковка або дозатор супроводжуються повідомленням, зв'язаним з контейнером у формі, передбаченій державним органом, що регулює виготовлення, застосування або продаж фармацевтичних засобів, при цьому повідомлення відображає схвалення органом форми лікарського засобу для введення людині або тварині. Таке повідомлення, наприклад, являє собою маркування, затверджене Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів, для рекомендованих лікарських засобів або затверджену вкладку для продукту. У деяких варіантах здійснення одержують композиції, що містять передбачену в даному документі сполуку, складену у сумісному фармацевтичному носії, розміщують у відповідному контейнері і маркують щодо лікування вказаного стану.

Способи

У даному винаході передбачено спосіб інгібування RAS-опосередкованої клітинної передачі сигналів, що включає приведення клітини в контакт з ефективною кількістю однієї або більше сполук, розкритих у даному документі. Інгібування RAS-опосередкованої передачі сигналу може бути оцінено і продемонстровано за допомогою низки способів, відомих з рівня техніки. Необмежувальні приклади включають демонстрування: (а) зниження GTP-азної активності RAS; (б) зниження афінності зв'язування GTP або підвищення афінності зв'язування GDP; (с) збільшення Koff для GTP або зменшення Koff для GDP; (д) зниження рівнів молекул, залучених до передачі сигналу, що розташовані нижче у шляху RAS, наприклад, зниження рівня pMEK; та/або (е) зниження зв'язування комплексу RAS з розташованими нижче у шляху сигнальними молекулами, у том числі без обмеження з Raf. Для визначення одного або більше з наведеного вище можна використовувати набори і комерційно доступні аналізи.

У даному винаході також передбачені способи застосування сполук або фармацевтичних композицій за даним винаходом для лікування хворобливих станів, у тому числі без обмежень станів, спричинених G12C-мутацією в KRAS, HRAS або NRAS, G12C-мутацією в HRAS та/або G12C-мутацією в NRAS (наприклад, раку).

В деяких варіантах здійснення передбачено спосіб лікування раку, причому спосіб включає введення ефективною кількістю будь-якої з вищенаведених фармацевтичних композицій, що містять сполуку структури (I), суб'єкту, що потребує цього. В деяких варіантах здійснення рак опосередкований G12C-мутацією в KRAS, HRAS або NRAS. В інших варіантах здійснення рак

являє собою рак підшлункової залози, рак товстої кишки, МҀН-асоційований поліпоз, колоректальний рак або рак легені.

У деяких варіантах здійснення у даному винаході передбачають спосіб лікування розладу у суб'єкта, що потребує цього, причому вказаний спосіб включає визначення того, чи має суб'єкт G12C-мутацію в KRAS, HRAS або NRAS і, якщо у суб'єкта визначено G12C-мутацію в KRAS, HRAS або NRAS, то введення суб'єкту терапевтично ефективної дози щонайменше однієї сполуки структури (I) або її фармацевтично прийнятної солі, естеру, проліків, таутомеру, сольовату, гідрату або похідної.

Розкриті сполуки в значному ступені інгібують незалежний від прикріплення ріст клітин и, отже, мають потенціал інгібувати метастаз пухлини. Відповідно, в іншому варіанті здійснення у розкритті передбачають спосіб інгібування метастазу пухлини, причому спосіб включає введення ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить будь-яку зі сполук, розкритих у даному документі, і фармацевтично прийнятний носій, суб'єкту, що потребує цього.

G12C-мутації в KRAS, HRAS або NRAS також було виявлено при гемобластозах (наприклад, формах раку, які уражають кров, кістковий мозок та/або лімфатичні вузли). Відповідно, визначені варіанти здійснення стосуються введення розкритих сполук (наприклад, у формі фармацевтичної композиції) пацієнту, що потребує лікування гемобластоzu. Такі злоякісні новоутворення включають без обмеження види лейкозу і лімфоми. Наприклад, розкриті в даному документі сполуки можна застосовувати для лікування таких захворювань, як гострий лімфобластний лейкоз (ALL), гострий мієлогенний лейкоз (AML), хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL), дрібноклітинна лімфоцитарна лімфома (SLL), хронічний мієлогенний лейкоз (CML), гострий моноцитарний лейкоз (AMoL) та/або інші види лейкозу. В інших варіантах здійснення сполуки придатні для лікування лімфом, таких як всі підтипи лімфоми Ходжкіна або неходжкінська лімфома.

Визначення того, чи містить пухлина або рак мутацію G12C в KRAS, HRAS або NRAS, можна здійснити шляхом оцінювання нуклеотидної послідовності, що кодує білок KRAS, HRAS або NRAS, шляхом оцінювання амінокислотної послідовності білка KRAS, HRAS або NRAS або шляхом оцінювання характеристик передбачуваного мутантного білка KRAS, HRAS або NRAS. Послідовність дикого типу KRAS, HRAS або NRAS людини відома з рівня техніки (наприклад, під № доступу NP203524).

Способи виявлення мутації в нуклеотидній послідовності KRAS, HRAS або NRAS відомі фахівцям у даній галузі. Дані способи включають без обмеження аналізи за допомогою полімеразної ланцюгової реакції-поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP), аналізи за допомогою полімеразної ланцюгової реакції-одноланцюгового конформаційного поліморфізму (PCR-SSCP), аналізи за допомогою ПЛР у реальному часі, секвенування продуктів ПЛР, аналізи за допомогою специфічної ПЛР-ампліфікації мутантних алелів (MASA), пряме секвенування, реакції добудови праймерів, електрофорез, аналізи лігування олігонуклеотидів, аналізи гібридизації, аналізи TaqMan, аналізи генотипування SNP, аналізи плавлення у режимі високої роздільної здатності та мікроматричні аналізи. У деяких варіантах здійснення зразки оцінюють щодо мутацій G12C в KRAS, HRAS або NRAS за допомогою ПЛР у реальному часі. При ПЛР у реальному часі застосовують флуоресцентні зонди, специфічні до G12C-мутації в KRAS, HRAS або NRAS. Якщо мутація має місце, зонд зв'язується і при цьому визначають флуоресценцію. У деяких варіантах здійснення G12C-мутацію в KRAS, HRAS або NRAS визначають з використанням способу прямого секвенування конкретних ділянок (наприклад, екзон 2 та/або екзон 3) у гені KRAS, HRAS або NRAS. У даній методиці визначають всі можливі мутації у ділянці, яку піддають секвенуванню.

Способи виявлення мутації у білку KRAS, HRAS або NRAS відомі фахівцям у даній галузі. Дані способи включають без обмеження виявлення мутантного KRAS, HRAS або NRAS з використанням зв'язувального засобу (наприклад, антитіла), специфічного до мутантного білка, електрофорез білків і вестерн-блотинг, а також пряме секвенування пептиду.

У способах визначення того, чи містить пухлина або рак мутацію G12C в KRAS, HRAS або NRAS, можна застосовувати ряд зразків. В деяких варіантах здійснення зразок беруть у суб'єкта, що має пухлину або рак. У деяких варіантах здійснення зразок беруть від суб'єкта, що має рак або пухлину. У деяких варіантах здійснення зразок являє собою щойно одержаний зразок пухлини/раку. У деяких варіантах здійснення зразок являє собою заморожений зразок пухлини/раку. У деяких варіантах здійснення зразок являє собою фіксований у формаліні та залитий парафіном зразок. У деяких варіантах здійснення зразок обробляють з одержанням клітинного лізату. У деяких варіантах здійснення зразок обробляють з одержанням ДНК або РНК.

Даний винахід також стосується способу лікування у ссавця гіперпроліферативного розладу,

який включає введення вказаному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, естеру, проліків, сольвату, гідрату або похідної. У деяких варіантах здійснення вказаний спосіб стосується лікування раку, такого як гострий мієлоїдний лейкоз, рак у підлітковому віці, адренкортикальна карцинома дитини, СНІД-асоційовані види раку (наприклад, лімфома і саркома Капоші), рак анального каналу, рак апендикса, астроцитоми, атипова тератома, базальноклітинна карцинома, рак жовчного протоку, рак сечового міхура, рак кісток, гліома стовбура головного мозку, пухлина мозку, рак молочної залози, бронхіальні пухлини, лімфома Беркітта, карциноїдна пухлина, атипова тератома, ембріональні пухлини, ембріонально-клітинна пухлина, первинна лімфома, рак шийки матки, види раку у дитячому віці, хордома, пухлини серця, хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL), хронічний мієлогенний лейкоз (CML), хронічні мієлопроліферативні розлади, рак товстої кишки, колоректальний рак, краніофарингіома, Т-клітинна лімфома шкіри, позапечінкова протокова карцинома in situ (DCIS), ембріональні пухлини, рак CNS, рак ендометрію, епендиміома, рак стравоходу, естезіонейробластома, саркома Юінга, позачерепна ембріонально-клітинна пухлина, позагонадна ембріонально-клітинна пухлина, рак ока, фіброзна гістіоцитоксантома кістки, рак жовчного міхура, рак шлунка, карциноїдна пухлина шлунково-кишкового тракту, шлунково-кишкові стромальні пухлини (GIST), ембріонально-клітинна пухлина, гестаційна трофобластична пухлина, волосатоклітинний лейкоз, рак голови і шиї, рак серця, рак печінки, лімфома Ходжкіна, гіпофарингеальний рак, внутрішньоочна меланома, пухлини острівців підшлункової залози, нейроендокринні пухлини підшлункової залози, рак нирки, рак гортані, рак губи і ротової порожнини, рак печінки, лобулярна карцинома in situ (LCIS), рак легені, лімфома, метастатичний плоскоклітинний рак шиї невідомого походження, карцинома середньої лінії, рак ротової порожнини, синдроми множинних ендокринних неоплазій, множинна мієлома/неоплазія плазматичних клітин, фунгоїдний мікоз, мієлодиспластичні синдроми, мієлодиспластичні/мієлопроліферативні неоплазії, множинна мієлома, карцинома з клітин Меркеля, злоякісна мезотеліома, злоякісна фіброзна гістіоцитоксантома кістки і остеосаркома, рак носової порожнини і біляносових пазух, назофарингеальний рак, нейробластома, неходжкінська лімфома, недрібноклітинний рак легені (NSCLC), рак порожнини рота, рак губи і ротової порожнини, орофарингеальний рак, рак яєчника, рак підшлункової залози, папіломатоз, парагангліома, рак біляносових пазух і носової порожнини, паратиреоїдний рак, рак статевого члена, рак глотки, плевропульмональна бластома, первинна лімфома центральної нервової системи (ЦНС), рак передміхурової залози, рак прямої кишки, перехідно-клітинний рак, ретинобластома, рабдіоміосаркома, рак слинної залози, рак шкіри, рак шлунка (шлунковий), дрібноклітинний рак легені, рак тонкої кишки, саркома м'яких тканин, Т-клітинна лімфома, рак яєчка, рак горла, тимоміа і тимусна карцинома, рак щитовидної залози, перехідно-клітинний рак ниркової миски і сечоводу, трофобластична пухлина, нетипові види раку у дитячому віці, рак сечовипускного каналу, саркома матки, рак піхви, рак вульви або спричинений вірусом рак. У деяких варіантах здійснення вказаний спосіб стосується лікування доброякісного гіперпроліферативного розладу, такого як доброякісна гіперплазія шкіри (наприклад, псоріаз), рестеноз або передміхурової залози (наприклад, доброякісна гіпертрофія передміхурової залози (BPH)).

У визначених конкретних варіантах здійснення даний винахід стосується способів лікування видів раку легені, причому способи включають введення ефективної кількості будь-якої описаної вище сполуки (або фармацевтичної композиції, що містить її) суб'єкту, що потребує цього. У визначених варіантах здійснення рак легені являє собою недрібноклітинну карциному легені (NSCLC), наприклад, аденокарциному, плоскоклітинну карциному легені або великоклітинну карциному легені. В інших варіантах здійснення рак легені являє собою дрібноклітинну карциному легені. Інші види раку легені, які можна лікувати за допомогою розкритих сполук, включають без обмеження залозисті пухлини, карциноїдні пухлини і недиференційовані карциноми.

Суб'єкти, яких можна лікувати за допомогою сполук за даним винаходом або фармацевтично прийнятної солі, естеру, проліків, сольвату, таутомеру, гідрату або похідної вказаних сполук відповідно до способів за даним винаходом включають, наприклад, суб'єктів, в яких були діагностовані: гострий мієлоїдний лейкоз, гострий мієлоїдний лейкоз, рак у підлітковому віці, адренкортикальна карцинома у дитячому віці, СНІД-асоційовані види раку (наприклад, лімфома і саркома Капоші), рак анального каналу, рак апендикса, астроцитоми, атипова тератома, базальноклітинна карцинома, рак жовчних протоків, рак сечового міхура, рак кістки, гліома стовбура головного мозку, пухлина мозку, рак молочної залози, бронхіальні пухлини, лімфома Беркітта, карциноїдна пухлина, атипова тератома, ембріональні пухлини, ембріонально-клітинна пухлина, первинна лімфома, рак шийки матки, види раку у дитячому віці,

хордома, пухлини серця, хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL), хронічний мієлогенний лейкоз (CML), хронічні мієлопроліферативні розлади, рак товстої кишки, колоректальний рак, краніофарингіома, Т-клітинна лімфома шкіри, позапечінкова протокова карцинома *in situ* (DCIS), ембріональні пухлини, рак CNS, рак ендометрію, епендиміома, рак стравоходу, естезіонеуробластома, саркома Юінга, позачерепна ембріонально-клітинна пухлина, позагонадна ембріонально-клітинна пухлина, рак ока, фіброзна гістіоцитоксанта кістки, рак жовчного міхура, рак шлунка, карциноїдна пухлина шлунково-кишкового тракту, шлунково-кишкові стромальні пухлини (GIST), ембріонально-клітинна пухлина, гестаційна трофобластична пухлина, волосатоклітинний лейкоз, рак голови і шиї, рак серця, рак печінки, лімфома Ходжкіна, гіпофарингеальний рак, внутрішньоочна меланома, пухлини острівців підшлункової залози, нейроендокринні пухлини підшлункової залози, рак нирки, рак гортані, рак губи і ротової порожнини, рак печінки, лобулярна карцинома *in situ* (LCIS), рак легені, лімфома, метастатичний плоскоклітинний рак шиї невідомого походження, карцинома середньої лінії, рак ротової порожнини, синдроми множинних ендокринних неоплазій, множинна мієлома/неоплазія плазматичних клітин, фунгоїдний мікоз, мієлодиспластичні синдроми, мієлодиспластичні/мієлопроліферативні неоплазії, множинна мієлома, карцинома з клітин Меркеля, злоякісна мезотеліома, злоякісна фіброзна гістіоцитоксанта кістки і остеосаркома, рак носової порожнини і біляносових пазух, назофарингеальний рак, нейробластома, неходжкінська лімфома, недрібноклітинний рак легені (NSCLC), рак порожнини рота, рак губи і ротової порожнини, орофарингеальний рак, рак яєчника, рак підшлункової залози, папіломатоз, парагангліома, рак біляносових пазух і носової порожнини, паратиреоїдний рак, рак статевого члена, рак глотки, плевропультмональна бластома, первинна лімфома центральної нервової системи (ЦНС), рак передміхурової залози, рак прямої кишки, перехідно-клітинний рак, ретинобластома, рабдоміосаркома, рак слинної залози, рак шкіри, рак шлунка (шлунковий), дрібноклітинний рак легені, рак тонкої кишки, саркома м'яких тканин, Т-клітинна лімфома, рак яєчка, рак горла, тиміома і тимусна карцинома, рак щитовидної залози, перехідно-клітинний рак ниркової миски і сечоводу, трофобластична пухлина, нетипові види раку дитячого віку, рак сечовипускного каналу, саркома матки, рак піхви, рак вульви або спричинений вірусом рак. У деяких варіантах здійснення суб'єкти, яких лікують за допомогою сполук за даним винаходом, включають суб'єктів, у яких було діагностовано доброякісний гіперпроліферативний розлад, такий як доброякісна гіперплазія шкіри (наприклад, псоріаз), рестеноз або передміхурової залози (наприклад, доброякісна гіпертрофія передміхурової залози (BPH)).

У даному винаході також передбачені способи модуляції активності G12C-мутантного білка KRAS, HRAS або NRAS шляхом приведення білка в контакт з ефективною кількістю сполуки за даним винаходом. Модуляція може представляти собою інгібування або ініціацію активності білка. У деяких варіантах здійснення у даному винаході передбачають способи інгібування активності білка шляхом приведення G12C-мутантного білка KRAS, HRAS або NRAS у контакт з ефективною кількістю сполуки за даним винаходом у розчині. У деяких варіантах здійснення у даному винаході передбачають способи інгібування активності G12C-мутантного білка KRAS, HRAS або NRAS шляхом приведення в контакт з клітиною, тканиною, органом, в яких експресується білок, що становить інтерес. У деяких варіантах здійснення у даному винаході передбачають способи інгібування у суб'єкта активності білка, у тому числі без обмеження у гризунів і ссавців (наприклад, людини), шляхом введення суб'єкту ефективною кількістю сполуки за даним винаходом. У деяких варіантах здійснення відсоток модуляції перевищує 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% або 90%. У деяких варіантах здійснення відсоток інгібування перевищує 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% або 90%.

У деяких варіантах здійснення у даному винаході передбачають способи інгібування у клітині активності G12C KRAS, HRAS або NRAS шляхом приведення вказаної клітини у контакт з кількістю сполуки за даним винаходом, достатньою для інгібування у вказаній клітині активності G12C KRAS, HRAS або NRAS. У деяких варіантах здійснення у даному винаході передбачають способи інгібування в тканині активності G12C KRAS, HRAS або NRAS шляхом приведення у контакт вказаної тканини з кількістю сполуки за даним винаходом, достатньої для інгібування у вказаній тканині активності G12C KRAS, HRAS або NRAS. У деяких варіантах здійснення у даному винаході передбачають способи інгібування в організмі активності G12C KRAS, HRAS або NRAS шляхом приведення вказаного організму в контакт з кількістю сполуки за даним винаходом, достатньою для інгібування у вказаному організмі активності G12C KRAS, HRAS або NRAS. У деяких варіантах здійснення у даному винаході передбачають способи інгібування у тварини активності G12C KRAS, HRAS або NRAS шляхом приведення вказаної

тварини в контакт з кількістю сполуки за даним винаходом, достатньою для інгібування у вказаної тварини активності G12C KRAS, HRAS або NRAS. У деяких варіантах здійснення у даному винаході передбачають способи інгібування у ссавця активності G12C KRAS, HRAS або NRAS шляхом приведення вказаного ссавця в контакт з кількістю сполуки за даним винаходом, достатньою для інгібування у вказаного ссавця активності G12C KRAS, HRAS або NRAS. У деяких варіантах здійснення у даному винаході передбачають способи інгібування у людини активності G12C KRAS, HRAS або NRAS шляхом приведення вказаної людини в контакт з кількістю сполуки за даним винаходом, достатньою для інгібування у вказаної людини активності G12C KRAS, HRAS або NRAS. У даному винаході передбачені способи лікування захворювання, опосередкованого активністю G12C KRAS, HRAS або NRAS у суб'єкта, що потребує такого лікування.

У даному винаході також передбачені способи комбінованої терапії, в яких засіб, відомий як той, що модулює інші шляхи, або інші компоненти того ж шляху, або навіть перекривні комплекси ферментів-мішеней застосовують у комбінації із сполукою за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної сіллю, естером, проліками, сольватом, таутомером, гідратом або похідною. В одному аспекті така терапія включає без обмеження комбінацію однієї або більше сполук за даним винаходом із хіміотерапевтичними засобами, терапевтичними антитілами та обробкою радіоактивним випромінюванням з одержанням синергетичного або додаткового терапевтичного ефекту.

Наразі у даній галузі відома велика кількість хіміотерапевтичних засобів, та їх можна використовувати у комбінації із сполуками за даним винаходом. У деяких варіантах здійснення хіміотерапевтичний засіб вибрано з групи, що включає інгібітори мітозу, алкілувальні засоби, антиметаболіти, інтеркалувальні антибіотики, інгібітори фактора росту, інгібітори клітинного циклу, ферменти, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічної відповіді, антигормони, інгібітори ангиогенезу та антиандрогени.

Необмежувальними прикладами є хіміотерапевтичні засоби, цитотоксичні засоби і непептидні малі молекули, такі як Gleeevec® (імаїніб мезилат), Velcade® (бортезоміб), Casodex (бікалутамід), Iressa® (гефітініб) і адриаміцин, а також носій хіміотерапевтичних засобів. Необмежувальні приклади хіміотерапевтичних засобів включають алкілувальні засоби, такі як тіотепа і циклофосфамід (CYTOXANTM); алкілсульфонати, такі як бусульфан, імпросульфан і піпосульфан; азириди, такі як бензодоба, карбоквон, метуредоба і уредоба; етиленіміни і метиламеламіни, у тому числі альтретамін, триетиленмеламін, триетиленфосфорамід, триетилентіофосфорамід і триметиллоломеламін; азотисті іприти, такі як хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамід, естрамустин, іфосфамід, мехлоретамін, мехлоретаміну оксиду гідрохлорид, мелфалан, новембіхін, фенестерин, преднімустин, трофосфамід, урациловий іприт; нітрозосечовини, такі як кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, німустин, ранімустин; антибіотики, такі як аклациноміцини, актиноміцин, антраміцин, азасерин, блеомицини, актиноміцин, карабіцин, карміноміцин, карцинофілін, CasodexTM, хромоміцини, дактиноміцин, даунорубіцин, деторубіцин, 6-діазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубіцин, епірубіцин, есорубіцин, ідарубіцин, марцеломіцин, мітоміцини, мікофенолова кислота, ногаламіцин, олівоміцини, пепломіцин, порфіроміцин, пуроміцин, квеламіцин, родорубіцин, стрептонігрин, стрептозоцин, туберцидин, убенімекс, циностатин, зорубіцин; антиметаболіти, такі як метотрексат і 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолієвої кислоти, такі як деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пуринів, такі як флударабін, 6-меркаптопурин, тіаміприн, тіогуанін; аналоги піримідинів, такі як анцитабін, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабін, дидезоксіуридин, доксифлуридин, еноцитабін, флоксуридин; андрогени, такі як калустерон, дромостанолону пропіонат, епітіостанол, мепітіостан, тестолактон; інгібітори синтезу гормонів кори надниркових залоз, такі як аміноглютетимід, мітотан, трилостан; замінники фолієвої кислоти, такі як фолінова кислота; ацеглатон; альдофосфамід глікозид; амінолевулінова кислота; амсакрин; бестрабуцил; бісантрен; едатраксат; дефофамін; демеколцин; діазиквон; елфомітин; еліптінію ацетат; етоглуцид; нітрат галію; гідроксисечовина; лентинан; лонідамін; мітогуазон; мітоксантрон; мопідамол; нітракрин; пентостатин; фенамет; пірарубіцин; подофілінова кислота; 2-етилгідразид; прокарбазин; PSK.RTM.; разоксан; сизофіран; спірогерманій; тенуазонова кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриетиламін; уретан; віндезин; дакарбазин; маномустин; мітобронітол; мітолактол; піпоброман; гацитозин; арабінозид ("Ara-C"); циклофосфамід; тіотепа; таксани, наприклад паклітаксел (TAXOLTM, Bristol-Myers Squibb Oncology, Принстон, Нью-Джерсі) і доцетаксел (TAXOTERETM, Rhone-Poulenc Rorer, Антоні, Франція); ретиноєва кислота; еспераміцин; капецитабін і фармацевтично прийнятні солі, кислоти або похідні будь-якого з наведеного вище. Також як придатні хіміотерапевтичні засоби для проведення кондиціонування

клітин, включені антигормональні засоби, які діють для регулювання або інгібування дії гормонів на пухлини, наприклад, антиестрогени, у тому числі, наприклад тамоксифен, (Nolvadex™), ралоксифен, 4(5)-імідазоли, що інгібують ароматазу, 4-гідрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY 117018, онапристон і тореміфен (фарестон); і антиандрогени, такі як флутамід, нілутамід, бікалутамід, лейпролід і гозерелін; хлорамбуцил; гемцитабін; 6-тіогуанін; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платини, такі як цисплатин і карбоплатин; вінбластин; платина; етопозид (VP-16); іфосфамід; мітоміцин С; мітоксантрон; вінкристин; вінорелбін; навелбін; новантрон; теніпозид; дауноміцин; аміноптерин; кселода; ібандронат; камптотецин-11 (CPT-11); інгібітор топоізомерази RFS 2000; дифторметилорнітин (DMFO). За необхідності сполуки або фармацевтичну композицію за даним винаходом можна застосовувати у комбінації із зазвичай призначуваними протираковими лікарськими засобами, такими як Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, авіцин, абаговомаб, акридину карбоксамід, адекватумумаб, 17-N-аліламіно-17-деметоксигелданаміцин, альфарадин, альвоцидид, 3-амінопіридин-2-карбоксальдегід тіосемікарбазон, амонафід, антрацендіон, імунотоксини до CD22, протипухлинні, протионкогенні трави, апазиковон, атипримод, азатіоприн, белотекан, бендамустин, BIBW 2992, бірикодар, бросталіцин, бріостатин, бутіонін сульфоксимін, CBV (хіміотерапія), калікулін, неспецифічні протипухлинні засоби клітинного циклу, дихлороцтова кислота, дискодермолід, ельсамітруцин, еноцитабін, епотилон, ерибулін, еверолімус, ексатекан, ексисулінд, феругінол, фородезин, фосфестрол, режим хіміотерапії ICE, IT-101, імексон, іміквімод, індокарбазол, ірофулвен, ланіквідар, ларотаксел, леналідомід, лукантон, луртотекан, мафосфамід, мітозолемід, нафоксидин, недаплатин, олапариб, ортатаксел, PAC-1, екстракт азиміні, піксантрон, інгібітор протеасоми, ребеккаміцин, резиквімод, рубітекан, SN-38, саліноспорамід А, сапацитабін, Stanford V, свайнсонін, талапорфін, тариквідар, тегафур-урацил, темодар, тесетаксел, триплатину тетрагідрат, тріс(2-хлоретил)амін, троксацитабін, урамустин, вадимезан, вінфлунін, ZD6126 або зосуквідар.

Даний винахід додатково стосується способу застосування сполук або фармацевтичних композицій, наведених в даному документі, у комбінації з променевою терапією для інгібування аномального росту клітин або лікування гіперпроліферативного розладу у ссавця. Методики застосування променевої терапії відомі з рівня техніки, і дані методики можна застосовувати у комбінованій терапії, описаній у даному документі. Введення сполуки за даним винаходом у даній комбінованій терапії може бути визначено, як описано у даному документі.

Променеву терапію можна застосовувати за допомогою одного з декількох способів або комбінації способів, у тому числі без обмеження зовнішньої дистанційної променевої терапії, внутрішньої дистанційної променевої терапії, опромінення з використанням імплантату, стереотаксичної радіохірургії, системної променевої терапії, радіаційної терапії і постійної або тимчасової внутрішньотканинної брахітерапії. У контексті даного документа термін "брахітерапія" стосується променевої терапії, що здійснюють за допомогою просторово обмеженої радіоактивної речовини, яку вводять у тіло, в пухлину, або поряд з пухлиною, або в інше місце тканини, що характеризується проліферативним захворюванням. Термін без обмеження призначений для включення дії радіоактивних ізотопів (наприклад, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 і радіоактивних ізотопів Lu). Придатні джерела випромінювання для застосування для кондиціонування клітин за даним винаходом включають як тверді речовини, так і рідини. Як необмежувальний приклад джерелом випромінювання може бути радіонуклід, такий як I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 як тверде джерело, I-125 як тверде джерело, або інші радіонукліди, які випромінюють фотони, бета-частинки, гамма-випромінювання або інші промені, що мають терапевтичну дію. Радіоактивна речовина також може являти собою рідину, одержану з будь-якого розчину радіонукліду (радіонуклідів), наприклад, розчину I-125 або I-131, або радіоактивна рідина може бути одержана з використанням суспензії придатної рідини, що містить невеликі частинки твердих радіонуклідів, таких як Au-198, Y-90. Більше того, радіонуклід (радіонукліди) може (можуть) бути включений (включені) у склад гелю або радіоактивних мікросфер.

Без обмеження будь-якою теорією сполуки за даним винаходом можуть робити аномальні клітини більш чутливими до лікування випромінюванням з метою знищення та/або інгібування росту таких клітин. Відповідно, даний винахід додатково стосується способу сенсibilізації аномальних клітин у ссавця до лікування випромінюванням, який включає введення ссавцю кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, естеру, проліків, сольвату, гідрату або похідної, яка є ефективною для сенсibilізації аномальних клітин до лікування випромінюванням. Кількість сполуки, солі або сольвату у даному способі може бути визначена відповідно до способів визначення ефективних кількостей таких сполук, описаних у даному документі.

Сполуки або фармацевтичні композиції за даним винаходом можна застосовувати у комбінації з кількістю однієї або більше речовин, вибраних з антиангіогенних засобів, інгібіторів передачі сигналу, антипроліферативних засобів, інгібіторів гліколізу або інгібіторів аутофагії.

Антиангіогенні засоби, такі як інгібітори MMP-2 (матриксна металопротеїназа 2), інгібітори MMP-9 (матриксна металопротеїназа 9) та інгібітори COX-11 (циклооксигеназа 11), можна застосовувати у поєднанні із сполукою за даним винаходом і фармацевтичними композиціями, описаними у даному документі. Антиангіогенні засоби включають, наприклад, рапаміцин, темсиролімус (CCI-779), еверолімус (RAD001), сорафеніб, сунітиніб і бевацизумаб. Приклади придатних інгібіторів COX-II включають CELEBREX™ (алекоксиб), валдекоксиб і рофекоксиб. Приклади придатних інгібіторів матриксної металопротеїнази описані в WO 96/33172 (опублікованій 24 жовтня 1996 року), WO 96/27583 (опублікованій 7 березня 1996 року), заявці на європейський патент №97304971.1 (поданій 8 липня 1997 року), заявці на європейський патент №99308617.2 (поданій 29 жовтня 1999 року), WO 98/07697 (опублікованій 26 лютого 1998 року), WO 98/03516 (опублікованій 29 січня 1998 року), WO 98/34918 (опублікованій 13 серпня 1998 року), WO 98/34915 (опублікованій 13 серпня 1998 року), WO 98/33768 (опублікованій 6 серпня 1998 року), WO 98/30566 (опублікованій 16 липня 1998 року), публікації європейського патенту №606046 (опублікованій 13 липня 1994 року), публікації європейського патенту №931788 (опублікованій 28 липня 1999 року), WO 90/05719 (опублікованій 31 травня 1990 року), WO 99/52910 (опублікованій 21 жовтня 1999 року), WO 99/52889 (опублікованій 21 жовтня 1999 року), WO 99/29667 (опублікованій 17 червня 1999 року), міжнародній РСТ заявці № РСТ/ІВ98/01113 (поданій 21 липня 1998 року), заявці на європейський патент №99302232.1 (поданій 25 березня 1999 року), заявці на патент Великобританії №9912961.1 (поданій 3 червня 1999 року), попередній заявці на патент США №60/148464 (поданій 12 серпня 1999 року), патенті США 5863949 (виданому 26 січня 1999 року), патенті США 5861510 (виданому 19 січня 1999 року) і публікації європейського патенту №780386 (опублікованій 25 червня 1997 року), всі з яких включені в даний документ у всій своїй повноті за допомогою посилання. Переважними інгібіторами MMP-2 і MMP-9 є інгібітори, які характеризуються невеликою активністю інгібування MMP-1 або не мають її. Більш переважними є інгібітори, які селективно інгібують MMP-2 та/або MMP-9 у порівнянні з іншими матриксними металопротеїназами (тобто MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 і MMP-13). Деякими конкретними прикладами інгібіторів MMP, придатних у даному винаході, є AG-3340, RO 32-3555 і RS 13-0830.

Інгібітори аутофагії включають без обмеження хлорохін, 3-метиладенін, гідроксихлорохін (Plaquenil™), бафіломіцин A1, 5-аміно-4-імідазол карбоксамід рибозид (AICAR), оадаїкову кислоту, токсини водоростей, що пригнічують аутофагію, які інгібують протеїнфосфатази типу 2A або типу 1, аналоги cAMP і лікарські засоби, які підвищують рівні cAMP, наприклад, аденозин, LY204002, N6-меркаптопурин рибозид і вінбластин. Крім того, також можна застосовувати антисенсову або міРНК, яка інгібує експресію білків, у тому числі без обмеження ATG5 (які залучені в аутофагію).

Даний винахід також стосується способу лікування і фармацевтичної композиції для лікування у ссавця серцево-судинного захворювання, які передбачають кількість сполуки за даним винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, естеру, проліків, сольовату, таутомеру, гідрату або похідної, або її міченої ізотопами похідної та кількість одного або більше терапевтичних засобів, застосовуваних для лікування серцево-судинних захворювань.

Ілюстративні засоби для застосування в лікуванні серцево-судинних захворювань являють собою антитромботичні засоби, наприклад, простациклін і саліцилати, тромболітичні засоби, наприклад стрептокіназу, урокіназу, тканинний активатор плазміногену (TPA) і анізоільований активаторний комплекс плазміногену і стрептокінази (APSAC), антитромбоцитарні засоби, наприклад ацетилсаліцилову кислоту (ASA) і клопідогрель, судинорозширювальні засоби, наприклад нітрати, лікарські засоби, що блокують кальцієві канали, антипроліферативні засоби, наприклад, колхіцин, і алкілувальні засоби, інтеркалувальні засоби, фактори, які модулюють ріст, такі як інтерлейкіни, трансформувальний ростовий фактор-бета і споріднені сполуки тромбоцитарного фактора росту, моноклональні антитіла, спрямовані проти фактора росту, протизапальні засоби, як стероїдні, так і нестероїдні та інші засоби, які можуть модулювати тонус судин, функціонування, артеріосклероз і реакцію загоснення на пошкодження судин або органів після дії. Антибіотики також можуть бути включені у комбінації або у покриття, що охоплюються даним винаходом. Більше того, покриття може застосовуватися для забезпечення терапевтичної доставки локально у стінку судини. При введенні активного засобу у полімер, що піддається набухання, активний засіб буде вивільнятися при набуханні полімеру.

У деяких варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, складають або вводять у поєднанні з рідкими або твердими тканинними бар'єрами, також відомими як змашувальні

речовини. Приклади тканинних бар'єрів включають без обмеження полісахариди, поліглікани, Septrafilm, Interceed і гіалуронову кислоту.

У деяких варіантах здійснення лікарські препарати, які вводять у поєднанні з сполуками, описаними в даному документі, включають будь-які придатні лікарські засоби, що ефективно доставляються шляхом інгаляції, наприклад анальгетики, наприклад, кодеїн, дигідроморфін, ерготамін, фентаніл або морфін; антиангінальні препарати, наприклад дилтіазем; протиалергічні засоби, наприклад, кромоглікат, кетотифен або недокроміл; протиінфекційні засоби, наприклад, цефалоспорины, пеніциліни, стрептоміцин, сульфонаміди, тетрацикліни або пентамідин; антигістамінні засоби, наприклад метопірилен; протизапальні засоби, наприклад, беклометазон, флунізолід, будесонід, типредан, триамцінолону ацетонід або флутиказон; протикашльові засоби наприклад носкапін; бронхорозширювальні засоби, наприклад, ефедрин, адреналін, фенотерол, формотерол, ізопреналін, метапротеренол, фенілефрин, фенілпропаноламін, пірбутерол, репротерол, римітерол, сальбутамол, сальметерол, тербуталін, ізоектарин, тулобутерол, орципреналін або (-)-4-аміно-3,5-дихлор-α-[[[6-[2-(2-піридиніл)етокси]гексил]-аміно]метил]бензолметанол; діуретики, наприклад амilorид; антихолінергічні засоби, наприклад, іпратропій, атропін або окситропій; гормони, наприклад, кортизон, гідрокортизон або преднізолон; ксантини, наприклад амінофілін, холін теофілінат, лізин теофілінат або теофілін; і терапевтичні білки і пептиди, наприклад, інсулін або глюкагон. Фахівцю у даній галузі буде зрозуміло, що при необхідності лікарські препарати застосовують у формі солей (наприклад, у вигляді солей лужних металів або амінів або у вигляді солей приєднання кислоти), або у вигляді естерів (наприклад, естерів нижчих алкілів), або у вигляді сольватів (наприклад, гідратів) для оптимізації активності та/або стабільності лікарського препарату.

Інші ілюстративні терапевтичні засоби, застосовні для комбінованої терапії, включають без обмеження описані вище засоби, променеву терапію, антагоністи гормонів, гормони та їх рилізінг-фактори, тиреоїдні та антитиреоїдні лікарські засоби, естрогени і прогестини, андрогени, адренкортикотропний гормон; адренкортикальні стероїди та їх синтетичні аналоги; інгібітори синтезу і дії адренкортикальних гормонів, інсуліну, пероральних гіпоглікемічних засобів і фармакології ендокринної частини підшлункової залози, засоби, що впливають на кальцифікацію і ремоделювання кісток: кальцій, фосфат, паратиреоїдний гормон, вітамін D, кальцитонін, вітаміни, такі як водорозчинні вітаміни, комплекс вітамінів В, аскорбінова кислота, жиророзчинні вітаміни, вітаміни А, К і Е, фактори росту, цитокіни, хемокіни, агоністи і антагоністи мускаринових рецепторів; антихолінергічні засоби; засоби, що впливають на нервово-м'язові синапси та/або автономні ганглії; катехоламіни, симпатоміметичні лікарські засоби, та агоністи або антагоністи адренергічних рецепторів; і агоністи, і антагоністи 5-гідрокситриптамінових (5-HT, серотонінових) рецепторів.

Терапевтичні засоби також можуть включати знеболювальні і протизапальні засоби, такі як гістамін і антагоністи гістаміну, брадикінін і антагоністи брадикініну, 5-гідрокситриптамін (серотонін), ліпідні речовини, які утворюються шляхом біотрансформації продуктів селективного гідролізу мембранних фосфоліпідів, ейкозаноїди, простагландини, тромбосани, лейкотриєни, аспірин, нестероїдні протизапальні засоби, знеболювальні-жарознижувальні засоби, засоби, що інгібують синтез простагландинів і тромбосанів, селективні інгібітори індукційної циклооксигенази, селективні інгібітори індукційної циклооксигенази-2, аутокоїди, паракринні гормони, соматостатин, гастрин, цитокіни, опосередковувальні взаємодії, залучені до гуморальних і клітинних імунних відповідей, одержані з ліпідів аутокоїди, ейкозаноїди, β-адренергічні агоністи, іпратропій, глюкокортикоїди, метилксантини, блокатори натрієвих каналів, агоністи опіоїдних рецепторів, блокатори кальцієвих каналів, стабілізатори мембран та інгібітори лейкотрієнів.

Додаткові терапевтичні засоби, передбачені в даному документі, включають діуретики, вазопресин, засоби, що впливають на затримку води в нирках, ренін, ангіотензин, засоби, придатні для лікування ішемії міокарду, антигіпертензивні засоби, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, антагоністи β-адренергічних рецепторів, засоби для лікування гіперхолестеринемії та засоби для лікування дисліпідемії.

Інші передбачені терапевтичні засоби включають лікарські засоби, що застосовують для регуляції кислотності шлункового соку, засоби для лікування пептичних виразок, засоби для лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, прокінетичні засоби, протиблювотні засоби, засоби, що застосовують при синдромі подразненого кишечника, засоби, що застосовують при діареї, засоби, що застосовують при закріпах, засоби, що застосовують при запальному захворюванні кишечника, засоби, що застосовують при захворюванні жовчовивідних шляхів, засоби, які застосовують при захворюванні підшлункової залози.

Терапевтичні засоби, що застосовують для лікування протозойних інфекцій, лікарські засоби, що застосовують для лікування малярії, амебіазу, лямбліозу, трихомоніазу, трипаносомозу та/або лейшманіозу, та/або лікарські засоби, що застосовують у хіміотерапії гелмінтозу. Інші терапевтичні засоби включають протимікробні засоби, сульфонаміди, триметоприм-сульфаметоксазол хінолони і засоби для лікування інфекцій сечовивідних шляхів, пеніциліни, цефалоспорини та інші β -лактамові антибіотики, засіб, що містить аміноглікозид, інгібітори синтезу білка, лікарські засоби, що застосовують у хіміотерапії туберкульозу, захворювання, спричиненого комплексом *Mycobacterium avium*, і лепри, протигрибкові засоби, протівірусні засоби, у тому числі неретровірусні засоби та антиретровірусні засоби.

Приклади терапевтичних антитіл, які можуть бути об'єднані із сполукою за даним винаходом, включають без обмеження антитіла до рецепторної тирозинкінази (цетуксимаб, панітумумаб, трастузумаб), антитіла до CD20 (ритуксимаб, тозитумумаб) та інші антитіла, такі як алемтузумаб, бевацизумаб і гемтузумаб.

Більше того, терапевтичні засоби, що застосовують для імунотерапії, такі як імунотерапевтичні засоби, імунодепресивні засоби, толерогени та імуностимулятори передбачені в способах у даному документі. Крім того, терапевтичні засоби, що діють на кров і кровотворні органи, гематопоетичні засоби, фактори росту, мінерали і вітаміни, антикоагулянти, тромболітичні та антитромбоцитарні лікарські засоби.

Для лікування нирково-клітинного раку сполуки за даним винаходом можна комбінувати із сорафенібом та/або авастинном. Для лікування розладу в ендометрії сполуку за даним винаходом можна комбінувати з доксорубіцином, таксотером (таксоллом) та/або цисплатином (карбоплатином). Для лікування раку яєчника сполуку за даним винаходом можна комбінувати з цисплатином (карбоплатином), таксотером, доксорубіцином, топотеканом та/або такмоксифеном. Для лікування раку молочної залози сполуку за даним винаходом можна комбінувати з таксотером (таксоллом), гемцитабіном (капецитабіном), тамоксифеном, летрозолом, тарцевою, лапатинібом, PD0325901, авастинном, герцептином, OSI-906 та/або OSI-930. Для лікування раку легені сполуку за даним винаходом можна комбінувати з таксотером (таксоллом), гемцитабіном, цисплатином, пеметрекседом, тарцевою, PD0325901 та/або авастинном.

Додаткові терапевтичні засоби, які можна комбінувати із сполукою за даним винаходом, описані в Goodman and Gilman "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Tenth Edition, edited by Hardman, Limbird and Gilman або Physician's Desk Reference, обидві з яких включені в даний документ у всій своїй повноті за допомогою посилання.

Сполуки, описані в даному документі, можна застосовувати у комбінації із засобами, розкритими в даному документі, або іншими придатними засобами залежно від стану, що підлягає лікуванню. Отже, в деяких варіантах здійснення одна або більше сполук за даним винаходом будуть введені разом з іншими засобами, як описано вище. При застосуванні в комбінованій терапії сполуки, описані в даному документі, вводять з другим засобом одночасно або окремо. Дане введення у комбінації може включати одночасне введення двох засобів у тій же лікарській формі, одночасне введення в окремих лікарських формах і роздільне введення. Тобто сполуку, описану в даному документі, і будь-який із засобів, описаних вище, можна складати разом у тій же лікарській формі і ввести одночасно. Як альтернатива, сполуку за даним винаходом і будь-який із засобів, описаних вище, можна вводити одночасно, при цьому обидва засоби присутні в окремих складах. Як інша альтернатива, сполуку за даним винаходом можна вводити лише після засобів, описаних вище, або навпаки. У деяких варіантах здійснення протоколу роздільного введення сполуку за даним винаходом і будь-який із засобів, описаних вище, вводять з інтервалом в декілька хвилин одне після іншого, або з інтервалом у декілька годин одне після іншого, або з інтервалом у декілька днів одне після іншого.

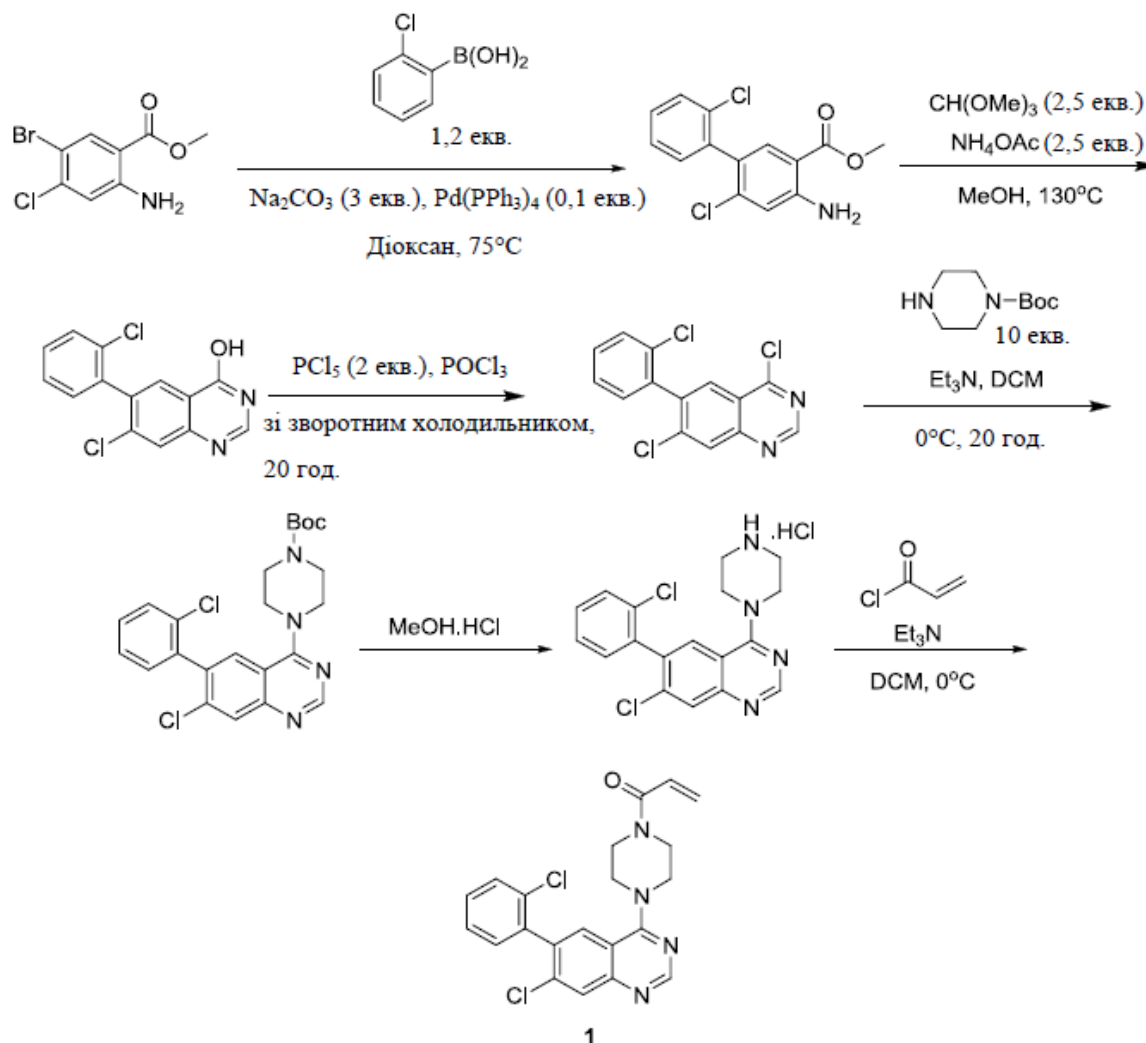
Приклади і одержання, представлені нижче, додатково ілюструють і служать прикладом сполук за даним винаходом і способів отримання таких сполук. Необхідно розуміти, що обсяг даного винаходу жодним чином не обмежений обсягом наступних прикладів і способів одержання. У наступних прикладах і у всьому описі та формулі винаходу молекули з одним хіральним центром, якщо не вказано інше, існують у вигляді рацемічної суміші. Молекули, які мають два або більше хіральных центрів, якщо не вказано інше, існують у вигляді рацемічної суміші діастереомерів. Окремі енантіомери/діастереомери можуть бути одержані за допомогою способів, відомих фахівцям у даній галузі.

Приклади

Наступні приклади наведені для ілюстративних цілей. Інші сполуки структури (I) одержані відповідно до наступних загальних процедур, як вказано в таблиці 1.

Приклад 1

Синтез 1-(4-(7-хлор-6-(2-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ону (1)



Сполуку 1 одержували відповідно до способу А, як описано нижче.

5 Метил-2-аміно-5-(2-хлорфеніл)-4-хлорбензоат

Суміш метил-2-аміно-5-бром-4-хлорбензоату (1,2 г, 4,54 ммоль), 2-хлорфенілборонової кислоти (0,85 г, 5,44 ммоль), Na_2CO_3 (1,44 г, 13,61 ммоль) і $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,52 г, 0,45 ммоль) у 1,4-діоксані (30 мл) і воді (6 мл) перемішували при 75 °С в атмосфері аргону протягом 16 год. Забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури (КТ) і концентрували її *in vacuo*.

10 Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (етилацетат/петролейний етер = 8:1) з одержанням необхідного продукту (1,22 г, 91% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

7-Хлор-6-(2-хлорфеніл)хіназолін-4-ол

15 Суміш метил-2-аміно-5-(2-хлорфеніл)-4-хлорбензоату (342 мг, 1,16 ммоль), CH(OMe)_3 (306 мг, 2,89 ммоль) і NH_4OAc (223 мг, 2,89 ммоль) у MeOH (1 мл) у запаяній трубці перемішували при 130 °С протягом 4,5 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і концентрували її *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з елюванням DCM і MeOH (40:1) з одержанням необхідного продукту (277 мг, 82% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ESI-MS маса/заряд: 289,2 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

20 4,7-Дихлор-6-(2-хлорфеніл)хіназолін

Суміш 7-хлор-6-(2-хлорфеніл)хіназолін-4-олу (277 мг, 0,95 ммоль), PCl_5 (397 мг, 1,90 ммоль) і POCl_3 (16 мл) перемішували зі зворотним холодильником протягом 20 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ, а потім її концентрували *in vacuo* з одержанням неочищеного продукту (1,19 г) у вигляді темного масла, яке використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

Трет-бутил-4-(7-хлор-6-(2-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

Одержаний вище неочищений 4,7-дихлор-6-(2-хлорфеніл)хіназолін (1,19 г) додавали до

суміші трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату (5 г, 26,9 ммоль) і Et₃N (7,76 г, 76,8 ммоль) у DCM (200 мл) при 0 °С і одержану у результаті суміш перемішували за тієї ж температури протягом 1 год. Суміш виливали в воду (500 мл) і сольовий розчин (100 мл), а потім додавали дихлорметан (DCM) (200 мл). Суміш фільтрували через фільтрувальний папір. Органічний шар відділяли, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з елююванням DCM і MeOH (30:1) з одержанням необхідного продукту (184 мг, 42% вихід, 2 стадії) у вигляді масла світло-жовтого кольору. ESI-MS маса/заряд: 459,3 [M + H]⁺.

1-(4-(7-Хлор-6-(2-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

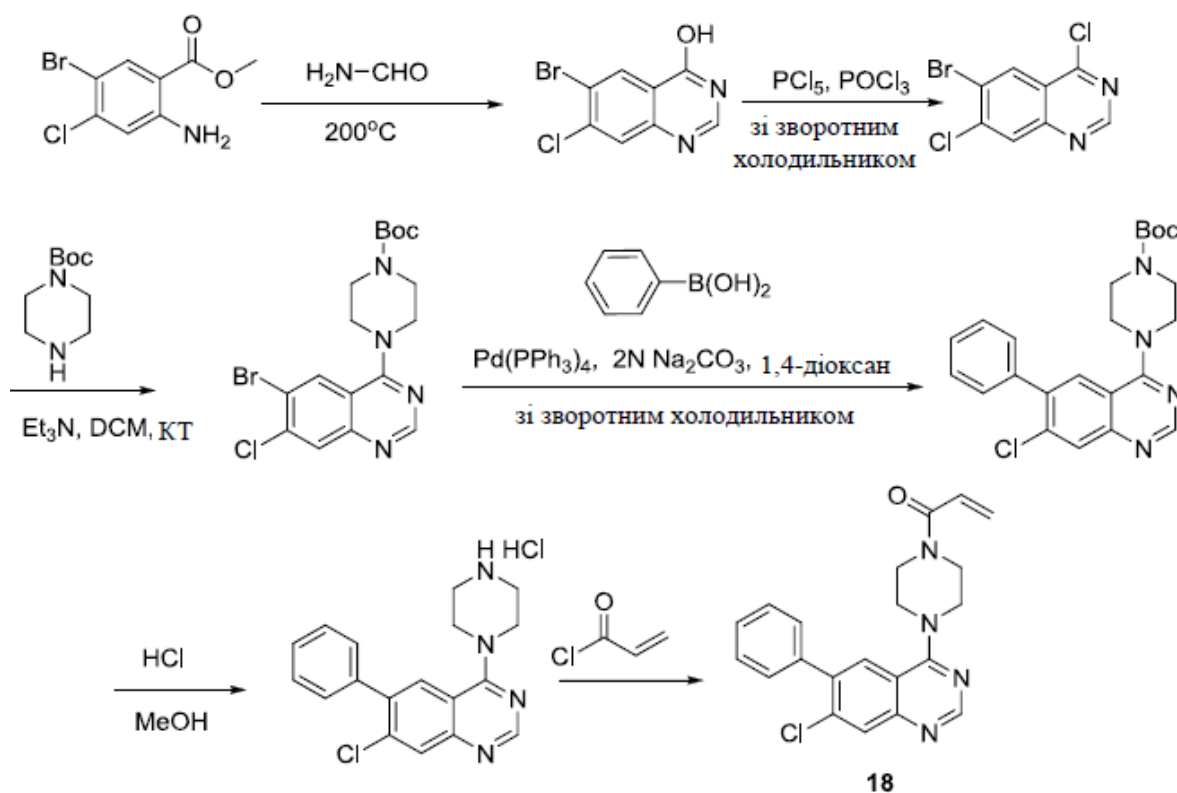
Суміш трет-бутил-4-(7-хлор-6-(2-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (184 мг, 0,40 ммоль) і HCl в MeOH (20 мл) перемішували при КТ протягом 1 год. Суміш концентрували in vacuo з одержанням неочищеного продукту (176 мг) у вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

1-(4-(7-Хлор-6-(2-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он (1)

Одержаний вище неочищений 1-(4-(7-хлор-6-(2-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он (176 мг) розчиняли в Et₃N (450 мг, 4,45 ммоль) і DCM (30 мл) і охолоджували до 0 °С, до суміші додавали акрилоїлхлорид (44 мг, 0,49 ммоль) в DCM (50 мл). Забезпечували нагрівання одержаної у результаті суміші до КТ і перемішували її при КТ протягом 1,5 год. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NaHCO₃, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином NaHCO₃ і сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з елююванням DCM і MeOH (30:1) з одержанням необхідного продукту (82 мг, 50% вихід, 2 стадії) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,75 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,62-7,49 (m, 4H), 6,81 (dd, J = 10,4, 16,4 Гц, 1H), 6,15 (dd, J = 16,4, 2,4 Гц, 1H), 5,71 (dd, J = 10,4, 2,0 Гц, 1H), 3,87-3,72 (m, 8H). ESI-MS маса/заряд: 413,2 [M + H]⁺.

Приклад 2

СИНТЕЗ 1-(4-(7-ХЛОР-6-ФЕНІЛХІНАЗОЛІН-4-ІЛ)ПІПЕРАЗИН-1-ІЛ)ПРОП-2-ЕН-1-ОНУ (18)



Сполуку 18 одержували відповідно до способу В, як описано нижче.

6-Бром-7-хлорхіназолін-4-ол

Суміш метил 2-аміно-5-бром-4-хлорбензоату (1 г, 3,95 ммоль) і NH₂CHO (20 мл) перемішували при 200 °С протягом 3 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і гасили її водою. Твердий осад збирали фільтруванням і висушували in vacuo з одержанням необхідного

продукту (669 мг, 66% вихід) у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

6-Бром-4,7-дихлорхіназолін

Суміш 6-бром-7-хлорхіназолін-4-олу (669 мг, 2,59 ммоль), PCl_5 (1,6 г, 7,78 ммоль) і POCl_3 (15 мл) перемішували зі зворотним холодильником протягом 16 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ, а потім її концентрували *in vacuo* з одержанням необхідного продукту у вигляді темного масла, яке використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

Трет-бутил-4-(6-бром-7-хлорхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

Одержаний вище неочищений 6-бром-4,7-дихлорхіназолін додавали до суміші трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату (4,82 г, 25,9 ммоль) і Et_3N (2,62 г, 25,9 ммоль) в DCM (70 мл). Одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 2 год., а потім гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 . Суміш екстрагували DCM, промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 і сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з елюванням етилацетатом і петролейним етером (4:1) з одержанням необхідного продукту (631 мг, 57% вихід, 2 стадії) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ESI-MS маса/заряд: 429,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Трет-бутил-4-(7-хлор-6-фенілхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

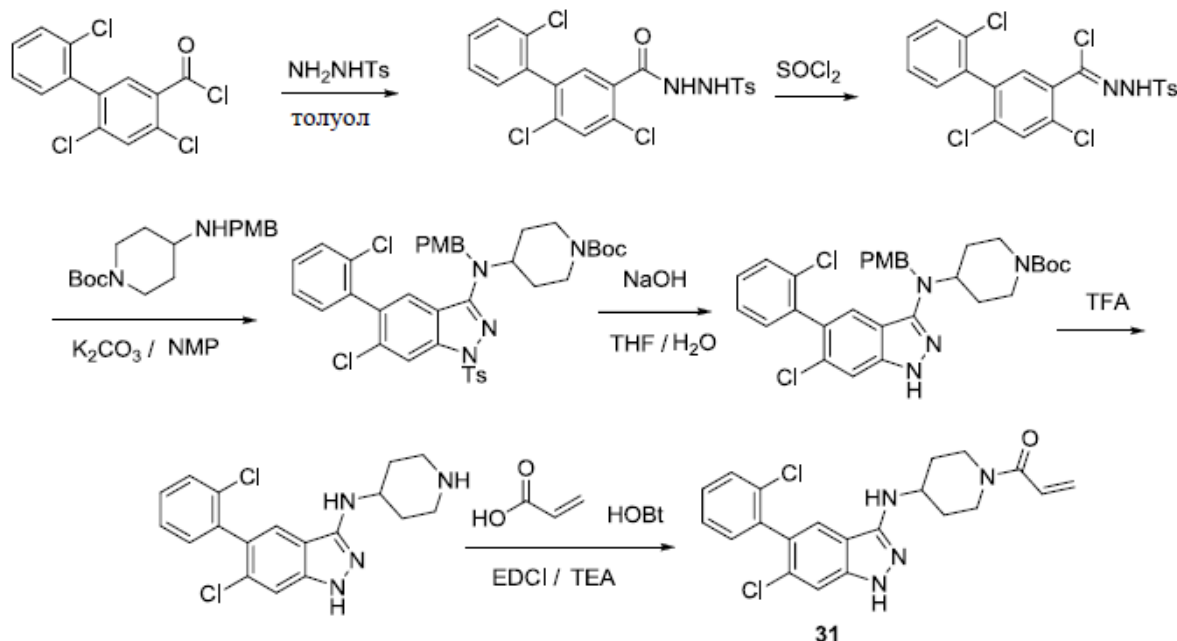
Суміш трет-бутил-4-(6-бром-7-хлорхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (200 мг, 0,47 ммоль), фенілборонової кислоти (115 мг, 0,94 ммоль), розчину Na_2CO_3 (2,0 М, 0,71 мл, 1,41 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (109 г, 0,094 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) перемішували зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 16 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ, розводили її етилацетатом, а потім промивали за допомогою H_2O і сольового розчину. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з елюванням етилацетатом і петролейним етером (1:4) з одержанням необхідного продукту (120 мг, 60% вихід) у вигляді масла жовтого кольору. ESI-MS маса/заряд: 425,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

1-(4-(7-Хлор-6-фенілхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

Вказану в заголовку сполуку одержували з трет-бутил-4-(7-хлор-6-фенілхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату у дві стадії згідно з процедурою, описаною у прикладі 1. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,74 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 5H), 6,58 (dd, $J = 16,8$, 10,4 Гц, 1H), 6,36 (dd, $J = 16,4$, 1,6 Гц, 1H), 5,77 (dd, $J = 10,4$, 2,0 Гц, 1H), 3,92-3,81 (m, 8H). ESI-MS маса/заряд: 379,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Приклад 3

СИНТЕЗ 1-(4-(6-ХЛОР-5-(2-ХЛОРФЕНІЛ)-1Н-ІНДАЗОЛ-3-ІЛАМІНО)ПІПЕРИДИН-1-ІЛ)ПРОП-2-ЕН-1-ОНУ (31)



Сполуку 31 одержували відповідно до способу С, як описано нижче.

4-Метил-N'-(2',4,6-трихлорбіфенілкарбоніл)бензолсульфонгідразид

До перемішаного розчину 2',4,6-трихлорбіфеніл-3-карбонілхлориду (5,5 г) у толуолі при КТ додавали NH_2NHTs (3,8 г, 20,3 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при 75 °С протягом ночі. Забезпечували охолодження суміші до КТ. Тверду речовину збирали фільтруванням і висушували *in vacuo* з одержанням необхідного продукту (6 г, 75% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.

2',4,6-Трихлор-N'-тозилбіфеніл-3-карбогідразоноілхлорид

Розчин 4-метил-N'-(2',4,6-трихлорбіфенілкарбоніл)бензолсульфоногідрозиду (2,3 г, 4,5 ммоль) в SOCl_2 (5,8 г, 45 ммоль) перемішували при 75 °С протягом 4 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ, а потім додавали петролейний етер. Одержану у результаті суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. Осад збирали фільтруванням і висушували *in vacuo* з одержанням необхідного продукту (1,6 г, 67% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Трет-бутил-4-((6-хлор-5-(2-хлорфеніл)-1-тозил-1H-індазол-3-іл)(4-метоксибензил)аміно)піперидин-1-карбоксилат

До перемішаного розчину 2',4,6-трихлор-N'-тозилбіфеніл-3-карбогідразоноілхлориду (1,6 г, 3,4 ммоль) в 100 мл NMP при КТ додавали трет-бутил-4-(4-метоксибензиламіно)піперидин-1-карбоксилат (1,1 г, 3,4 ммоль) з наступним додаванням K_2CO_3 (1,4 г, 10,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом ночі. Забезпечували охолодження суміші до КТ, і розділяли її між водою і етилацетатом. Органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (1-20% етилацетат/петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (550 мг, 23% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Трет-бутил-4-((6-хлор-5-(2-хлорфеніл)-1H-індазол-3-іл)(4-метоксибензил)аміно)піперидин-1-карбоксилат

До перемішаного розчину трет-бутил-4-((6-хлор-5-(2-хлорфеніл)-1-тозил-1H-індазол-3-іл)(4-метоксибензил)аміно)піперидин-1-карбоксилату (550 мг, 0,75 ммоль) у THF (20 мл) і воді (5 мл) при КТ додавали NaOH (75 мг, 1,87 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до КТ і розділяли між водою й етилацетатом. Органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (1-10% етилацетат/петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (100 мг, 23% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ESI-MS маса/заряд: 581,5 [M + H]⁺.

6-Хлор-5-(2-хлорфеніл)-N-(піперидин-4-іл)-1H-індазол-3-амін

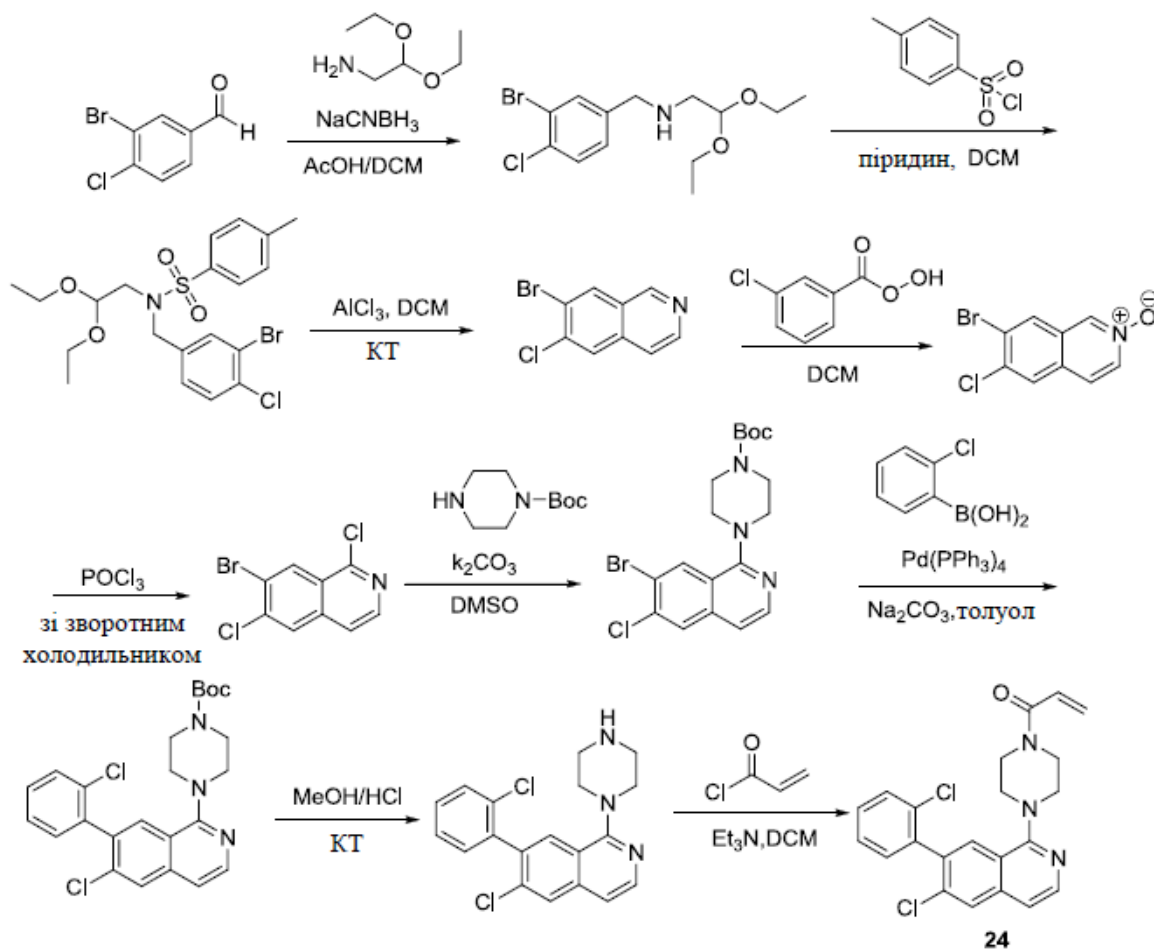
Розчин трет-бутил-4-((6-хлор-5-(2-хлорфеніл)-1H-індазол-3-іл)(4-метоксибензил)аміно)піперидин-1-карбоксилату (100 мг, 0,17 ммоль) у 5 мл TFA перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 год. Забезпечували охолодження реакційної суміші до КТ, а потім розділяли її між насиченим водним розчином NaHCO_3 і етилацетатом. Органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували *in vacuo* з одержанням необхідного продукту (62 мг) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. Неочищений продукт використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

1-(4-(6-Хлор-5-(2-хлорфеніл)-1H-індазол-3-іламіно)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он

До перемішаного розчину акрилової кислоти (12,4 мг, 0,17 ммоль) у 5 мл DMF при КТ послідовно додавали 6-хлор-5-(2-хлорфеніл)-N-(піперидин-4-іл)-1H-індазол-3-амін (62 мг, 0,17 ммоль), НОВТ (30 мг, 0,22 ммоль), EDCI (42 мг, 0,22 ммоль) і TEA (52 мг, 0,51 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом ночі. Суміш розділяли між сольовим розчином і етилацетатом. Органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням необхідного продукту (2 мг, 3% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,67 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56-7,58 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,36-7,39 (m, 1H), 6,80-6,87 (m, 1H), 6,07 (dd, J = 2,5, 16,7 Гц, 1H), 6,04 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 5,65 (dd, J = 2,4, 10,4 Гц, 1H), 4,23 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3,98 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 3,76-3,80 (m, 1H), 3,26 (t, J = 13,0 Гц, 1H), 2,97 (t, J = 10,2 Гц, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,38 (m, 2H). ESI-MS маса/заряд: 415,1 [M + H]⁺.

Приклад 4

СИНТЕЗ 1-(4-(6-хлор-7-(2-хлорфеніл)ізохінолін-1-іл)ПІПЕРАЗИН-1-ІЛ)ПРОП-2-ЕН-1-ОНУ (24)



Сполуку 24 одержували відповідно до способу D, як описано нижче.

N-(3-бром-4-хлорбензил)-2,2-діетоксіетанамін

До розчину 3-бром-4-хлорбензалдегіду (10,0 г, 45 ммоль) і 2,2-діетоксіетанаміну (6,68 г, 50 ммоль) у 200 мл DCM при КТ додавали 0,5 мл AcOH і одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 30 хв. До даної суміші порціями додавали NaCNBH₃ (8,1 г, 135 ммоль), а потім перемішували при КТ протягом ночі. Реакційну суміш порціями розділяли між водою і DCM. Органічний шар промивали водою (80 мл x 2) і сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували in vacuo з одержанням необхідного продукту (11 г, 72% вихід) у вигляді масла. Одержаний неочищений продукт використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

N-(3-бром-4-хлорбензил)-2,2-діетокси-N-тозилетанамін

До розчину N-(3-бром-4-хлорбензил)-2,2-діетоксіетанаміну (11 г, 33 ммоль) в 100 мл DCM додавали піридин (10 мл) і одержану у результаті суміш охолоджували до 0 °С. До даної суміші краплями додавали розчин 4-метилбензол-1-сульфонілхлориду (6,8 г, 36 ммоль) у 50 мл DCM. Забезпечували нагрівання реакційної суміші до КТ та її перемішування продовжували до завершення перетворення. Реакційну суміш двічі промивали водним розчином HCl (2 М), розчином бікарбонату натрію і сольовим розчином. Органічний шар висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (5-20% етилацетат/петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (12,5 г, 78% вихід). ESI-MS маса/заряд: 490,2 [M+H]⁺.

7-Бром-6-хлорізохінолін

AlCl₃ (14,9 г) суспендували в DCM при КТ, додавали розчин N-(3-бром-4-хлорбензил)-2,2-діетокси-N-тозилетанаміну (11,0 г, 22,5 ммоль) в 75 мл DCM і одержану у результаті суміш перемішували протягом ночі. Суміш виливали в льодяну воду і екстрагували DCM. Об'єднаний органічний шар висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (10-40% етилацетат/петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (5 г, 92,5% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ESI-MS маса/заряд: 242 [M+H]⁺.

7-Бром-6-хлорізохінолін-2-оксид

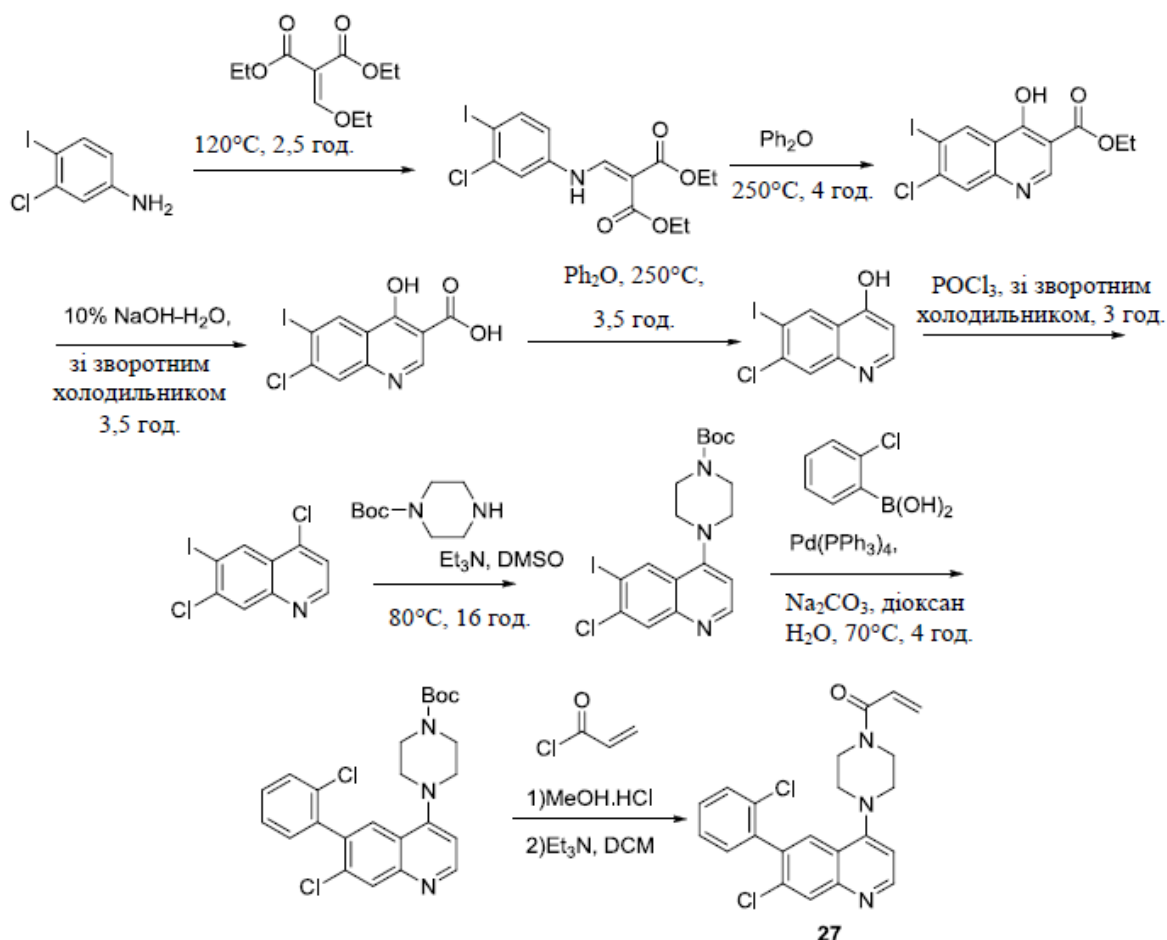
До розчину 7-бром-6-хлорізохіноліну (5,5 г, 22,8 ммоль) в 100 мл DCM при КТ додавали мета-хлорпербензойну кислоту (70%, 5,88 г, 34,2 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом ночі. Осад відфільтровували і прополіскували за допомогою DCM. Фільтрат промивали розчином бікарбонату натрію. Шари розділяли і водний шар екстрагували DCM. Об'єднаний органічний шар висушували безводним Na_2SO_4 і концентрували in vacuo з одержанням необхідного продукту (4,6 г, 79% вихід). Неочищений продукт використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення. ESI-MS маса/заряд: 258,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-(4-(6-Хлор-7-(2-хлорфеніл)ізохінолін-1-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

Вказану в заголовку сполуку одержували з 7-бром-6-хлорізохінолін-2-оксиду за п'ять стадій згідно з процедурою, описаною в прикладі 1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,22-8,21 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,65-7,47 (m, 5H), 6,87 (dd, $J = 16,9, 10,5$ Гц, 1H), 6,16 (dd, $J = 16,7, 1,7$ Гц, 1H), 5,72 (dd, $J = 10,3, 2,1$ Гц, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,37 (m, 4H). ESI-MS маса/заряд: 412,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 5

СИНТЕЗ 1-(4-(7-ХЛОР-6-(2-ХЛОРФЕНІЛ)ХІНОЛІН-4-ІЛ)ПІПЕРАЗИН-1-ІЛ)ПРОП-2-ЕН-1-ОНУ (27)



Сполуку 27 одержували відповідно до способу Е, як описано нижче.

Діетил-2-((3-хлор-4-йодфеніламіно)метил)малонат

3-Хлор-4-йоданілін (3,0 г, 11,8 ммоль) і діетил-2-(етоксиметил)малонат (12,78 г, 59,2 ммоль) перемішували в 100 мл колбі з однією шийкою і одержану у результаті суміш нагрівали до 120 °C і перемішували протягом 2,5 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і очищали її за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (10-20% етилацетат/петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (3,93 г) у вигляді твердої речовини білого кольору. ESI-MS маса/заряд: 422,1 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

Етил-7-хлор-4-гідрокси-6-йодхінолін-3-карбоксилат

(Е)-діетил-2-(((3-хлор-4-йодфеніл)іміно)метил)малонат (2,0 г, 4,73 ммоль) суспендували в 30 мл Ph_2O . Суміш перемішували при 250 °C протягом 4 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ, а потім додавали 100 мл петролейного етеру. Тверду речовину білого кольору збирали фільтруванням і промивали петролейним етером (100 мл) з одержанням необхідного продукту

(1,20 г) у вигляді твердої речовини білого кольору.

7-Хлор-4-гідрокси-6-йодхінолін-3-карбонова кислота

Етил-7-хлор-4-гідрокси-6-йодхінолін-3-карбоксилат (1,2 г, 3,18 ммоль) суспендували в 10% водному розчині NaOH (50 мл). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 3,5 год. Тверду речовину білого кольору повільно розчиняли у розчині NaOH. Після доведення суміші до безбарвної фази її продовжували нагрівати протягом додаткової 1 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і відділяли тверду речовину білого кольору. Суміш підкислювали за допомогою конц. HCl для доведення pH до 2. Осад білого кольору збирали фільтруванням і прополіскували петролейним етером з одержанням необхідного продукту (1,13 г) у вигляді твердої речовини білого кольору.

7-Хлор-6-йодхінолін-4-ол

7-Хлор-4-гідрокси-6-йодхінолін-3-карбонову кислоту (1,134 г, 3,25 ммоль) суспендували в 40 мл Ph₂O. Суміш перемішували при 250 °C протягом 3,5 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і додавали 100 мл петролейного етеру. Тверду речовину збирали фільтруванням і прополіскували петролейним етером з одержанням необхідного продукту (0,92 г) у вигляді твердої речовини білого кольору.

4,7-Дихлор-6-йодхінолін

7-Хлор-6-йодхінолін-4-ол (591 мг, 1,94 ммоль) розчиняли в 40 мл POCl₃, і суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 3 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і концентрували її in vacuo. Залишок виливали в розчин Et₃N (2,93 г, 29,03 ммоль, 15 екв.) в 40 мл DCM при 0 °C. Суміш розділяли між етилацетатом і сольовим розчином. Органічний шар висушували і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (40% етилацетат/петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (895 мг) у вигляді твердої речовини. ESI-MS маса/заряд: 323,9 [M + H]⁺.

Трет-бутил-4-(7-хлор-6-йодхінолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

4,7-Дихлор-6-йодхінолін (200 мг, 0,62 ммоль) змішували з трет-бутилпіперазин-1-карбоксилатом (172 мг, 0,93 ммоль) і Et₃N (250 мг, 2,47 ммоль) в 15 мл DMSO. Одержану у результаті суміш перемішували при 80 °C в атмосфері аргону протягом 16 год. Суміш виливали в 250 мл води і 50 мл сольового розчину, а потім екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (20-30% етилацетат/петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (132 мг). ESI-MS маса/заряд: 374,2 [M + H]⁺.

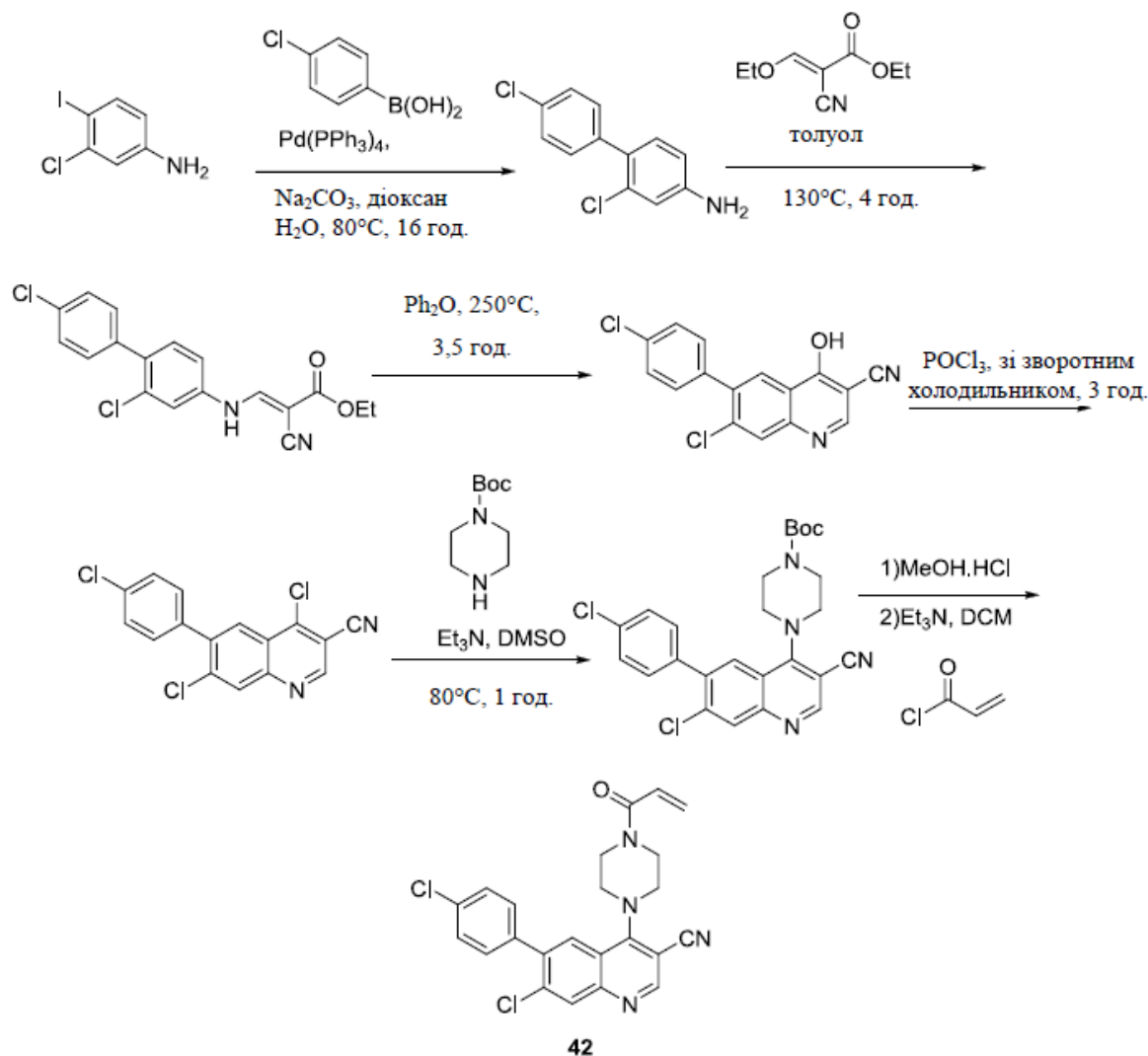
Трет-бутил-4-(7-хлор-6-(2-хлорфеніл)хінолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

Трет-бутил-4-(7-хлор-6-йодхінолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат (130 мг, 0,28 ммоль) змішували з (2-хлорфеніл)бороною кислоту (109 мг, 0,33 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (32 мг, 0,028 ммоль) і Na₂CO₃ (88 мг, 0,83 ммоль) у 1,4-діоксані (20 мл) і воді (4 мл). Суміш перемішували при 70 °C в атмосфері аргону протягом 4 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і концентрували її in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (30-40% етилацетат/петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (100 мг). ESI-MS маса/заряд: 458,3 [M + H]⁺.

1-(4-(7-Хлор-6-(2-хлорфеніл)хінолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

Трет-бутил-4-(7-хлор-6-(2-хлорфеніл)хінолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,22 ммоль) розчиняли в 20% розчині MeOH-HCl (20 мл). Суміш перемішували при КТ протягом 1 год. Суміш концентрували in vacuo з одержанням твердої солі жовтого кольору (124 мг). Сіль жовтого кольору (124 мг, 0,32 ммоль) розчиняли в 30 мл DCM у присутності Et₃N (191 мг, 1,89 ммоль). Суміш охолоджували до 0 °C, а потім краплями додавали розчин акрилоїлхлориду (32 мг, 0,35 ммоль) у DCM (2 мл). Суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв. Суміш концентрували in vacuo і залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (50-100% етилацетат/петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (35 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,78-8,79 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65-7,51 (m, 4H), 7,10-7,09 (m, 1H), 6,87 (dd, J = 16,4, 10,4 Гц, 1H), 6,15 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 5,71 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,81 (br s, 4H), 3,22 (br s, 4H). ESI-MS маса/заряд: 412,2 [M + H]⁺.

Приклад 6



Сполуку 42 одержували відповідно до способу G, як описано нижче.

3-Хлор-4-(4-хлорфеніл)бензоламін

Суміш 3-хлор-4-йодбензоламіну (500 мг, 1,97 ммоль), 4-хлорфенілборонової кислоти (324 мг, 2,07 ммоль), Na_2CO_3 (627 мг, 5,92 ммоль) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (228 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-діоксані (21 мл) і H_2O (4 мл) перемішували при 80 °С в атмосфері аргону протягом 16 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і концентрували її *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (етилацетат/петролейний етер = 5/1) з одержанням необхідного продукту (424 мг, 91% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

(Е)-Етил-3-(3-хлор-4-(4-хлорфеніл)-феніламіно)-2-ціаноакрилат

Суміш 3-хлор-4-(4-хлорфеніл)бензоламіну (250 мг, 1,05 ммоль) і (Е)-етил-2-ціано-3-етоксіакрилату (186 мг, 1,10 ммоль) перемішували при 100 °С протягом 2 год., а потім при 130 °С протягом 4 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і концентрували її *in vacuo*. Залишок розтирали на порошок разом з етилацетатом з одержанням необхідного продукту (219 мг, 55% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ESI-MS маса/заряд: 359,1 [M-H].

7-Хлор-6-(4-хлорфеніл)-4-гідроксихінолін-3-карбонітрил

Суміш (Е)-етил-3-(3-хлор-4-(4-хлорфеніл)-феніламіно)-2-ціаноакрилату (219 мг, 0,608 ммоль) в Ph_2O (8 мл) перемішували при 253 °С протягом 4 год. Суміш охолоджували до КТ і виливали в петролейний етер (20 мл). Осад збирали фільтруванням і промивали петролейним етером (50 мл x 2) з одержанням необхідного продукту (65 мг, 34% вихід) у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

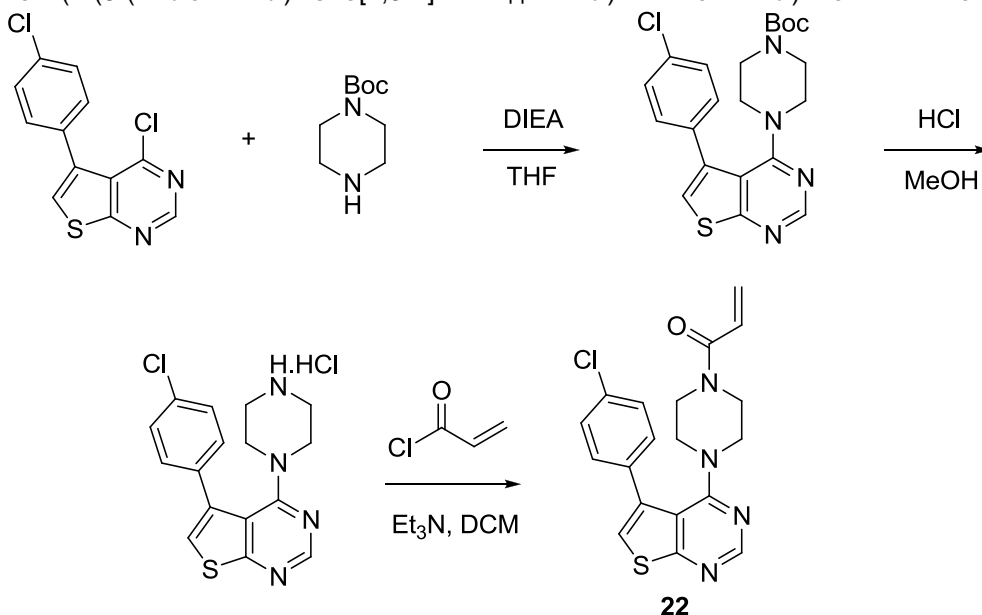
4-(4-Акрилоїлпіперазин-1-іл)-7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хінолін-3-карбонітрил

Вказану в заголовку сполуку одержували з 7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хінолін-4-олу за чотири стадії відповідно до процедури, описаної в прикладі 1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,84 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,66-7,59 (m, 4H), 6,88 (dd, J = 16,8, 10,4 Гц, 1H), 6,17 (dd, J = 16,8,

2,0 Гц, 1H), 5,74 (dd, J = 10,4, 2,0 Гц, 1H), 3,83-3,74 (m, 8H). ESI-MS маса/заряд: 437,2 [M + H]⁺.

Приклад 7

СИНТЕЗ 1-(4-(5-(4-ХЛОРФЕНІЛ)ТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИН-4-ІЛ)ПІПЕРАЗИН-1-ІЛ)ПРОП-2-ЕН-1-ОНУ (22)



5 Сполуку 22 одержували відповідно до способу Н, як описано нижче.

Трет-бутил-4-(5-(4-хлорфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

Розчин 4-хлор-5-(4-хлорфеніл)тієно[2,3-d]піримідину (180 мг, 0,64 ммоль), трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату (119 мг, 0,64 ммоль) і діізопропіламіну в THF (6 мл) перемішували при КТ протягом ночі. Суміш розділяли між DCM і водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували in vacuo з одержанням необхідного продукту, який використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

5-(4-Хлорфеніл)-4-(піперазин-1-іл)тієно[2,3-d]піримідину гідрохлорид

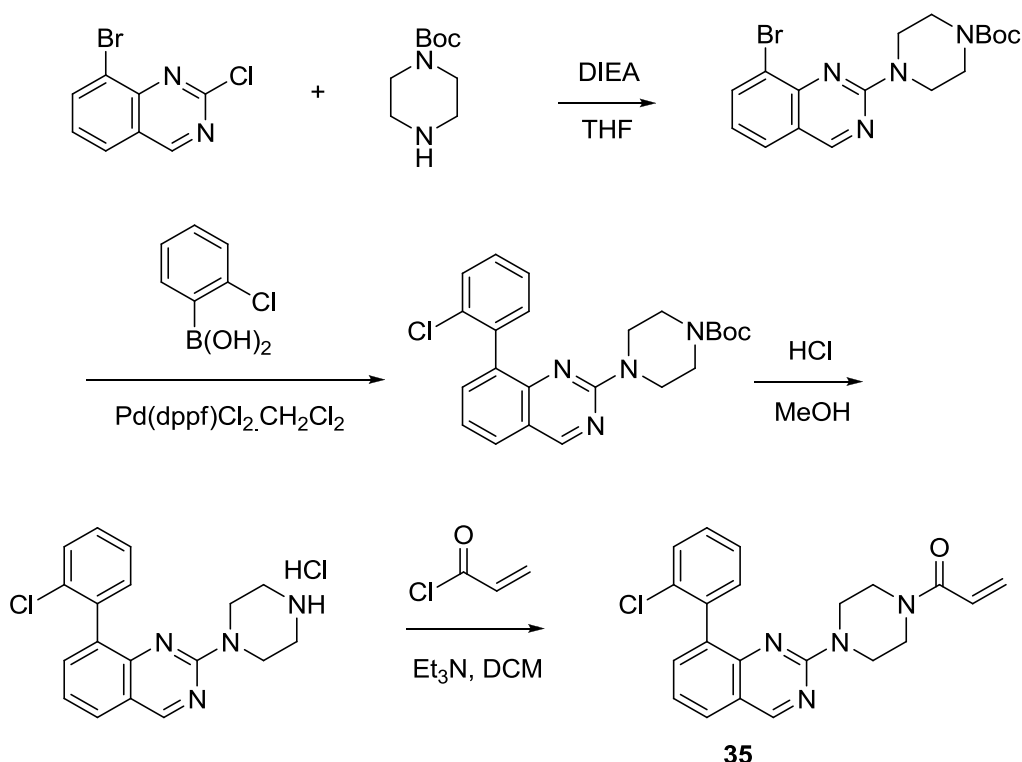
До суспензії трет-бутил-4-(5-(4-хлорфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату, одержаного з попередньої стадії, в 1,4-діоксані (10 мл) і MeOH (5 мл) додавали розчин HCl в 1,4-діоксані (4 М, 1,0 мл). Суміш перемішували при КТ протягом ночі. Суміш концентрували in vacuo і залишок використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

1-(4-(5-(4-Хлорфеніл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

До розчину 5-(4-хлорфеніл)-4-(піперазин-1-іл)тієно[2,3-d]піримідину гідрохлориду, одержаного вище, в DCM (10 мл) при 0 °С додавали Et₃N (0,2 мл) з наступним додаванням акрилоїлхлориду. Забезпечували нагрівання одержаної у результаті суміші до КТ і перемішували її протягом 1 год. Суміш розділяли між DCM і водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою Isolera One (картридж з силікагелем, 0-60% етилацетат/гексани) з одержанням необхідного продукту (27,5 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ: 8,64 (s, 1H), 7,35-7,48 (m, 4H), 7,30 (s, 1H), 6,42-6,60 (m, 1H), 6,26 (d, J = 24 Гц, 1H), 5,69 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 3,10-3,35 (m, 8 H). ESI-MS маса/заряд: 385,0 [M+H]⁺.

Приклад 8

СИНТЕЗ 1-(4-(8-(2-ХЛОРФЕНІЛ)ХІАЗОЛІН-2-ІЛ)ПІПЕРАЗИН-1-ІЛ)ПРОП-2-ЕН-1-ОНУ (35)



Сполуку 35 одержували відповідно до способу I, як описано нижче.

Трет-бутил-4-(8-бромхіназолін-2-іл)піперазин-1-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували з 8-бром-2-хлорхіназоліну відповідно до процедури, описаної на стадії 1 у прикладі 7.

Трет-бутил-4-(8-(2-хлорфеніл)хіназолін-2-іл)піперазин-1-карбоксилат

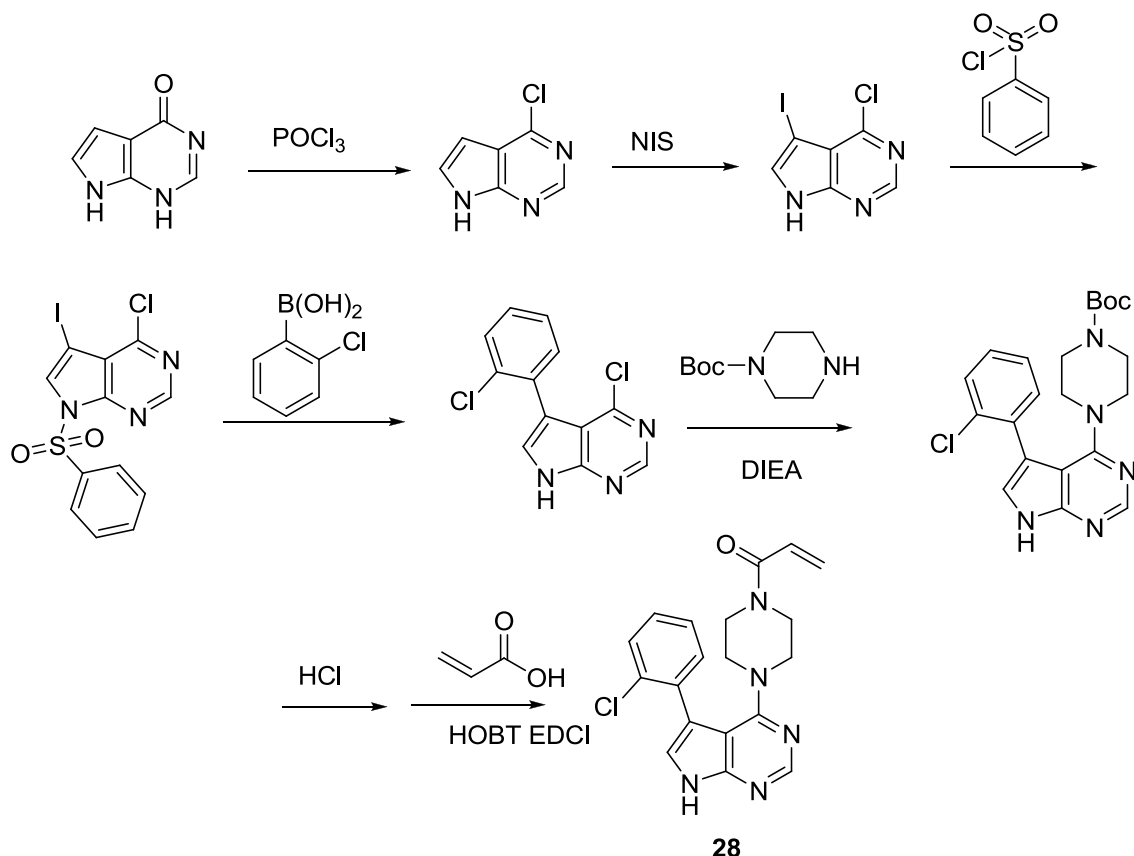
Суміш трет-бутил-4-(8-бромхіназолін-2-іл)піперазин-1-карбоксилату (250 мг, 0,64 ммоль), 2-хлорфенілборонової кислоти (110 мг, 1,1 ммоль) і $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50 мг) у суміші 1,4-діоксану (6 мл) і насич. розчину NaHCO_3 (3 мл) перемішували при 100 °C протягом 1 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і розділяли її між водою і етилацетатом. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою Isolera One (картридж з силікагелем, 0-60% етилацетат/гексани) з одержанням необхідного продукту.

1-(4-(8-(2-Хлорфеніл)хіназолін-2-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

Вказану в заголовку сполуку одержували з трет-бутил-4-(8-(2-хлорфеніл)хіназолін-2-іл)піперазин-1-карбоксилату відповідно до процедури, описаної на стадіях 2 і 3 у прикладі 7. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 9,07 (s, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,67 (dd, $J = 6,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,46-7,56 (m, 1H), 7,39-7,42 (m, 4H), 6,58 (dd, $J = 16,8, 10,8$ Гц, 1H), 6,32 (dd, $J = 16,8, 2,0$ Гц, 1H), 5,71 (dd, $J = 10,6, 1,9$ Гц, 1H), 3,8-3,9 (br., 4H), 3,68-3,78 (br., 2H), 3,55-3,62 (br., 2H). ESI-MS маса/заряд: 379,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 9

СИНТЕЗ 1-(4-(5-(2-ХЛОРФЕНІЛ)-7Н-ПІРОЛО[2,3- D]ПІРИМІДИН-4-ІЛ)ПІПЕРАЗИН-1-ІЛ)ПРОП-2-ЕН-1-ОНУ (28)



Сполуку 28 одержували відповідно до способу J, як описано нижче.

4-Хлор-7Н-піроло[2,3]піримідин

Суміш 1Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4(7Н)-ону (2,5 г, 18,6 ммоль) в 46 мл POCl₃ перемішували зі зворотним холодильником протягом 5 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ, а потім її концентрували in vacuo з видаленням надлишкової кількості POCl₃. До решти додавали лід і суміш перемішували при КТ протягом 10 хв. Водний шар екстрагували діетиловим етером. Органічний шар висушували над MgSO₄, фільтрували і концентрували in vacuo з одержанням необхідного продукту (1,5 г, 54% вихід) у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору.

4-Хлор-5-йод-7Н-піроло[2,3]піримідин

4-Хлор-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин (1,8 г, 11,9 ммоль) і N-йодсукцинамід (3 г, 13,1 ммоль) змішували у круглодонній колбі. Колбу висушували у високому вакуумі протягом 5 год., а потім заповнювали назад аргонном. До даної суміші додавали сухий DMF (100 мл) і одержану у результаті суміш перемішували у темряві протягом 20 год. Реакційну суміш гасили метанолом і концентрували in vacuo. Залишок розводили 150 мл DCM і промивали водою (200 мл), насиченим водним розчином сульфату натрію (200 мл) і сольовим розчином (100 мл). Органічний шар висушували над MgSO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (50% етилацетат/гексани) з одержанням необхідного продукту (3,1 г, 95% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ESI-MS маса/заряд: 279,5 [M + H]⁺.

4-Хлор-5-йод-7-бензолсульфоніл-піроло[2,3-*d*]піримідин

До розчину 4-хлор-5-йод-7Н-піроло[2,3]піримідину (280 мг, 1 ммоль) в DMF (5 мл) при 0 °C додавали NaNH (60%, 52 мг, 1,3 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв. До даної суміші додавали бензолсульфонілхлорид (194 мг, 1,1 ммоль). Потім суміш перемішували при КТ протягом 2 год. Суміш розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар висушували над MgSO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням необхідного продукту (300 мг, 71,6% вихід).

4-Хлор-5-(2-хлорфеніл)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин

До розчину 4-хлор-5-йод-7-бензолсульфоніл-піроло[2,3-*d*]піримідину (300 мг, 0,71 ммоль) і 2-хлорфенілборонової кислоти (167 мг, 1,07 ммоль) у 1,4-діоксані (15 мл) і воді (3 мл) додавали Pd(PPh₃)₄ (60 мг) і Na₂CO₃ (227 мг, 2,14 ммоль). Суміш перемішували при 80 °C протягом ночі. Забезпечували охолодження суміші до КТ і концентрували її in vacuo. Залишок очищали за

допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням необхідного продукту (120 мг, 63% вихід). ESI-MS маса/заряд: 262,2 [M - H]⁻.

Трет-бутил-4-(5-(2-хлорфеніл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

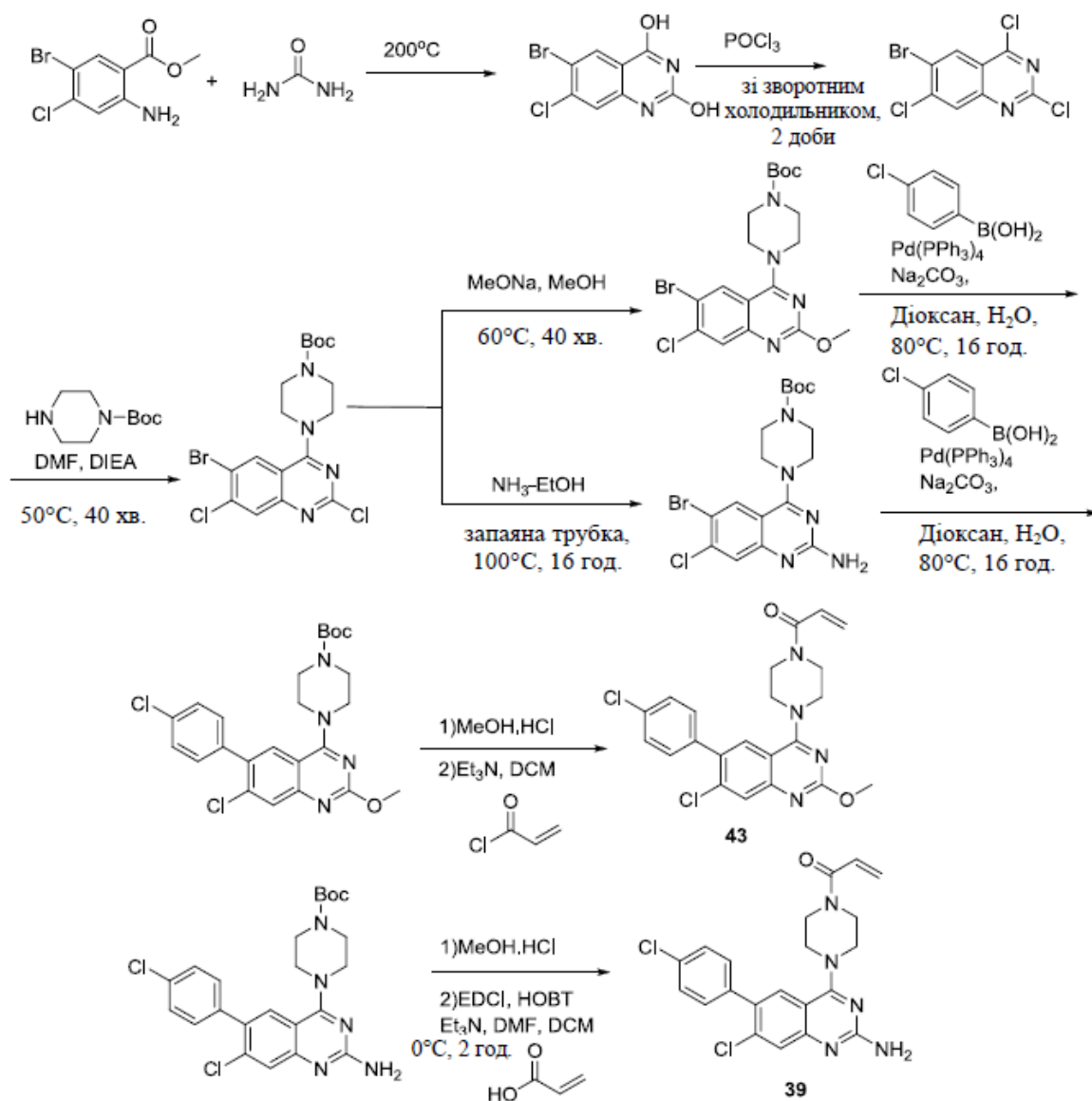
До розчину 4-хлор-5-(2-хлорфеніл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (120 мг, 0,45 ммоль) і трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату (254 мг, 1,36 ммоль) у 1,4-діоксані (15 мл) додавали DIEA (293 мг, 2,27 ммоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом ночі. Суміш концентрували in vacuo і залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням необхідного продукту (120 мг, 64% вихід).

1-(4-(5-(2-Хлорфеніл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

Вказану в заголовку сполуку одержували з трет-бутил-4-(5-(2-хлорфеніл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату у дві стадії відповідно до процедури, описаної в прикладі 1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,5 (s, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,3 (s, 2H), 6,5 (m, 1H), 6,3 (m, 1H), 5,7 (m, 1H), 3,4 (m, 8H). ESI-MS маса/заряд: 368,3 [M + H]⁺.

Приклад 10

СИНТЕЗ 1-(4-(2-АМІНО-7-ХЛОР-6-(4-ХЛОРФЕНІЛ)ХІНАЗОЛІН-4-ІЛ)ПІПЕРАЗИН-1-ІЛ)ПРОП-2-ЕН-1-ОНУ (39) І 1-(4-(7-ХЛОР-6-(4-ХЛОРФЕНІЛ)-2-МЕТОКСИХІНАЗОЛІН-4-ІЛ)ПІПЕРАЗИН-1-ІЛ)ПРОП-2-ЕН-1-ОНУ (43)



Сполуки 39 і 43 одержували відповідно до способу F, як описано нижче.

6-Бром-7-хлорхіназолін-2,4-діол

Суміш метил-2-аміно-5-бром-4-хлорбензоату (3,0 г, 11,34 ммоль) і сечовини (1,36 г, 22,68 ммоль, 2 екв.) перемішували при 200°C протягом 3 год. Забезпечували охолодження суміші до

КТ, її розтирали на порошок з етилацетатом і висушували з одержанням необхідного продукту (2,39 г) у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

6-Бром-2,4,7-трихлорхіназолін

Суміш 6-бром-7-хлорхіназолін-2,4-діолу (1,1 г, 6,79 ммоль) у 30 мл POCl_3 перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 діб. Забезпечували охолодження суміші до КТ і концентрували її in vacuo з видаленням POCl_3 . Залишок виливали в розчин Et_3N (13,7 г, 20 екв.) у 30 мл DCM при 0 °С. Суміш розділяли між етилацетатом і сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (5-10% етилацетат/петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (474 мг) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Трет-бутил-4-(6-бром-2,7-дихлорхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату (123 мг, 0,66 ммоль) в DMF (10 мл) при КТ додавали DIEA (94 мг, 0,72 ммоль) з наступним додаванням 6-бром-2,4,7-трихлорхіназоліну (206 мг, 0,66 ммоль). Одержану у результаті суміш перемішували при 50 °С протягом 40 хв. Забезпечували охолодження суміші до КТ і розділяли її між водою і етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (5% етилацетат/петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (222 мг) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ESI-MS маса/заряд: 463,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Трет-бутил-4-(6-бром-7-хлор-2-метоксихіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

До розчину NaOMe (26 мг, 0,476 ммоль) в MeOH (20 мл) додавали трет-бутил-4-(6-бром-2,7-дихлорхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат (110 мг, 0,238 ммоль). Суміш перемішували при 60 °С в атмосфері аргону протягом 40 хв. Суміш гасили водою (1,0 мл), а потім концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (10-20% етилацетат/петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (55 мг) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ESI-MS маса/заряд: 459,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Трет-бутил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)-2-метоксихіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

Суміш трет-бутил-4-(6-бром-7-хлор-2-метоксихіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (85 мг, 0,19 ммоль), (4-хлорфеніл)боронової кислоти (35 мг, 0,22 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (22 мг, 0,019 ммоль), Na_2CO_3 (60 мг, 0,56 ммоль) у діоксані (20 мл) і воді (2 мл) перемішували при 80 °С в атмосфері аргону протягом 16 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і концентрували її in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (10-20% етилацетат/петролейний етер) з наступною препаративною TLC з одержанням необхідного продукту (100 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору. ESI-MS маса/заряд: 489,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

1-(4-(7-Хлор-6-(4-хлорфеніл)-2-метоксихіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

Трет-бутил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)-2-метоксихіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,20 ммоль) розчиняли в 20 мл 20% метанольного розчину HCl. Суміш перемішували при КТ протягом 1 год., а потім концентрували in vacuo з одержанням твердої солі жовтого кольору (90 мг).

Вищевказану тверду речовину жовтого кольору (90 мг, 0,21 ммоль) розчиняли в 30 мл DCM за допомогою Et_3N (129 мг, 1,27 ммоль). Суміш охолоджували до 0 °С, а потім краплями додавали до розчину акрилоїлхлориду (23 мг, 0,25 ммоль) в DCM (2 мл). Одержану у результаті суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв. Суміш виливали в H_2O (100 мл), насич. NaHCO_3 (50 мл) і сольовий розчин (50 мл), а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC з наступною препаративною HPLC з одержанням необхідного продукту (8 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору. ESI-MS маса/заряд: 443,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Трет-бутил-4-(2-аміно-6-бром-7-хлорхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

Суміш трет-бутил-4-(6-бром-2,7-дихлорхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату в насич. $\text{NH}_3\text{-EtOH}$ (4 мл) у запаяній трубці перемішували при 100 °С протягом 16 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і концентрували її in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (20-30% етилацетат/петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (70 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Трет-бутил-4-(2-аміно-7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

Суміш трет-бутил-4-(2-аміно-6-бром-7-хлорхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (70 мг, 0,16 ммоль), (4-хлорфеніл)боронової кислоти (29 мг, 0,19 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (18 мг, 0,019 ммоль) і Na_2CO_3 (50 мг, 0,48 ммоль) у діоксані (20 мл) і воді (2 мл) перемішували при 80 °С в атмосфері аргону протягом 16 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ, а потім концентрували її in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (10-20% етилацетат/петролейний етер) з наступною препаративною TLC з

одержанням необхідного продукту (70 мг) у вигляді твердої речовини червоного кольору. ESI-MS маса/заряд: 474,5[M + H]⁺.

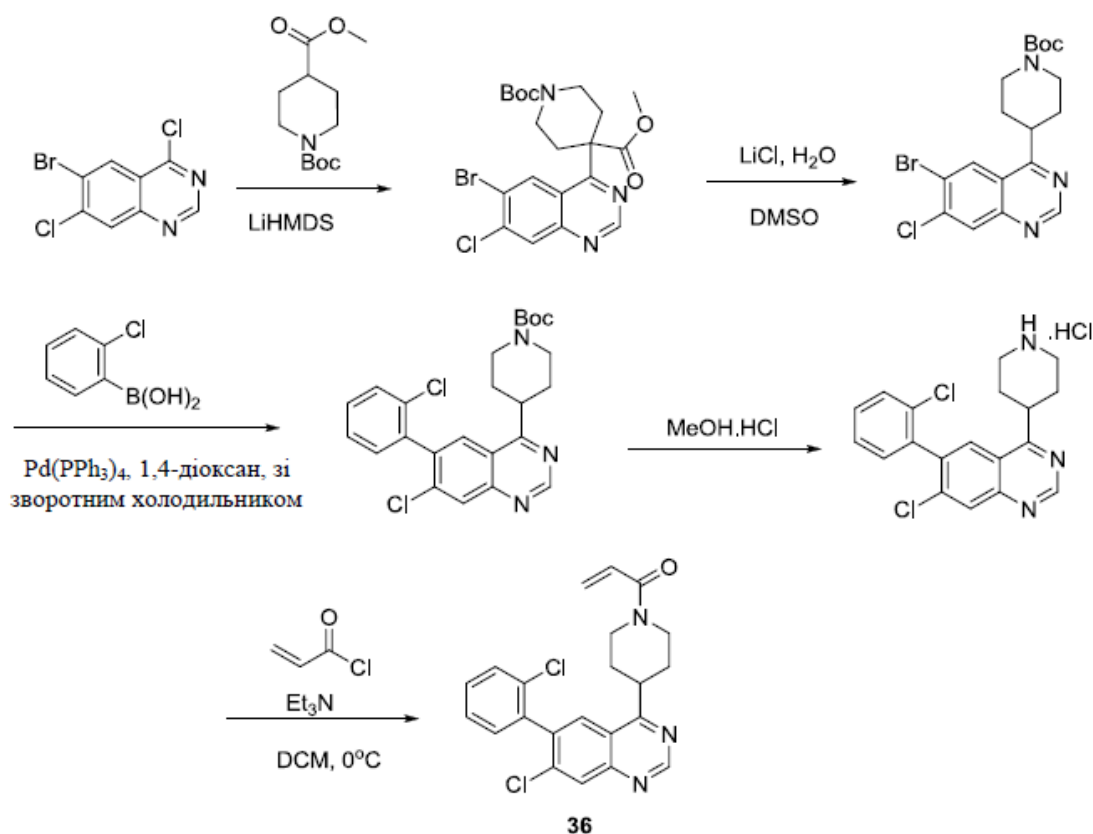
1-(4-(2-Аміно-7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

Трет-бутил-4-(2-аміно-7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат (70 мг, 0,15 ммоль) розчиняли в 20% метанольного розчину HCl (20 мл) і одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 1 год. Суміш концентрували з одержанням необхідного продукту (70 мг) у вигляді твердої солі жовтого кольору.

До суміші одержаної вище твердої речовини жовтого кольору (70 мг, 0,21 ммоль), акрилової кислоти (18 мг, 0,25 ммоль), EDCI (73 мг, 0,381 ммоль) і НОВТ (52 мг, 0,381 ммоль) в 10 мл DMF при 0 °С краплями додавали розчин Et₃N (120 мг, 1,2 ммоль) у DCM (2 мл). Одержану у результаті суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв. і при КТ протягом 1,5 год. Суміш виливали в воду (100 мл), насич. NaHCO₃ (50 мл) і сольовий розчин (50 мл), а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням необхідного продукту (5 мг) у вигляді твердої речовини сірого кольору. ESI-MS маса/заряд: 428,3 [M + H]⁺.

Приклад 11

СИНТЕЗ 1-(4-(7-ХЛОР-6-(2-ХЛОРФЕНІЛ)ХІНАЗОЛІН-4-ІЛ)ПІПЕРИДИН-1-ІЛ)ПРОП-2-ЕН-1-ОНУ (36)



20

Сполуку 36 одержували відповідно до способу К, як описано нижче.

1-Трет-бутил-4-метил-4-(6-бром-7-хлорхіназолін-4-іл)піперидин-1,4-дикарбоксилат

До перемішаного розчину трет-бутилметилпіперидин-1,4-дикарбоксилату (3,3 г, 13,5 ммоль) у безводному THF (30 мл) при 0 °С в атмосфері азоту додавали LiHMDS (15 мл, 15 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. До даної суміші додавали розчин 6-бром-4,7-дихлорхіназоліну (748 мг, 2,7 ммоль) в THF (5 мл) і одержану у результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Суміш гасили льодяною водою і розділяли між водою і етилацетатом. Органічний шар висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (1-10% етилацетат/петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (580 мг, 37% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.

30

Трет-бутил-4-(6-бром-7-хлорхіназолін-4-іл)піперидин-1-карбоксилат

До розчину 1-трет-бутил-4-метил-4-(6-бром-7-хлорхіназолін-4-іл)піперидин-1,4-

дикарбоксилату (483 мг, 1,2 ммоль) у DMSO (10 мл) додавали LiCl (103 мг, 2,4 ммоль) і воду (65 мг, 3,6 ммоль), і суміш кольору іржі перемішували при 110 °C протягом 16 год. Забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури і розділяли її між водою і етилацетатом. Органічний шар висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (1-20% етилацетат/петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (170 мг, 33% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Трет-бутил-4-(7-хлор-6-(2-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперидин-1-карбоксилат

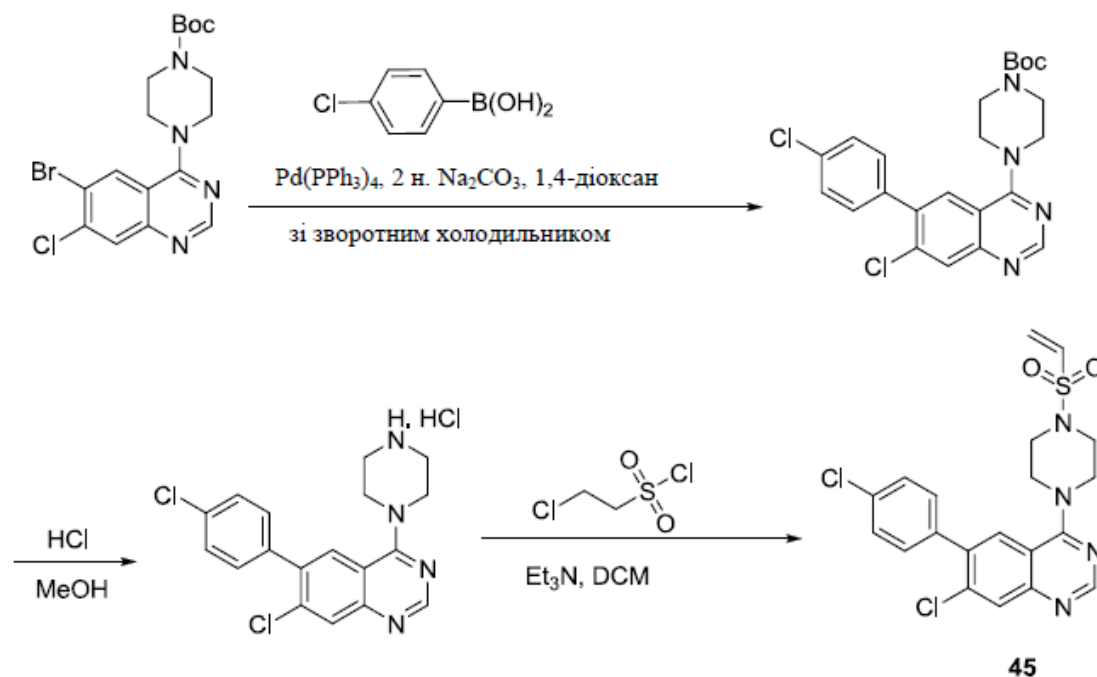
Суміш трет-бутил-4-(6-бром-7-хлорхіназолін-4-іл)піперидин-1-карбоксилату (230 мг, 0,59 ммоль), 2-хлорфенілборонової кислоти (138 мг, 0,88 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (69 мг, 0,06 ммоль) і Na₂CO₃ (188 мг, 106 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) в атмосфері аргону перемішували при 100 °C протягом 16 год. Забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури і розділяли її між водою і етилацетатом. Органічний шар висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (1-20% етилацетат/петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (160 мг, 65% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.

1-(4-(7-Хлор-6-(2-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он (45)

Вказану в заголовку сполуку одержували з трет-бутил-4-(7-хлор-6-(2-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперидин-1-карбоксилату відповідно до процедури, описаної на стадіях 5 і 6 у прикладі 1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,28 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,53-7,68 (m, 2H), 6,82-6,88 (m, 1H), 6,10 (dd, J = 2,5, 16,8 Гц, 1H), 5,68 (dd, J = 2,3, 10,3 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 4,09-4,16 (m, 2H), 3,32 (t, J = 12,2 Гц, 1H), 2,89 (t, J = 12,1 Гц, 1H), 1,72-1,93 (m, 4H). ESI-MS маса/заряд: 410,35 [M-H]⁻.

приклад 12

СИНТЕЗ 7-ХЛОР-6-(4-ХЛОРФЕНІЛ)-4-(4-(ВІНІЛСУЛЬФОНІЛ)ПІПЕРАЗИН-1-ІЛ)ХІНАЗОЛІНУ (45)



Сполуку 45 одержували відповідно до загальних процедур способу А, як описано нижче.

Трет-бутил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували з трет-бутил-4-(6-бром-7-хлорхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату і 4-хлорфенілборонової кислоти відповідно до процедури, описаної на стадії 4 у прикладі 2.

Трет-бутил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

Розчин трет-бутил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (500 мг, 1,09 ммоль) у HCl/MeOH (10 мл, 28,6 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Суміш концентрували in vacuo з одержанням неочищеного продукту.

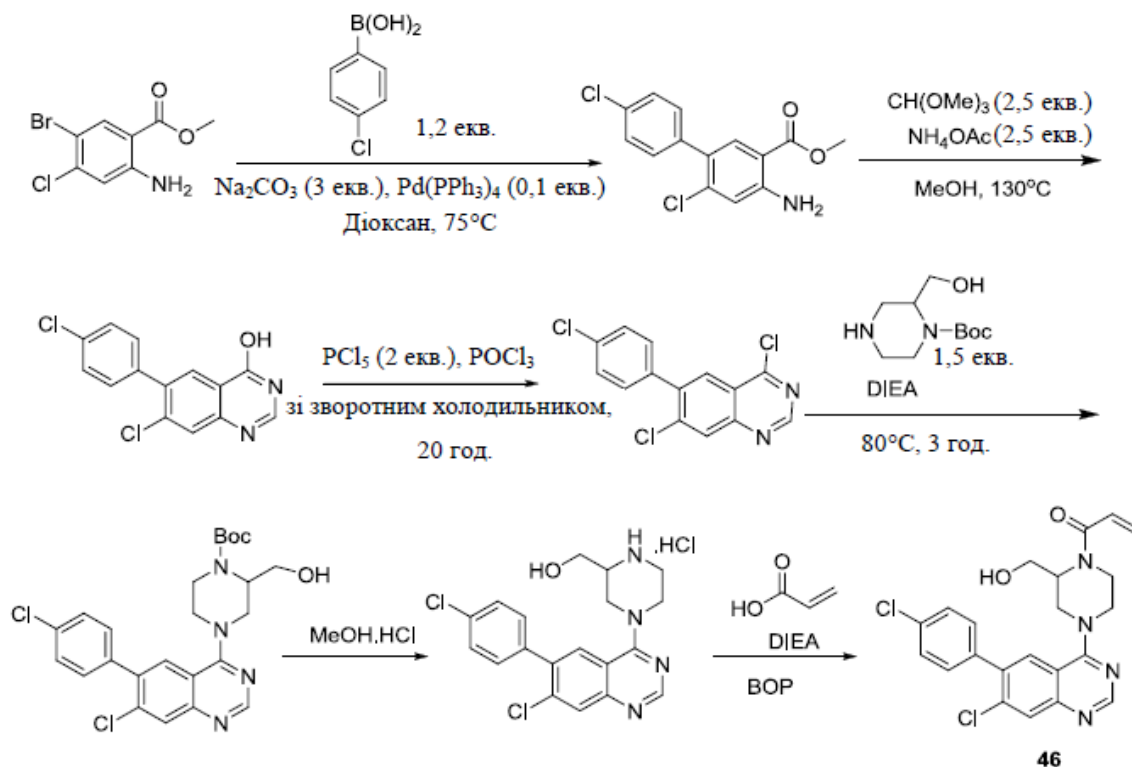
7-Хлор-6-(4-хлорфеніл)-4-(4-(вінілсульфоніл)піперазин-1-іл)хіназолін

Одержаний вище неочищений продукт розчиняли за допомогою DCM (15 мл) і

охолоджували до 0 °С. До даної суміші додавали 2-хлоретансульфонілхлорид (213,2 мг, 1,31 ммоль) і Et₃N (1,5 мл, 10,9 ммоль), й одержану у результаті суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хв. Суміш гасили льодяною водою і розділяли між водою і етилацетатом. Органічний шар висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням необхідного продукту (3 мг, 0,6% вихід). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,78 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,46 (dd, J = 10, 16,8 Гц, 1H), 6,31 (d, J = 16,8 Гц, 1H), 6,11 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,91 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 3,35 (t, J = 4,8 Гц, 4H). ESI-MS маса/заряд: 449,25 [M+H]⁺.

Приклад 13

СИНТЕЗ 1-(4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)-2-(гідроксиметил)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ону (46)



Сполуку 46 одержували відповідно до загальних процедур способу А, як описано нижче.

4,7-Дихлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-аміно-5-бром-4-хлорбензоату відповідно до процедури, описаної на стадіях 1, 2 і 3 у прикладі 1.

Трет-бутил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)-2-(гідроксиметил)піперазин-1-карбоксилат

Одержаний вище неочищений 4,7-дихлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін (200 мг, 0,464 ммоль) додавали до суміші трет-бутил-2-(гідроксиметил)піперазин-1-карбоксилату (210 мг, 0,968 ммоль) і DIEA (418 мг, 3,24 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) при кімнатній температурі і одержану у результаті суміш перемішували при 80 °С протягом 3 год. Забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури, а потім концентрували її in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (DCM/MeOH = 30:1) з одержанням необхідного продукту (110 мг, 35% вихід) у вигляді масла світло-жовтого кольору. ESI-MS маса/заряд: 498,9 [M+H]⁺.

(4-(7-Хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-іл)метанолгідрохлорид

Суміш 4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)-2-(гідроксиметил)піперазин-1-карбоксилату (110 мг, 0,225 ммоль) і HCl в MeOH (10 мл, 28,6 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш концентрували in vacuo з одержанням неочищеного продукту (106 мг) у вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

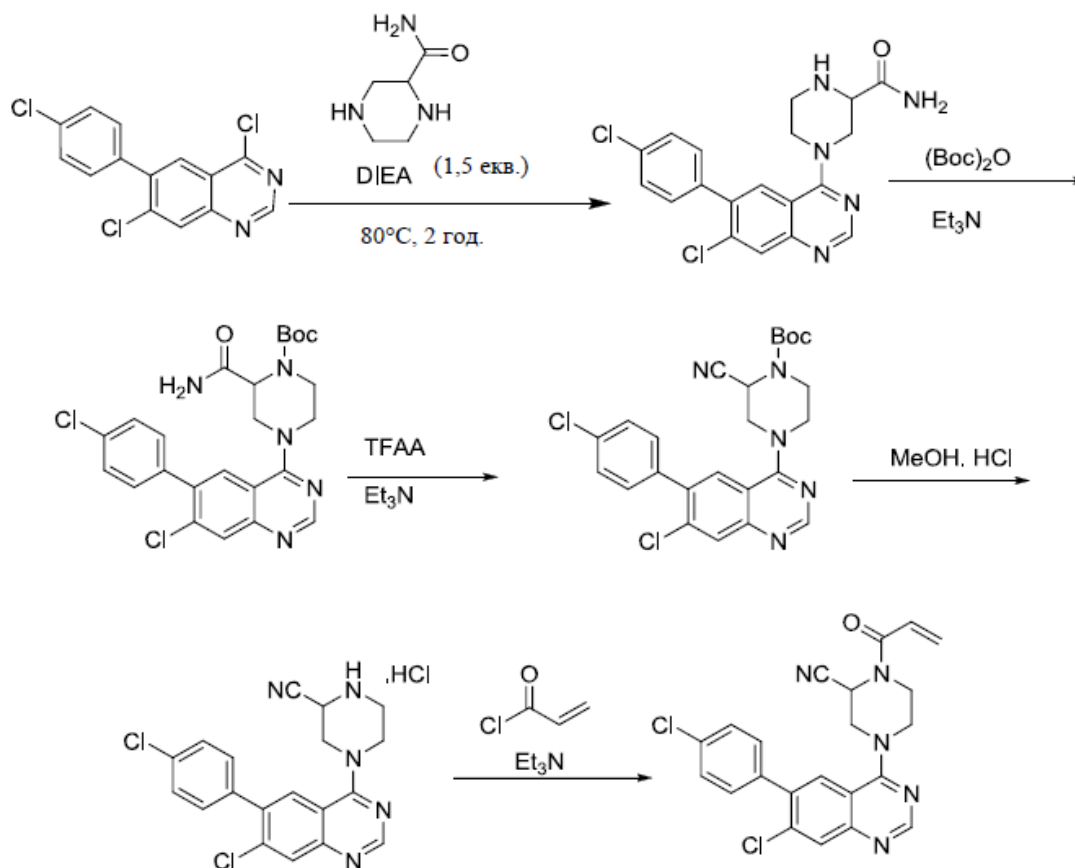
1-(4-(7-Хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)-2-(гідроксиметил)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

До перемішаного розчину одержаної вище твердої речовини жовтого кольору (106 мг, 0,225 ммоль) у DMF (5 мл) при кімнатній температурі додавали акрилову кислоту (19 мг, 0,27 ммоль),

ВОР (149 мг, 0,338 ммоль) і DIEA (203 мг, 1,58 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Суміш виливали в насичений водний розчин NaHCO_3 (50 мл), а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 20:1$) з одержанням необхідного продукту (20 мг, 20% вихід, 2 стадії) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,7 (s, 1H), 8,2 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,5 (m, 4H), 6,8 (dd, $J = 10,4, 16,4$ Гц, 1H), 6,1 (d, $J = 17$ Гц, 1H), 5,7 (dd, $J = 2,4, 10,4$ Гц, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 3,6 (m, 3H), 2,5 (s, 2H). ESI-MS маса/заряд: 443,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 14

СИНТЕЗ 1-АКРИЛОІЛ-4-(7-ХЛОР-6-(4-ХЛОРФЕНІЛ)ХІНАЗОЛІН-4-ІЛ)ПІПЕРАЗИН-2-КАРБОНІТРИЛУ (47)



47

Сполуку 47 одержували відповідно до загальних процедур способу А, як описано нижче.

4-(7-Хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-карбоксамід

Неочищений 4,7-дихлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін (310 мг, 1 ммоль) додавали до суміші піперазин-2-карбоксаміду (249 мг, 1,5 ммоль) і DIEA (645 мг, 5 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) при кімнатній температурі і одержану у результаті суміш перемішували при 80°C протягом 2 год. Забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури, а потім концентрували її *in vacuo*. Залишок використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ESI-MS маса/заряд: 402,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Трет-бутил-2-карбамоїл-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

До розчину одержаного вище неочищеного продукту 4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-карбоксаміду в DCM (20 мл) при кімнатній температурі додавали Et_3N (152 мг, 1,5 ммоль) і ди-трет-бутилдикарбонат (262 мг, 1,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Суміш концентрували *in vacuo* і залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 30:1$) з одержанням необхідного продукту (60 мг, 12% вихід) у вигляді твердої речовини. ESI-MS маса/заряд: 502,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Трет-бутил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)-2-ціанопіперазин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил-2-карбамоїл-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (60 мг, 0,12 ммоль) і Et_3N (48 мг, 0,48 ммоль) в DCM (20 мл) при 0 °C додавали

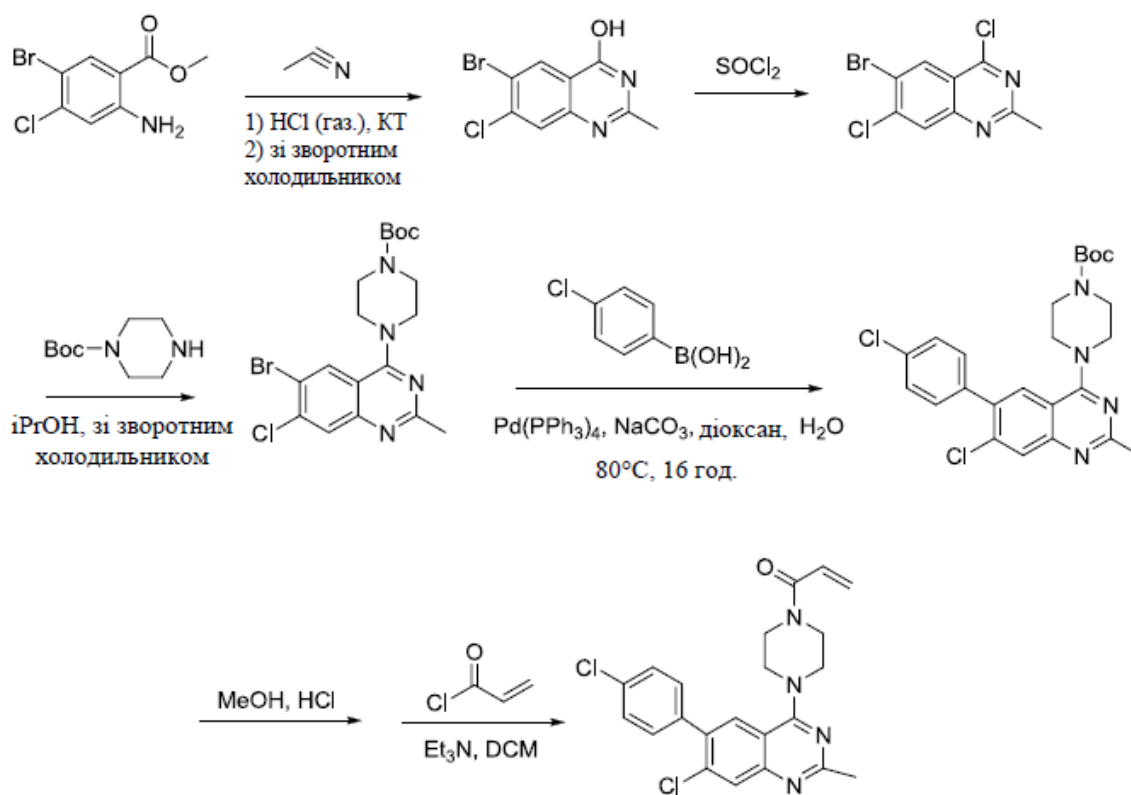
TFAA (50 мг, 0,24 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NaHCO_3 , а потім екстрагували DCM. Органічний шар промивали насиченим розчином NaHCO_3 і сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (DCM/MeOH = 50:1) з одержанням необхідного продукту (50 мг, 86% вихід) у вигляді твердої речовини. ESI-MS маса/заряд: 484,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-Акрилоїл-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-карбонітрил

Вказану в заголовку сполуку одержували з трет-бутил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)-2-ціанопіперазин-1-карбоксилату відповідно до процедури, описаної на стадіях 5 і 6 у прикладі 1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,7 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,0 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,5 (m, 4H), 6,8 (dd, J = 10,4, 16,8 Гц, 1H), 6,3 (dd, J = 1,6, 16,8 Гц, 1H), 5,8 (dd, J = 1,6, 10,4 Гц, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,3 (m, 3H), 3,6 (m, 2H), 3,4 (s, 1H). ESI-MS маса/заряд: 438,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 15

СИНТЕЗ 1-(4-(7-ХЛОР-6-(4-ХЛОРФЕНІЛ)-2-МЕТИЛХІНАЗОЛІН-4-ІЛ)ПІПЕРАЗИН-1-ІЛ)ПРОП-2-ЕН-1-ОНУ (50)



Сполуку 50 одержували відповідно до загальних процедур способу М, як описано нижче.

6-Бром-7-хлор-2-метилхіназолін-4-ол

До розчину метил-2-аміно-5-бром-4-хлорбензоату (1,0 г, 3,781 ммоль) у MeCN (35 мл) при КТ додавали сухий гідрохлорид протягом 20 хв. Одержану у результаті суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і виливали її в насичений розчин NaHCO_3 . Тверду речовину білого кольору відфільтровували і фільтрат екстрагували етилацетатом. Відфільтрований осад і органічний шар об'єднували і висушували над Na_2SO_4 , концентрували in vacuo з одержанням неочищеного продукту (1,62 г) у вигляді твердої речовини білого кольору. ESI-MS маса/заряд: 273,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

6-Бром-4,7-дихлор-2-метилхіназолін

Суміш 6-бром-7-хлор-2-метилхіназолін-4-олу (500 мг, 1,828 ммоль) в 30 мл SOCl_2 перемішували зі зворотним холодильником протягом 16 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і концентрували її in vacuo. Залишок очищали за допомогою хроматографії на діоксиді кремнію (5-10% етилацетат/петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (180 мг, 34% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Трет-бутил-4-(6-бром-7-хлор-2-метилхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату (76 мг, 0,410 ммоль) в i-PrOH (10 мл) при КТ

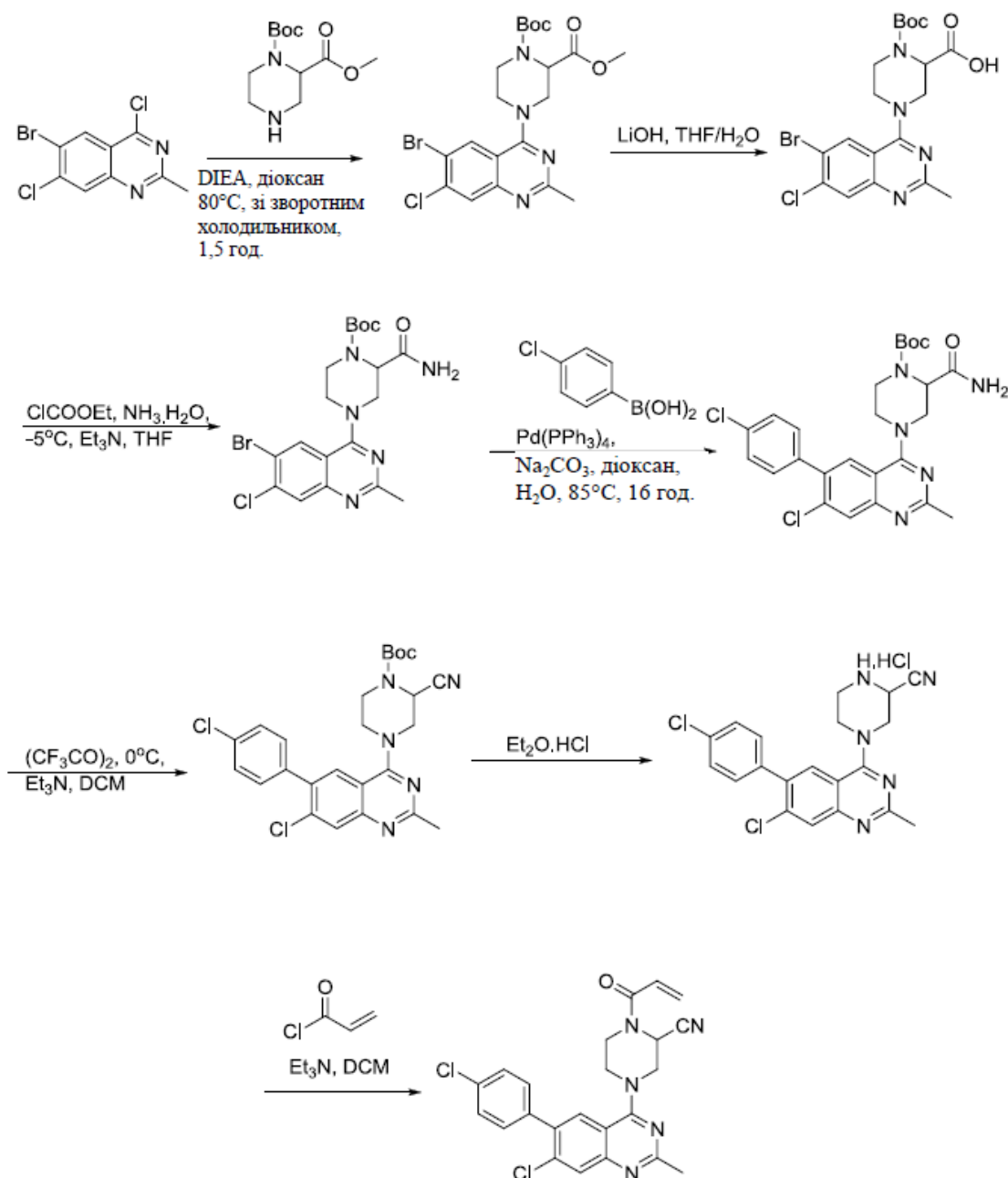
додавали 6-бром-4,7-дихлор-2-метилхіназолін (60 мг, 0,205 ммоль). Одержану у результаті суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 40 хв. Забезпечували охолодження суміші до КТ і розділяли її між водою й етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 і сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (5% етилацетат/петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (53 мг, 59% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

1-(4-(7-Хлор-6-(4-хлорфеніл)-2-метилхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

Вказану в заголовку сполуку одержували з трет-бутил-4-(6-бром-7-хлор-2-метилхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату в три стадії відповідно до процедури, описаної у прикладі 2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,92 (s, 2H), 7,59 (m, 4H), 6,84-6,77 (dd, $J = 10,4, 16,8$ Гц, 1H), 6,17-6,36 (m, 1H), 5,74-5,71 (m, 1H), 3,85-3,72 (m, 8H), 2,54 (s, 3H). ESI-MS маса/заряд: 428,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 16

СИНТЕЗ 1-АКРИЛОІЛ-4-(7-ХЛОР-6-(4-ХЛОРФЕНИЛ)-2-МЕТИЛХІНАЗОЛІН-4-ІЛ)ПІПЕРАЗИН-2-КАРБОНІТРИЛУ (56)



Сполуку 56 одержували відповідно до загальних процедур способу М, як описано нижче.

1-Трет-бутил-2-метил-4-(6-бром-7-хлор-2-метилхіназолін-4-іл)піперазин-1,2-дикарбоксилат

До розчину 6-бром-4,7-дихлор-2-метилхіназоліну (435 мг, 1,49 ммоль) і 1-трет-бутил-2-метилпіперазин-1,2-дикарбоксилату (437 мг, 1,79 ммоль) в 1,4-діоксані (30 мл) додавали DIEA (769 мг, 5,96 ммоль). Суміш перемішували при 80 °С протягом 1,5 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і розділяли її між водою і етилацетатом. Органічний шар промивали

5 сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (5-50% етилацетат/петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (224 мг, 30% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

4-(6-Бром-7-хлор-2-метилхіназолін-4-іл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-2-карбонова

10 кислота

До розчину 1-трет-бутил-2-метил-4-(6-бром-7-хлор-2-метилхіназолін-4-іл)піперазин-1,2-дикарбоксилату (224 мг, 0,448 ммоль) у THF (15 мл) і H_2O (5 мл) додавали $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (114 мг, 2,690 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 1 год. Суміш розводили за допомогою H_2O , підкислювали HCl для доведення pH до 4, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo з одержанням необхідного продукту (211 мг, 97% вихід) у вигляді

твердої речовини жовтого кольору.

Трет-бутил-4-(6-бром-7-хлор-2-метилхіназолін-4-іл)-2-карбамоїлпіперазин-1-карбоксилат

До розчину 4-(6-бром-7-хлор-2-метилхіназолін-4-іл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-2-карбонової кислоти (221 мг, 0,435 ммоль) і Et_3N (176 мг, 1,738 ммоль) в THF (35 мл) при -5 °С додавали етилхлорформіат (51 мг, 0,465 ммоль). Суміш перемішували при -5 °С протягом 40 хв. і додавали $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (30%, 507 мг, 4,346 ммоль). Одержану у результаті суміш продовжували перемішувати протягом 5 хв. при 0 °С. Суміш розділяли між водою і етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (3%

25 метанол/дихлорметан) з одержанням необхідного продукту (179 мг, 85% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ESI-MS маса/заряд: 484,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Трет-бутил-2-карбамоїл-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)-2-метилхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

Суміш трет-бутил-4-(6-бром-7-хлор-2-метилхіназолін-4-іл)-2-карбамоїлпіперазин-1-карбоксилату (179 мг, 0,371 ммоль), (4-хлорфеніл)боронової кислоти (67 мг, 0,426 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (51 мг, 0,0445 ммоль) і Na_2CO_3 (118 мг, 1,113 ммоль) в 1,4-діоксані (25 мл) перемішували при 85 °С протягом 16 год. в атмосфері аргону. Забезпечували охолодження суміші до КТ і концентрували її in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (3% метанол/дихлорметан) з одержанням необхідного продукту (181 мг, 95% вихід) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. ESI-MS маса/заряд: 517,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Трет-бутил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)-2-метилхіназолін-4-іл)-2-ціанопіперазин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил-2-карбамоїл-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)-2-метилхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (100 мг, 0,194 ммоль) і Et_3N (78 мг, 0,775 ммоль) в DCM (30 мл) при 0 °С додавали TFAA (162 мг, 0,776 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 1 год. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NaHCO_3 , а потім екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали насиченим розчином NaHCO_3 і сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 2:1) з одержанням необхідного продукту (58 мг, 60% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ESI-MS маса/заряд: 499,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

1-Акрилоїл-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)-2-метилхіназолін-4-іл)піперазин-2-карбонітрил

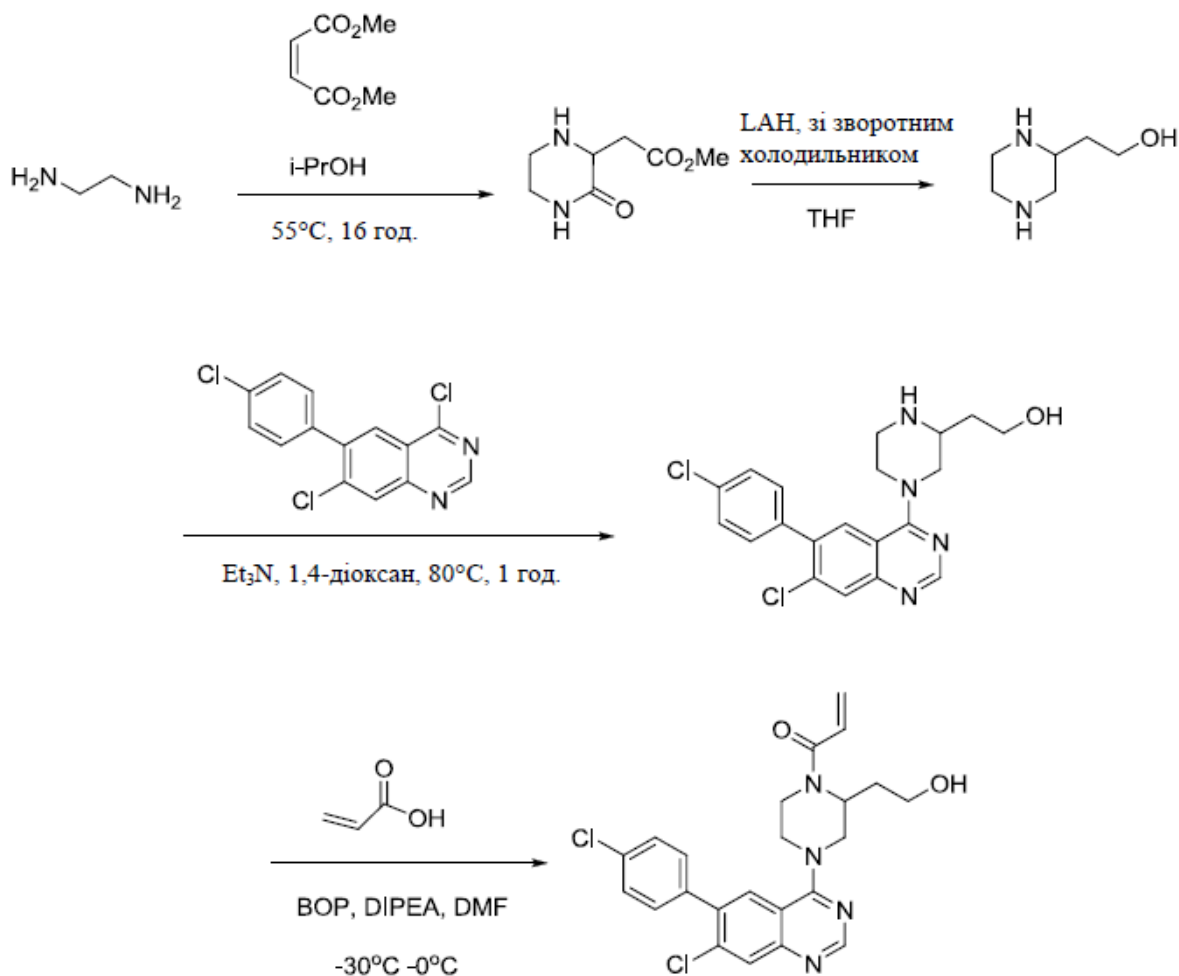
Трет-бутил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)-2-метилхіназолін-4-іл)-2-ціанопіперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,194 ммоль) розчиняли в 20 мл 20% розчину $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$. Суміш перемішували при КТ протягом 30 хв., а потім концентрували in vacuo з одержанням твердої солі (44 мг, 87% вихід). Вищевказану тверду речовину (44 мг, 0,101 ммоль) розчиняли в 25 мл DCM з Et_3N (51 мг, 0,505 ммоль). Суміш охолоджували до 0 °С, а потім додавали розчин акрилоїлхлориду (10 мг, 0,111 ммоль) у дихлорметані (2 мл). Одержану у результаті суміш перемішували при 0 °С протягом 40 хв. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 і сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на діоксиді кремнію (петролейний етер/етилацетат = 2:1) з одержанням необхідного продукту (24 мг, 52% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,01 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 7,63 (q, J = 8,4, 20,4 Гц, 4H), 6,90 (dd, J = 10,4, 16,4 Гц, 1H), 6,30 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 3,36 (m, 1H).

ESI-MS маса/заряд: 453,3 [M + H]⁺.

Приклад 17

СИНТЕЗ 1-(4-(7-ХЛОР-6-(4-ХЛОРФЕНІЛ)ХІНАЗОЛІН-4-ІЛ)-2-(2-ГІДРОКСІЕТИЛ)ПІПЕРАЗИН-1-ІЛ)ПРОП-2-ЕН-1-ОНУ (62)

5



Сполуку 62 одержували відповідно до загальних процедур способу А, як описано нижче.

Метил-2-(3-оксопиперазин-2-іл)ацетат

10 До розчину диметилмалеату (4,0 г, 27,78 ммоль) у пропан-2-олі (40 мл) при КТ додавали етан-1,2-діамін (1,167 г, 27,78 ммоль). Одержану у результаті суміш перемішували при 55 °С протягом 16 год. і концентрували in vacuo. Залишок промивали сумішшю етилацетат/петролейний етер = 1:1 з одержанням необхідного продукту (2,8 г, 59% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.

2-(Піперазин-2-іл)етанол

15 До розчину метил-2-(3-оксопиперазин-2-іл)ацетату (1,82 г, 10,58 ммоль) в THF (150 мл) при 0 °С додавали LiAlH₄ (2,01 г, 52,9 ммоль). Одержану у результаті суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 16 год. Потім суміш охолоджували до КТ. Її гасили за допомогою 10 H₂O·Na₂SO₄ і фільтрували, а також промивали етилацетатом. Фільтрат висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo з одержанням необхідного продукту (674 мг, 49% вихід) у вигляді масла жовтого кольору.

2-(4-(7-Хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-іл)етанол

25 Суміш 4,7-дихлор-6-(4-хлорфеніл)хіназоліну (150 мг, 0,48 ммоль), 2-(піперазин-2-іл)етанолу (187 мг, 1,44 ммоль), Et₃N (0,33 мл, 2,4 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) перемішували при 80 °С протягом 30 хв. Забезпечували охолодження суміші до КТ, гасили її насиченим розчином NaHCO₃, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (метанол/дихлоретан = 1:30) з одержанням необхідного продукту (121 мг, 63% вихід) у вигляді безбарвного масла. ESI-MS

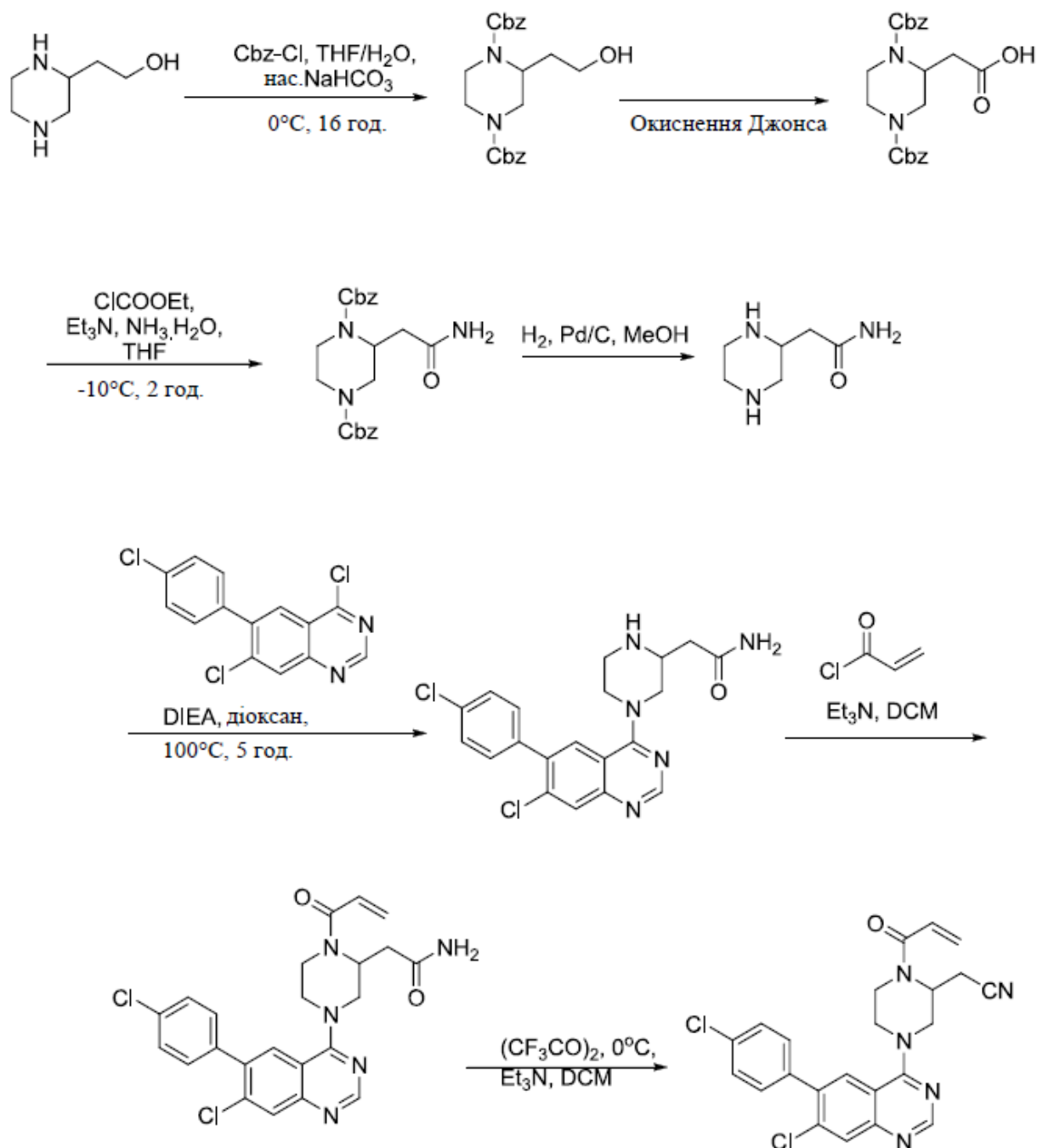
маса/заряд: 403,3 [M + H]⁺.

1-(4-(7-Хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)-2-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

До розчину 2-(4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-іл)етанолу (123 мг, 0,305 ммоль), акрилової кислоти (24 мг, 0,336 ммоль), BOP (270 мг, 0,61 ммоль) у DMF (5 мл) при -30 °C додавали DIEA (157 мг, 1,22 ммоль). Одержану у результаті суміш нагрівали до 0 °C протягом 1 год., гасили насиченим розчином NaHCO_3 , а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином NaHCO_3 і сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням необхідного продукту (16 мг, 12% вихід) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,64 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,64-7,57 (m, 4H), 6,89-6,78 (m, 1H), 6,17-6,13 (m, 1H), 5,72 (dd, $J = 2,4, 10,4$ Гц, 1H), 4,72-4,58 (m, 2H), 4,38-4,29 (m, 4H), 4,06-3,99 (m, 1H), 3,67-3,60 (m, 2H), 1,79-1,68 (m, 2H). ESI-MS маса/заряд: 457,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Приклад 18

СИНТЕЗ 2-(1-АКРИЛОЇЛ-4-(7-ХЛОР-6-(4-ХЛОРФЕНІЛ)ХІАЗОЛІН-4-ІЛ)ПІПЕРАЗИН-2-ІЛ)АЦЕТОНІТРИЛУ (70)



Сполуку 70 одержували відповідно до загальних процедур способу А, як описано нижче.

Дибензил-2-(2-гідроксietил)піперазин-1,4-дикарбоксилат

До розчину 2-(піперазин-2-іл)етанолу (2,0 г, 15,4 ммоль) у THF (48 мл), H₂O (32 мл) і насиченого NaHCO₃ (32 мл) при 0 °С краплями додавали Cbz-Cl (5,5 г, 32,3 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 2 год. і при КТ протягом 16 год. Суміш розводили сольовим розчином, екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (25%-50% етилацетат/петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (1,454 г, 23% вихід) у вигляді безбарвного масла. ESI-MS маса/заряд: 399,4 [M+H]⁺.

2-(1,4-Біс((бензилокси)карбоніл)піперазин-2-іл)оцтова кислота

До розчину дибензил-2-(2-гідроксietил)піперазин-1,4-дикарбоксилату (515 мг, 1,294 ммоль) в ацетоні (30 мл) краплями додавали реагент Джонса (1,48 мл, 3,88 ммоль, 2,6 М) при 0 °С, що перемішували при КТ протягом 1 год. Суміш гасили за допомогою і-PrOH (2 мл) і фільтрували через целіт. Фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням неочищеного продукту (545 мг) у вигляді безбарвного масла. ESI-MS маса/заряд: 413,2 [M + H]⁺.

Дибензил-2-(2-аміно-2-оксоетил)піперазин-1,4-дикарбоксилат

До розчину 2-(1,4-біс((бензилокси)карбоніл)піперазин-2-іл)оцтової кислоти (545 мг, 1,323 ммоль) і Et₃N (535 мг, 5,292 ммоль) у THF (20 мл) додавали етилхлорформіат (154 мг, 1,415 ммоль) при -10 °С і перемішували за даної температури протягом 40 хв. Потім у суміш додавали NH₃·H₂O (1,984 г, 15,87 ммоль) при -10 °С і перемішували протягом 20 хв. при -10 °С. Суміш розділяли між водою й етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (2% метанол/дихлорметан) з одержанням необхідного продукту (393 мг, 72% вихід) у вигляді безбарвного масла. ESI-MS маса/заряд: 412,3[M+H]⁺.

2-(Піперазин-2-іл)ацетамід

Суміш дибензил-2-(2-аміно-2-оксоетил)піперазин-1,4-дикарбоксилату (385 мг, 0,937 ммоль), Pd/C (10%, 40 мг) і MeOH (30 мл) перемішували при 40 °С протягом 2,5 год. в атмосфері H₂ (1 атм.). Суміш фільтрували через целіт і концентрували з одержанням неочищеного продукту (188 мг) у вигляді безбарвного масла.

2-(4-(7-Хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-іл)ацетамід

Суміш 4,7-дихлор-6-(4-хлорфеніл)хіназоліну (313 мг, 1,315 ммоль), 2-(піперазин-2-іл)ацетаміду (188 мг, 1,315 ммоль), DIEA (848 мг, 6,575 ммоль) і 1,4-діоксану (30 мл) перемішували при 100 °С протягом 5 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і концентрували її in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (5-20% метанол/дихлорметан) з одержанням необхідного продукту (78 мг, 14% вихід) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. ESI-MS маса/заряд: 417,3 [M+H]⁺.

2-(1-Акрилоїл-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-іл)ацетамід

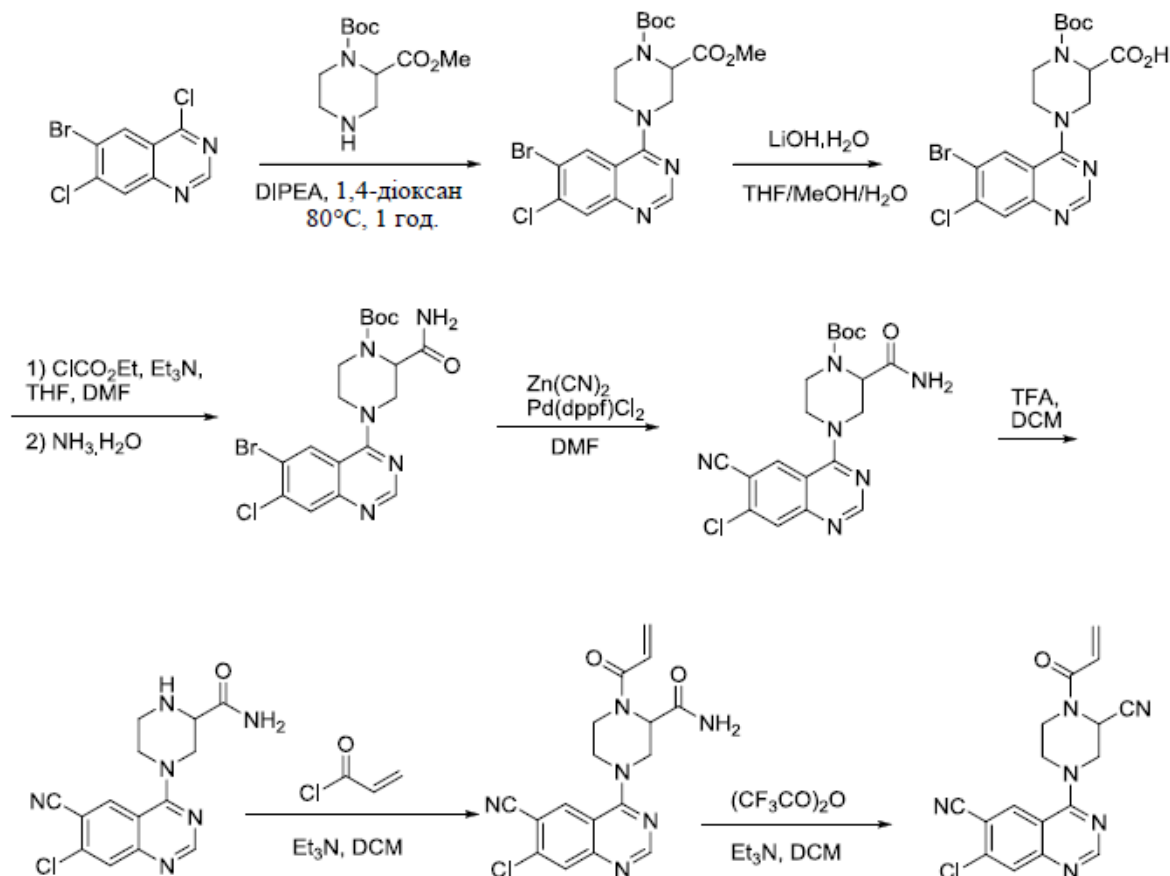
У суміш 2-(4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-іл)ацетаміду (78 мг, 0,1875 ммоль), Et₃N (76 мг, 0,750 ммоль) і дихлорметану (30 мл) при 0 °С краплями додавали розчин акрилоїлхлориду (21 мг, 0,225 ммоль) у дихлорметані (2 мл). Одержану у результаті суміш перемішували при 0 °С протягом 40 хв. Суміш гасили насиченим NaHCO₃ і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (2,5-4% метанол у дихлорметані) з одержанням необхідного продукту (32 мг, 36% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,74 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50-7,42 (dd, J = 8,8, 14,4 Гц, 1H), 6,79-6,24 (m, 3H), 5,83 (m, 1H), 5,36-5,14 (m, 2H), 4,72-4,49 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,99-3,49 (m, 3H), 3,07-2,44 (m, 3H). ESI-MS маса/заряд: 470,2 [M+H]⁺.

2-(1-Акрилоїл-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-іл)ацетонітрил

До розчину 2-(1-акрилоїл-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-іл)ацетаміду (25 мг, 0,0533 ммоль) і Et₃N (27 мг, 0,267 ммоль) в DCM (10 мл) при 0 °С додавали TFAA (46 мг, 0,214 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 20 хв. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NaHCO₃, а потім екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали насиченим розчином NaHCO₃ і сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (2,5% метанол у дихлорметані) з одержанням необхідного продукту (21 мг, 87% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,67 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,70 (s, 4H), 6,88 (m, 1H), 6,20 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,30 (m, 4H), 3,75 (m, 2H), 2,99 (m, 2H). ESI-MS маса/заряд: 453,3 [M+H]⁺.

Приклад 19

СИНТЕЗ 4-(4-АКРИЛОЇЛ-3-ЦІАНОПІПЕРАЗИН-1-ІЛ)-7-ХЛОРХІНАЗОЛІН-6-КАРБОНІТРИЛУ
(53)



5 Сполуку 53 одержували відповідно до загальних процедур способу В, як описано нижче.

1-Трет-бутил-2-метил-4-(6-бром-7-хлорхіназолін-4-іл)піперазин-1,2-дикарбоксилат

Суміш 6-бром-4,7-дихлорхіназоліну (300 мг, 1,08 ммоль), трет-бутилметилпіперазин-1,2-дикарбоксилату (395 мг, 1,62 ммоль), DIEA (836 мг, 6,48 ммоль) в 1,4-діоксані (8 мл) перемішували при 80 °С протягом 1 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ, гасили її насиченим розчином NaHCO_3 , а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (етилацетат/петролейний етер = 1:5) з одержанням необхідного продукту (367 мг, 70% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.

15 1-(Трет-бутоксикарбоніл)-4-(6-бром-7-хлорхіназолін-4-іл)піперазин-2-карбонова кислота

До розчину 1-трет-бутил-2-метил-4-(6-бром-7-хлорхіназолін-4-іл)піперазин-1,2-дикарбоксилату (100 мг, 0,206 ммоль) у THF (2 мл), MeOH (2 мл) і воді (2 мл) додавали $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (165 мг, 4,12 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 1 год. Суміш промивали 20% етилацетатом/петролейним етером. Водний шар підкислювали водним HCl (1 N) для доведення pH до 5 і екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували над MgSO_4 , фільтрували і концентрували in vacuo з одержанням необхідного продукту (65 мг, 67% вихід).

Трет-бутил-4-(6-бром-7-хлорхіназолін-4-іл)-2-карбамоїлпіперазин-1-карбоксилат

До суміші 1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(6-бром-7-хлорхіназолін-4-іл)піперазин-2-карбонової кислоти (65 мг, 0,14 ммоль), Et_3N (0,11 мл, 0,77 ммоль) у THF (4 мл) і DMF (2 мл) при 0 °С додавали етилхлорформіат (83 мг, 0,77 ммоль). Одержану у результаті суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. і додавали $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1 мл, 15 N). Потім суміш нагрівали до КТ і перемішували протягом ще 1 год. Її гасили насиченим розчином NaHCO_3 , а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували in vacuo з одержанням неочищеного продукту (77 мг) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ESI-MS маса/заряд: 471,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Трет-бутил-2-карбамоїл-4-(7-хлор-6-ціанохіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

Суміш трет-бутил-4-(6-бром-7-хлорхіназолін-4-іл)-2-карбамоїлпіперазин-1-карбоксилату (200 мг, 0,43 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (31 мг, 0,043 ммоль), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (80 мг, 0,68 ммоль) і DMF (20 мл) перемішували зі зворотним холодильником протягом 5 год. Забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури і розділяли її між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (1-2% метанол/дихлорметан) з одержанням необхідного продукту (140 мг, 79% вихід) у вигляді твердої речовини. ESI-MS маса/заряд: 417,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

4-(7-Хлор-6-ціанохіназолін-4-іл)піперазин-2-карбоксамід

У розчин трет-бутил-2-карбамоїл-4-(7-хлор-6-ціанохіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (140 мг, 0,34 ммоль) у дихлорметані (20 мл) при КТ додавали TFA (2 мл). Одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 2 год. Суміш концентрували in vacuo з одержанням неочищеного продукту (100 мг), який безпосередньо використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

1-Акрилоїл-4-(7-хлор-6-ціанохіназолін-4-іл)піперазин-2-карбоксамід

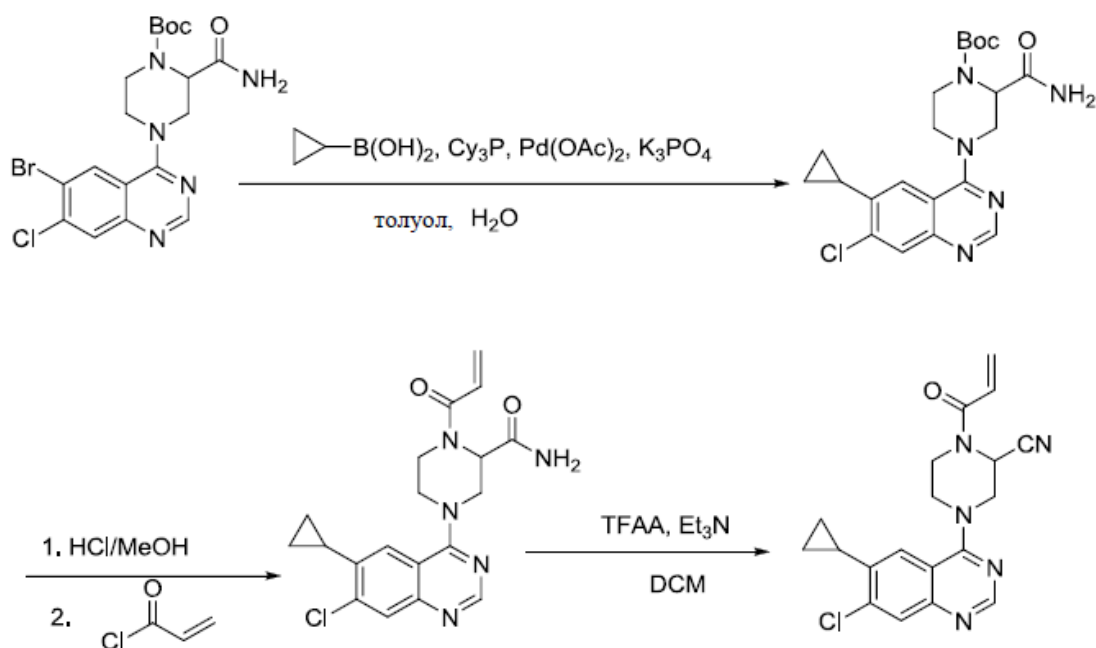
У суміш 4-(7-хлор-6-ціанохіназолін-4-іл)піперазин-2-карбоксаміду (100 мг, 0,32 ммоль), Et_3N (96 мг, 0,96 ммоль) у дихлорметані (10 мл) при 0 °C додавали акрилоїлхлорид (35 мг, 0,384 ммоль). Одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 0,5 год., виливали в воду, а потім екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (1-2% метанол/дихлорметан) з одержанням необхідного продукту (50 мг, 43% вихід) у вигляді твердої речовини. ESI-MS маса/заряд: 371,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

4-(4-Акрилоїл-3-ціанопіперазин-1-іл)-7-хлорхіназолін-6-карбонітрил

У суміш 1-акрилоїл-4-(7-хлор-6-ціанохіназолін-4-іл)піперазин-2-карбоксаміду (50 мг, 0,14 ммоль) і Et_3N (82 мг, 0,81 ммоль) у DCM (10 мл) при КТ додавали трифтороцтовий ангідрид (117,6 мг, 0,56 ммоль). Одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 0,5 год. і виливали в воду, а потім екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (1-3% метанол/дихлорметан) з одержанням необхідного продукту (15 мг, 32% вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,79 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,92-6,85 (m, 1H), 6,32-6,28 (m, 1H), 5,91-5,88 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,73-4,70 (d, J = 14 Гц, 1H), 4,46-4,43 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 4,25-4,22 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,59-3,56 (m, 1H). ESI-MS маса/заряд: 353,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ПРИКЛАД 20

СИНТЕЗ 1-АКРИЛОЇЛ-4-(7-ХЛОР-6-ЦИКЛОПРОПІЛХІНАЗОЛІН-4-ІЛ)ПІПЕРАЗИН-2-КАРБОНІТРИЛУ (55)



Сполуку 55 одержували відповідно до загальних процедур способу В, як описано нижче.

Трет-бутил-2-карбамоїл-4-(7-хлор-6-циклопропілхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

Суміш трет-бутил-4-(6-бром-7-хлорхіназолін-4-іл)-2-карбамоїлпіперазин-1-карбоксилату (200 мг, 0,414 ммоль), циклопропілборонової кислоти (44 мг, 0,51 ммоль), $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ (270 мг, 1,272 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (18 мг, 0,08 ммоль) і трициклогексилфосфіну (22 мг, 0,08 ммоль) у толуолі (10 мл) і воді (1 мл) перемішували зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 16 год. Розчинник видаляли, а залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол = 50:1) з одержанням необхідного продукту (100 мг, 56% вихід) у вигляді твердої речовини. ESI-MS маса/заряд: 432,4 $[M + H]^+$.

Акрилоїл-4-(7-хлор-6-циклопропілхіназолін-4-іл)піперазин-2-карбоксамід

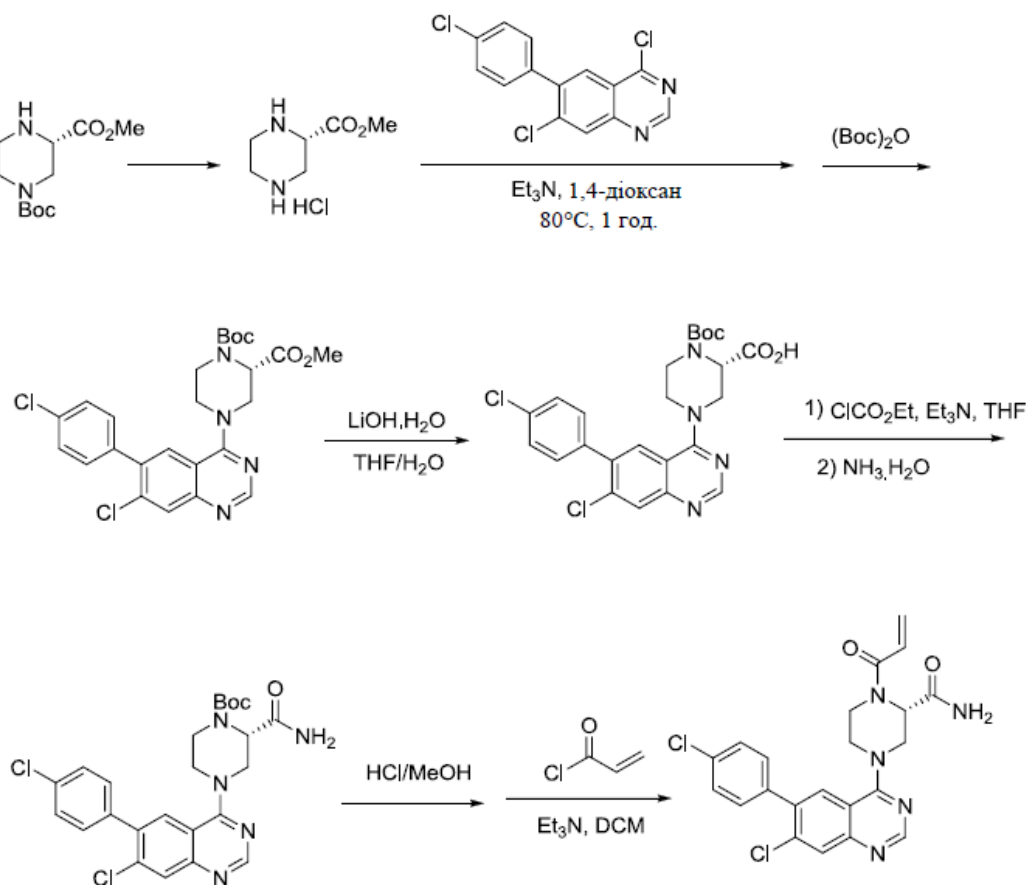
Вказану в заголовку сполуку одержували з трет-бутил-2-карбамоїл-4-(7-хлор-6-циклопропілхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату у дві стадії згідно з процедурою, описаною у прикладі 1.

Акрилоїл-4-(7-хлор-6-циклопропілхіназолін-4-іл)піперазин-2-карбоксамід

До розчину 1-акрилоїл-4-(7-хлор-6-циклопропілхіназолін-4-іл)піперазин-2-карбоксаміду (17 мг, 0,044 ммоль) і Et_3N (18 мг, 0,176 ммоль) в DCM (5 мл) при 0 °C додавали TFAA (18 мг, 0,088 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 1 год. Реакційну суміш гасили насиченим розчином $NaHCO_3$, а потім екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали насиченим розчином $NaHCO_3$ і сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол = 50:1) з одержанням необхідного продукту (10 мг, 62% вихід) у вигляді твердої речовини. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 8,8 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 6,6 (dd, J = 10,0, 16,4 Гц, 1H), 6,5 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 6,0 (dd, J = 2,0, 10,4 Гц, 1H), 6,0-5,9 (m, 1H), 4,4 (dd, J = 2, 13,2 Гц, 1H), 4,3-4,1 (m, 2H), 3,9-3,8 (m, 1H), 3,3-3,1 (m, 2H), 2,4-2,3 (m, 1H), 1,2-1,1 (m, 2H), 1,0-0,9 (m, 2H). ESI-MS маса/заряд: 368,3 $[M + H]^+$.

Приклад 21

СИНТЕЗ (S)-1-АКРИЛОІЛ-4-(7-ХЛОР-6-(4-ХЛОРФЕНІЛ)ХІНАЗОЛІН-4-ІЛ)ПІПЕРАЗИН-2-КАРБОКСАМІДУ (54)



Сполуку 54 одержували відповідно до загальних процедур способу А, як описано нижче.
(S)-Метил-піперазин-2-карбоксилату гідрохлорид

Суміш (S)-трет-бутилметилпіперазин-1,3-дикарбоксилату (366 мг, 1,5 ммоль) і HCl в MeOH (20 мл, 2,9 M) перемішували при КТ протягом 1 год. Суміш концентрували in vacuo з одержанням неочищеного продукту (270 мг) у вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

5 (S)-1-Трет-бутил-2-метил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1,2-дикарбоксилат

Суміш одержаного вище неочищеного (S)-метилпіперазин-2-карбоксилату гідрохлориду, 4,7-дихлор-6-(4-хлорфеніл)хіназоліну (310 мг, 1 ммоль), DIEA (1,29 г, 10 ммоль) і 1,4-діоксану (20 мл) перемішували протягом 1 год. при 80 °C. Потім суміш охолоджували до КТ і додавали ди-трет-бутилдикарбонат (327 мг, 1,5 ммоль). Суміш перемішували протягом 16 год. і гасили насиченим розчином NaHCO₃, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (метанол/дихлоретан = 1:50) з одержанням необхідного продукту (300 мг, 58% вихід, 2 стадії) у вигляді твердого масла.

15 ESI-MS маса/заряд: 517,5 [M + H]⁺.

(S)-1-(Трет-бутоксикарбоніл)-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-карбонова кислота

До розчину (S)-1-трет-бутил-2-метил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1,2-дикарбоксилату (300 мг, 0,58 ммоль) у суміші тетрагідрофурану і води (20 мл) 1:1 при КТ додавали LiOH·H₂O (49 мг, 1,16 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували протягом 1 год., а потім підкислювали водним HCl (1N) для доведення pH до 3-5. Суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували in vacuo з одержанням неочищеного продукту (230 мг), який використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

25 (S)-Трет-бутил-2-карбамоїл-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

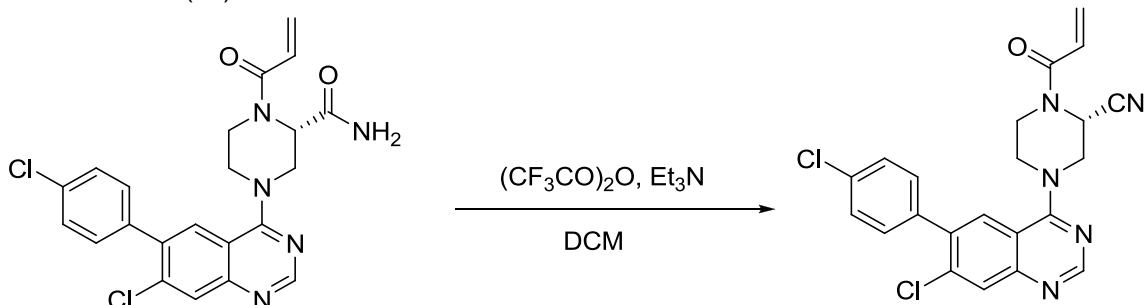
До суміші (S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-карбонової кислоти (230 мг, 0,46 ммоль), Et₃N (139 мг, 1,37 ммоль) у THF (5 мл) при 0 °C додавали етилхлорформіат (148 мг, 1,37 ммоль). Одержану у результаті суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год., потім додавали гідроксид амонію (1 мл, 15N) і продовжували перемішувати протягом ще 1 год. при КТ. Суміш екстрагували етилацетатом, висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол = 50:1) з одержанням необхідного продукту (150 мг, 65% вихід) у вигляді твердої речовини. ESI-MS маса/заряд: 502,4 [M+H]⁺.

35 (S)-1-Акрилоїл-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-трет-бутил-2-карбамоїл-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату за 2 стадії відповідно до процедури, описаної в прикладі 1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,7 (s, 1H), 8,3 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,8-7,5 (m, 5H), 7,4-7,2 (m, 1H), 6,9-6,6 (m, 1H), 6,2 (d, J = 2,4, 17,6 Гц, 1H), 5,8-5,7 (m, 1H), 5,0-4,8 (m, 1H), 4,7 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 4,2-4,0 (m, 2H), 3,9-3,8 (m, 1H), 3,7-3,5 (m, 1H), 3,5-3,4 (m, 1H). ESI-MS маса/заряд: 456,3 [M+H]⁺.

Приклад 22

СИНТЕЗ (S)-1-АКРИЛОЇЛ-4-(7-ХЛОР-6-(4-ХЛОРФЕНІЛ)ХІНАЗОЛІН-4-ІЛ)ПІПЕРАЗИН-2-КАРБОНІТРИЛУ (59)



45 Сполуку 59 одержували відповідно до загальних процедур способу А, як описано нижче.

(S)-1-Акрилоїл-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-карбонітрил

До розчину (S)-1-акрилоїл-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-карбоксаміду (23 мг, 0,05 ммоль) і Et₃N (20 мг, 0,2 ммоль) в DCM (5 мл) при 0 °C додавали трифтороцтовий ангідрид (21 мг, 0,1 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 1 год. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NaHCO₃, а потім екстрагували дихлорметаном.

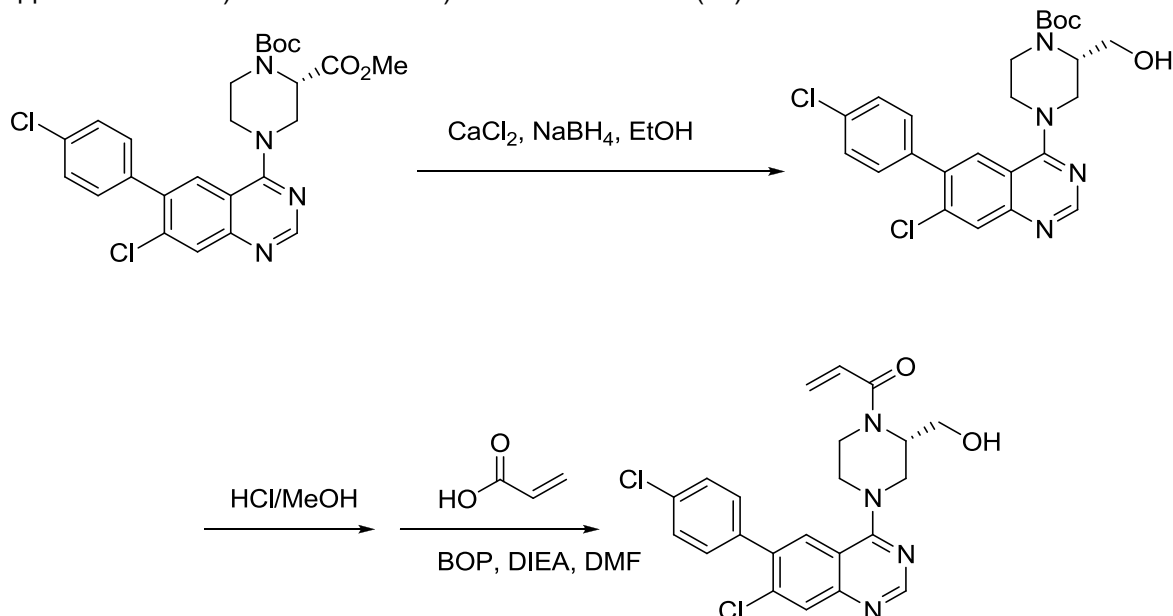
Органічний шар промивали насиченим розчином NaHCO_3 і сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол = 50:1) з одержанням необхідного продукту (15 мг, 68% вихід) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,7 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,5 (m, 4H), 6,8 (dd, $J = 10,4, 16,4$ Гц, 1H), 6,3 (dd, $J = 2,0, 17,2$ Гц, 1H), 5,8 (dd, $J = 2,0, 10,8$ Гц, 1H), 5,7 (m, 1H), 4,6 (d, $J = 14,0$ Гц, 3H), 4,3 (m, 2H), 3,6 (m, 2H). ESI-MS маса/заряд: 438,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 23

СИНТЕЗ

(S)-1-(4-(7-ХЛОР-6-(4-ХЛОРФЕНІЛ)ХІАЗОЛІН-4-ІЛ)-2-

(ГІДРОКСИМЕТИЛ)ПІПЕРАЗИН-1-ІЛ)ПРОП-2-ЕН-1-ОНУ (63)



Сполуку 63 одержували відповідно до загальних процедур способу А, як описано нижче.

(S)-Трет-бутил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)-2-(гідроксиметил)піперазин-1-карбоксилат

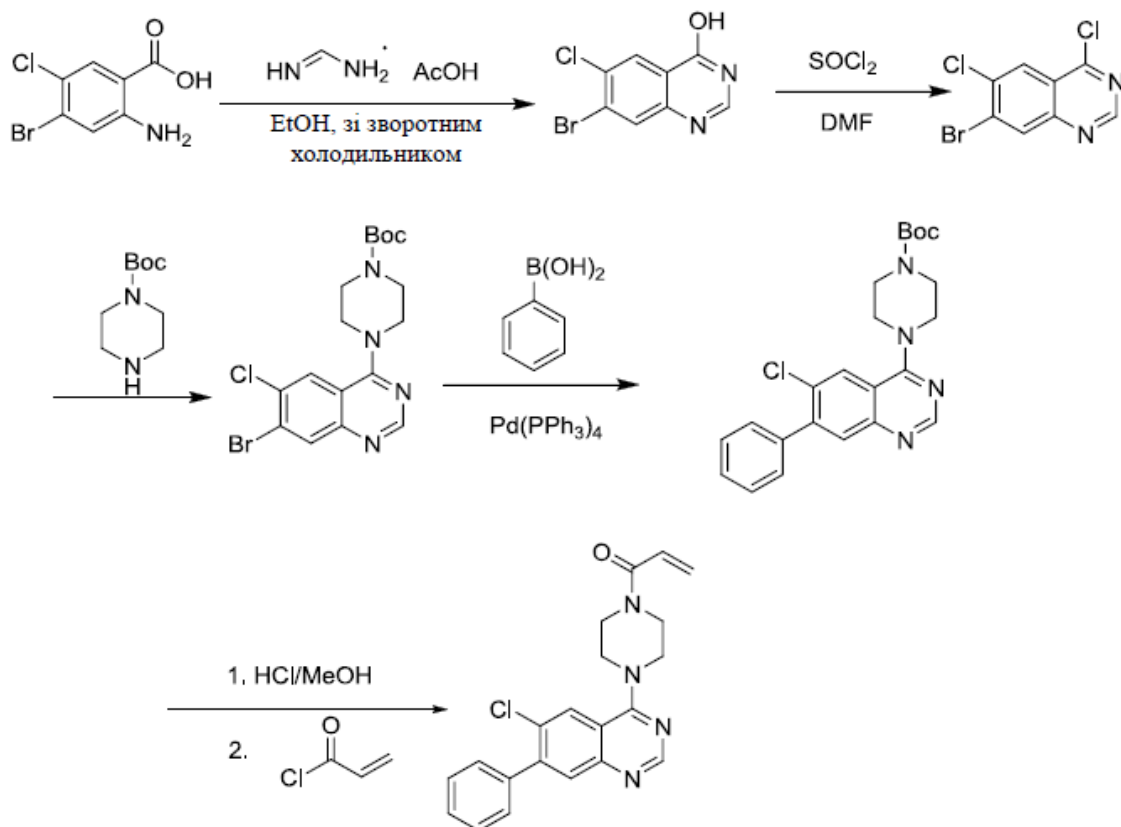
До розчину (S)-1-трет-бутил-2-метил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1,2-дикарбоксилату (200 мг, 0,387 ммоль) в EtOH (10 мл) додавали CaCl_2 (215 мг, 1,933 ммоль) і NaBH_4 (74 мг, 1,933 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при КТ протягом 16 год. Суміш фільтрували і промивали етиланолом. Суміш концентрували in vacuo і залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол = 50:1) з одержанням необхідного продукту (80 мг, 42% вихід) у вигляді твердої речовини. ESI-MS маса/заряд: 489,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-((S)-4-(7-Хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)-2-(гідроксиметил)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

Вказану в заголовку сполуку одержували з (S)-трет-бутил-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)-2-(гідроксиметил)піперазин-1-карбоксилату за дві стадії відповідно до процедури, описаної в прикладі 13. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,7 (s, 1H), 8,3-8,1 (m, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,7-7,5 (m, 4H), 6,8 (dd, $J = 10,4, 16,4$ Гц, 1H), 6,1 (d, $J = 16$ Гц, 1H), 5,8 (dd, $J = 2, 10,4$ Гц, 1H), 5,1-4,9 (m, 1H), 4,3-4,1 (m, 4H), 4,2 (m, 2H), 3,7-3,5 (m, 4H). ESI-MS маса/заряд: 443,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 24

СИНТЕЗ 1-(4-(6-ХЛОР-7-ФЕНІЛХІАЗОЛІН-4-ІЛ)ПІПЕРАЗИН-1-ІЛ)ПРОП-2-ЕН-1-ОНУ (67)



Сполуку 67 одержували відповідно до загальних процедур способу В, як описано нижче.

7-Бром-6-хлорхіназолін-4-ол

До розчину 2-аміно-4-бром-5-хлорбензойної кислоти (500 мг, 2 ммоль) в EtOH (20 мл) при КТ додавали формамідину ацетат (620 мг, 6 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш концентрували *in vacuo* і залишок промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 і сумішшю етилацетату/петролейного етеру = 1:2. Тверду речовину висушували *in vacuo* з одержанням продукту (520 мг, 100% вихід), який використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення. ESI-MS маса/заряд: 259,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7-Бром-4,6-дихлорхіназолін

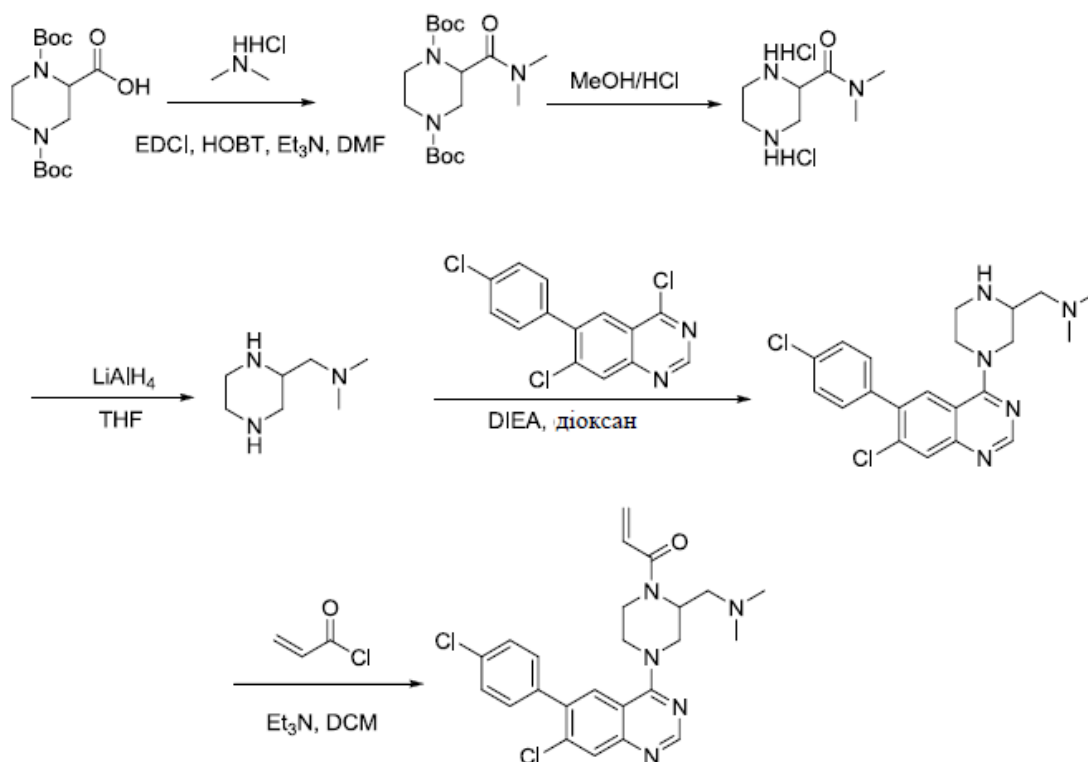
До розчину 7-бром-6-хлорхіназолін-4-олу (520 мг, 2 ммоль) у тіонілхлориді (15 мл) додавали одну краплю DMF. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 16 год. Суміш концентрували *in vacuo*, залишок використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

1-(4-(6-Хлор-7-фенілхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

Вказану в заголовку сполуку одержували з 7-бром-4,6-дихлорхіназоліну за чотири стадії відповідно до процедури, описаної в прикладі 2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ : 8,7 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,6-7,4 (m, 5H), 6,85 (dd, $J = 10,8, 16,8$ Гц, 1H), 6,2 (d, $J = 16,8$ Гц, 1H), 5,75 (d, $J = 10$ Гц, 1H), 3,9-3,7 (m, 8H). ESI-MS маса/заряд: 379,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Приклад 25

СИНТЕЗ 1-(4-(7-ХЛОР-6-(4-ХЛОРФЕНІЛ)ХІНАЗОЛІН-4-ІЛ)-2-((ДИМЕТИЛАМІНО)МЕТИЛ)ПІПЕРАЗИН-1-ІЛ)ПРОП-2-ЕН-1-ОНУ (60) діоксан



Сполуку 60 одержували відповідно до загальних процедур способу А, як описано нижче.

Ди-трет-бутил-2-(диметилкарбамоїл)піперазин-1,4-дикарбоксилат

У суміш 1,4-біс(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-2-карбонової кислоти (5 г, 15,13 ммоль),
 5 диметиламіногідрохлориду (1,3 г, 15,13 ммоль), EDCI (4,3 г, 22,7 ммоль), HOBT (3,1 г, 22,7 ммоль)
 і DMF (100 мл) при 0 °С додавали Et₃N (4,6 г, 45,39 ммоль). Потім суміш нагрівали до КТ і
 продовжували перемішувати протягом 2 год. Реакційну суміш виливали в воду, екстрагували
 етилацетатом, об'єднаний органічний шар промивали розчином NaHCO₃, сольовим розчином,
 висушували над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок промивали петролейним етером з
 10 одержанням необхідного продукту (3,64 г, 67% вихід).

N,N-Диметилпіперазин-2-карбоксаміду дигідрохлорид

Суміш одержаного вище неочищеного ди-трет-бутил-2-(диметилкарбамоїл)піперазин-1,4-
 дикарбоксилату, HCl в MeOH (50 мл, 2,9 М) перемішували при КТ протягом 1 год., розчинник
 випаровували з одержанням неочищеного продукту (2,4 г).

15 N,N-Диметил-1-(піперазин-2-іл)метанамін

У суміш одержаного вище неочищеного N,N-диметилпіперазин-2-карбоксаміду
 дигідрохлориду (2,4 г, 10,43 ммоль) і THF (50 мл) при -40 °С повільно додавали LiAlH₄ (1,6 г,
 41,73 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 год. і охолоджували до
 КТ. Її гасили 10H₂O·Na₂SO₄ і фільтрували, а також промивали етилацетатом. Фільтрат
 20 висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo з одержанням необхідного продукту (693 мг,
 47% вихід).

1-(4-(7-Хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-іл)-N,N-диметилметанамін

Суміш N,N-диметил-1-(піперазин-2-іл)метанаміну (200 мг, 0,68 ммоль), 4,7-дихлор-6-(4-
 хлорфеніл)хіназоліну (111 мг, 0,77 ммоль), DIEA (397 мг, 3,08 ммоль) і діоксану (10 мл)
 25 перемішували при 80 °С протягом 30 хв. Забезпечували охолодження суміші до КТ, її гасили
 насиченим розчином NaHCO₃, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали
 сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок
 очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (метанол/дихлоретан =
 1:20) з одержанням необхідного продукту (78 мг, 30% вихід). ESI-MS маса/заряд: 416,3 [M+H]⁺.

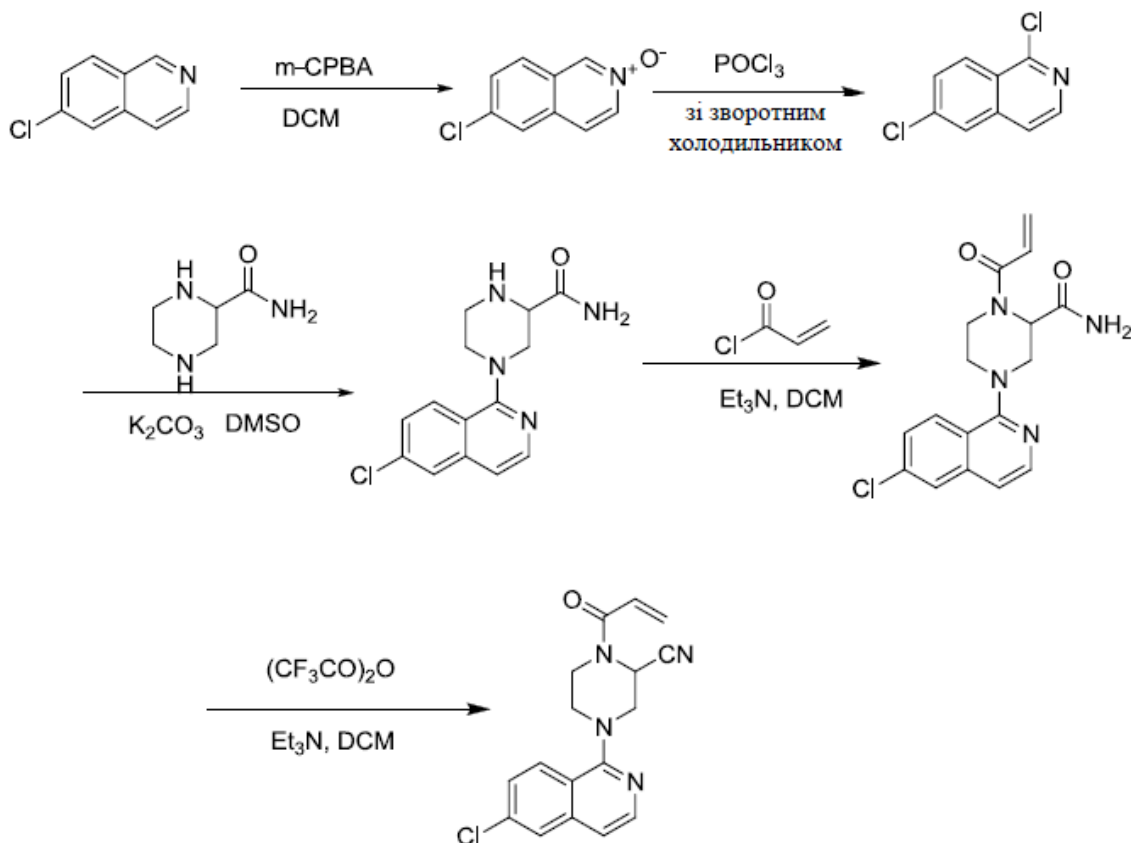
30 1-(4-(7-Хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)-2-((диметиламіно)метил)піперазин-1-іл)проп-2-
 ен-1-он

У суміш 1-(4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-іл)-N,N-диметилметанаміну
 (78 мг, 0,19 ммоль), Et₃N (58 мг, 0,57 ммоль) і дихлорметану (15 мл) при 0 °С додавали
 акрилоїлхлорид (20 мг, 0,22 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 30 хв. і
 35 гасили водою, екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали водою і сольовим

розчином, безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол = 30:1) з одержанням необхідного продукту (32 мг, 36% вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,70 (s, 1H), 8,57-8,56 (bs, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,61-7,53 (m, 4H), 6,83-6,80 (m, 1H), 6,17-6,13 (m, 1H), 5,75-5,72 (m, 1H), 4,76-4,74 (m, 0,5 H), 4,70-4,57 (m, 1H), 4,36-3,29 (m, 2H), 4,11-4,08 (m, 0,5H), 3,46 (m, 1H), 3,27-3,11 (m, 2H), 2,93-2,84 (m, 1H), 1,99-1,94 (m, 1H), 1,87 (s, 6H). ESI-MS маса/заряд: 470,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 26

СИНТЕЗ 1-АКРИЛОІЛ-4-(6-ХЛОРИЗОХІНОЛІН-1-ІЛ)ПІПЕРАЗИН-2-КАРБОНІТРИЛУ (61)



Сполуку 61 одержували відповідно до загальних процедур способу D, як описано нижче.

6-Хлорізохінолін-2-оксид

До перемішаного розчину 6-хлорізохіноліну (1,0 г, 6,1 ммоль) у дихлорметані (20 мл) при КТ додавали 3-хлорбензоперокси кислоту (1,57 г, 9,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 2 год. Осад відфільтровували і промивали дихлорметаном, фільтрат двічі промивали розчином NaHCO_3 . Органічний шар висушували за допомогою Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo* з одержанням необхідного продукту (1,05 г, 96% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ESI-MS маса/заряд: 180,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

1,6-Дихлорізохінолін

Суміш 6-хлорізохінолін-2-оксиду (1,0 г, 5,58 ммоль) і POCl_3 (10 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 год. Після охолодження до КТ реакційну суміш виливали в льодяну воду і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували *in vacuo* з одержанням необхідного неочищеного продукту, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

4-(6-Хлорізохінолін-1-іл)піперазин-2-карбоксамід

До перемішаного розчину 1,6-дихлорізохіноліну (500 мг, 2,56 ммоль) в DMSO (5 мл) при КТ додавали піперазин-2-карбоксамід (425,6 мг, 2,56 ммоль) і K_2CO_3 (1,05 г, 7,68 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 5 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом і промивали сольовим розчином. Органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (етилацетат/петролейний етер = 1:5) з одержанням необхідного продукту (80 мг, 12% вихід). ESI-MS маса/заряд: 291 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Акрилоїл-4-(6-хлорізохінолін-1-іл)піперазин-2-карбоксамід

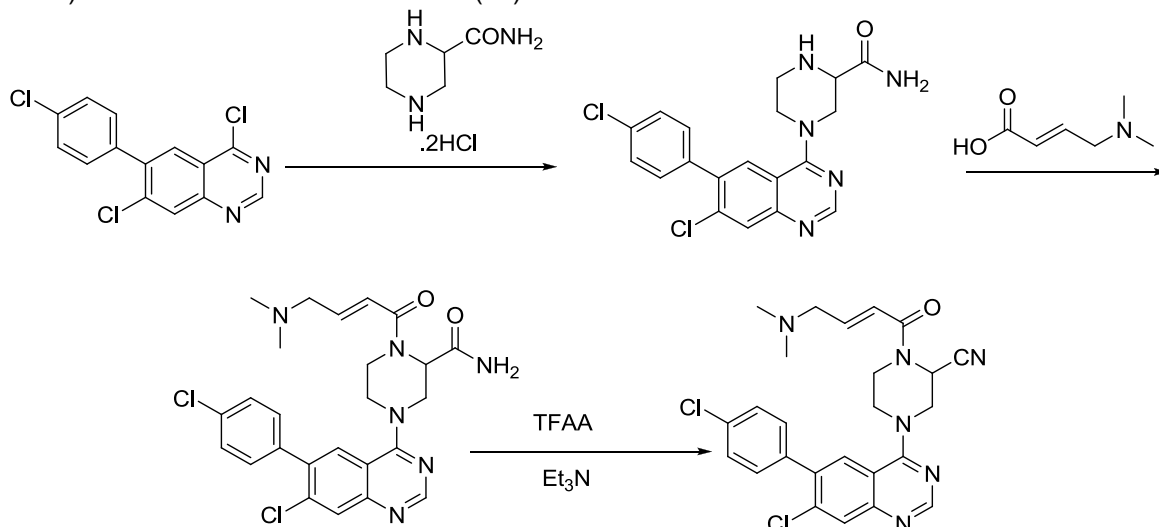
До суміші 4-(6-хлорізохінолін-1-іл)піперазин-2-карбоксаміду (50 мг, 0,172 ммоль), триетиламіну (52,1 мг, 0,51 ммоль) у дихлорметані (20 мл) краплями додавали акрилоїлхлорид (15,6 мг, 0,172 ммоль) у дихлорметані (1 мл). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 30 хв., виливали в воду і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол = 100:1) з одержанням необхідного продукту (45 мг, 76,3% вихід). ESI-MS маса/заряд: 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Акрилоїл-4-(6-хлорізохінолін-1-іл)піперазин-2-карбонітрил

До суміші 1-акрилоїл-4-(6-хлорізохінолін-1-іл)піперазин-2-карбоксаміду (40 мг, 0,116 ммоль), триетиламіну (46,8 мг, 0,46 ммоль) в DCM (5 мл) при 0 °C додавали трифтороцтовий ангідрид (50 мг, 0,233 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до КТ протягом 1 год., виливали в воду і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол = 100:1) з одержанням необхідного продукту (20 мг, 53% вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,25 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 6,96 (dd, $J = 10,5, 16,9$ Гц, 1H), 6,32 (dd, $J = 1,7, 16,7$ Гц, 1H), 5,90 (dd, $J = 1,7, 16,7$ Гц, 1H), 5,79 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,97 (m, 1H). ESI-MS маса/заряд: 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 27

СИНТЕЗ (Е)-4-(7-ХЛОР-6-(4-ХЛОРФЕНІЛ)ХІНАЗОЛІН-4-ІЛ)-1-(4-(ДИМЕТИЛАМІНО)БУТ-2-ЕНОІЛ)ПІПЕРАЗИН-2-КАРБОНІТРИЛУ (66)



Сполуку 66 одержували відповідно до загальних процедур способу А, як описано нижче.

4-(7-Хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-карбоксамід

Суміш 4,7-дихлор-6-(4-хлорфеніл)хіназоліну (769 мг, 2,48 ммоль), піперазин-2-карбоксаміду дигідрохлориду (498 мг, 2,48 ммоль), DIPEA (3,2 г, 24,8 ммоль) і 1,4-діоксану (20 мл) перемішували при 80 °C протягом 16 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ, її гасили насиченим розчином NaHCO_3 , а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (метанол/дихлоретан = 1:20) з одержанням необхідного продукту (486 мг, 48,7% вихід).

(Е)-4-(7-Хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)-1-(4-(диметиламіно)бут-2-еноїл)піперазин-2-карбоксамід

До суміші 4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-2-карбоксаміду (100 мг, 0,26 ммоль), ВОР (256,6 мг, 0,58 ммоль), (Е)-4-(диметиламіно)бут-2-енової кислоти (48 мг, 0,58 ммоль) у дихлорметані (10 мл) при КТ додавали DIEA (108,6 мг, 0,78 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хв., екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (метанол/дихлоретан = 1:10) з одержанням необхідного продукту (50 мг, 39% вихід). ESI-MS маса/заряд: 513,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

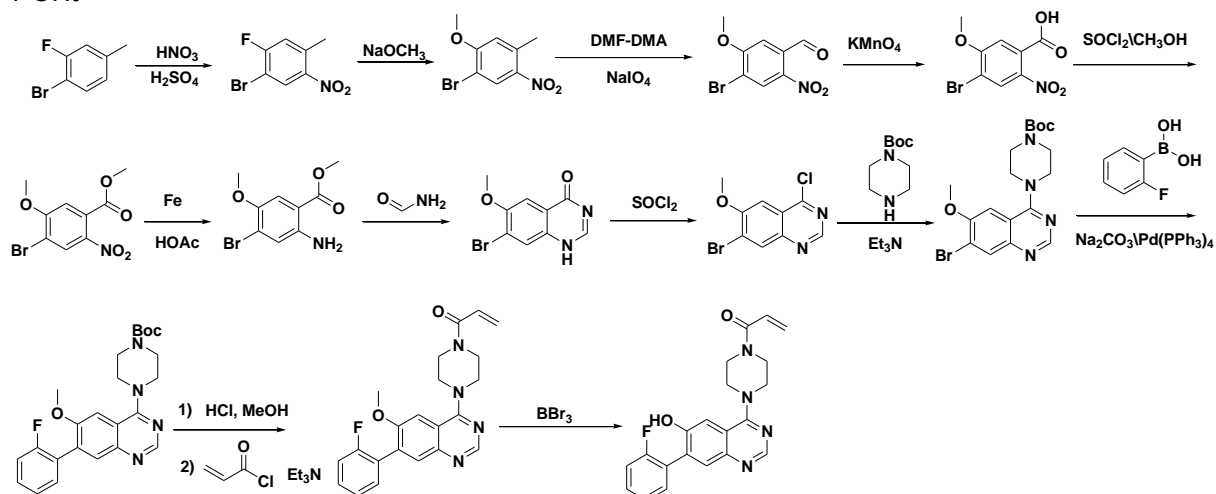
(Е)-4-(7-Хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)-1-(4-(диметиламіно)бут-2-еноїл)піперазин-2-карбонітрил

До розчину (Е)-4-(7-хлор-6-(4-хлорфеніл)хіназолін-4-іл)-1-(4-(диметиламіно)бут-2-

еноїл)піперазин-2-карбоксаміду (50 мг, 0,10 ммоль) і Et₃N (0,05 мл, 0,40 ммоль) в DCM (10 мл) при 0 °C додавали TFAA (51 мг, 0,20 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 1 год. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NaHCO₃, а потім екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали насиченим розчином NaHCO₃ і сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол = 20:1) з одержанням необхідного продукту (14 мг, 29% вихід) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,76 (s, 1H), 8,08 (d, J = 16 Гц, 2H), 7,61 (dd, J = 8, 24 Гц, 4H), 6,78-6,72 (m, 2H), 5,67 (s, 1H), 4,62 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 4,36-4,26 (m, 2H), 3,63 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,21 (s, 2H), 3,03 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 2,26 (s, 1H). ESI-MS маса/заряд: 495,4 [M+H]⁺.

Приклад 28

СИНТЕЗ 1-(4-(7-(2-ФТОРФЕНІЛ)-6-ГІДРОКСИХІНАЗОЛІН-4-ІЛ)ПІПЕРАЗИН-1-ІЛ)ПРОП-2-ЕН-1-ОНУ



Приклад 28 являє собою ілюстративне одержання відповідно до загального способу синтезу В.

1-Бром-2-фтор-4-метил-5-нітробензол

HNO₃ (9 мл) додавали в розчин 1-бром-2-фтор-4-метилбензолу (5,35 г, 28,30 ммоль) в H₂SO₄ (25 мл) при утримуванні її при -20 °C і одержану у результаті суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хв. Суміш виливали в льодяну воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ і сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo з одержанням продукту у вигляді твердої речовини жовтого кольору (5,3 г, 80% вихід).

1-Бром-2-метокси-4-метил-5-нітробензол

Na (351 мг, 15,28 ммоль) додавали в CH₃OH (20 мл) і одержану у результаті суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв. До суміші додавали 1-бром-2-фтор-4-метил-5-нітробензол (3,25 г, 13,89 ммоль), а потім перемішували при 30 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли і залишок розчиняли в H₂O, екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/петролейний етер = 1:50) з одержанням продукту у вигляді твердої речовини білого кольору (3,0 г, 87,8% вихід).

4-Бром-5-метокси-2-нітробензальдегід

Суміш 1-бром-2-метокси-4-метил-5-нітробензолу (3,7 г, 15,04 ммоль) і DMF-DMA (5,41 г, 45,12 ммоль) в DMF (40 мл) перемішували при 140 °C протягом 16 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і концентрували її in vacuo. Залишок розчиняли в DMF (40 мл) і додавали в розчин NaIO₄ (19,22 г, 90,24 ммоль) в DMF (120 мл) і H₂O (30 мл) при 0 °C. Одержану у результаті суміш перемішували при 30 °C протягом 16 год., гасили за допомогою H₂O, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo, залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ацетат/петролейний етер = 1:20) з одержанням продукту у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (1,52 г, 38,9% вихід).

4-Бром-5-метокси-2-нітробензойна кислота

Суміш 4-бром-5-метокси-2-нітробензойної кислоти (1,52 г, 5,84 ммоль) і KMnO₄ (5,53 г, 35,04 ммоль) в CH₃CN (40 мл) перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 год.

Забезпечували охолодження суміші до КТ, її гасили за допомогою H_2O , доводили pH до 3-4 за допомогою 1 н. HCl , а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo з одержанням продукту у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (1,24 г, 77,4% вихід).

5 Метил-4-бром-5-метокси-2-нітробензоат

Суміш 4-бром-5-метокси-2-нітробензойної кислоти (1,24 г, 4,52 ммоль) і SOCl_2 (5 мл) в CH_3OH (10 мл) перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 год., Потім розчинник видаляли і залишок розчиняли в H_2O , екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували з одержанням продукту у вигляді

10 твердої речовини брудно-білого кольору (1,3 г, 99% вихід).

Метил-2-аміно-4-бром-5-метоксибензоат

Суміш метил-4-бром-5-метокси-2-нітробензоату (1,3 г, 4,48 ммоль) і Fe (1,25 г, 22,4 ммоль) в оцтовій кислоті (10 мл) і H_2O (10 мл) перемішували зі зворотним холодильником протягом 16 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і гасили її насиченим водним розчином NaHCO_3 .

15 Суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 і сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (етилацетат/петролейний етер = 1:4) з одержанням необхідного продукту (1,1 г, 94% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

20 7-Бром-6-метоксихіназолін-4(1H)-он

Продукт одержували з метил-2-аміно-4-бром-5-метоксибензоату за 6 стадій з наступною процедурою, описаною в прикладі 2. ESI-MS маса/заряд: 393,8 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

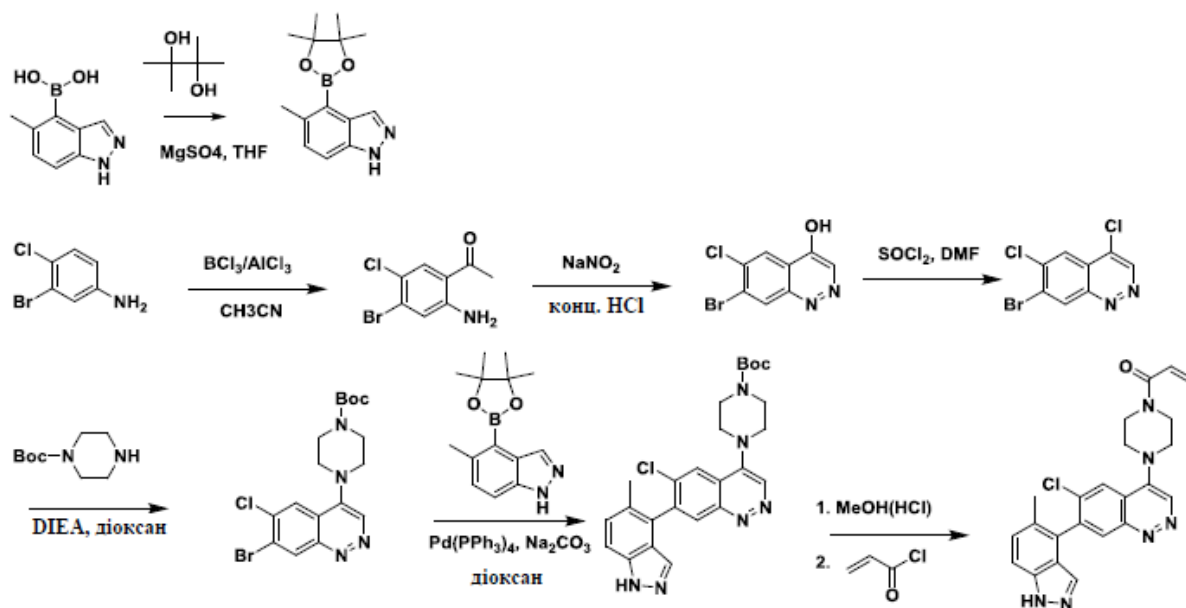
1-(4-(7-(2-Фторфеніл)-6-гідроксихіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

25 BBr_3 (127 мг, 0,51 ммоль) додавали в розчин 1-(4-(7-(2-фторфеніл)-6-метоксихіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ону (20 мг, 0,051 ммоль) у дихлорметані (5 мл) при -78°C і перемішували при 40°C протягом 1 год. Потім його охолоджували до -78°C , гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 , екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 і сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням

30 необхідного продукту (7 мг, 36% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,44 (bs, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51-7,46 (m, 3H), 7,33-7,29 (m, 1H), 6,87 (dd, $J = 10,4, 16,4$ Гц, 1H), 6,18 (dd, $J = 2,0, 16,4$ Гц, 1H) 5,75 (dd, $J = 2,4, 10,4$ Гц, 1H), 3,82-3,68 (m, 8H). ESI-MS маса/заряд: 379,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Приклад 29

35 Синтез 1-(4-(6-хлор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)цинолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ону



Приклад 29 являє собою ілюстративне одержання відповідно до загального способу синтезу N.

40 5-Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол

До розчину 5-метил-1H-індазол-4-іл-4-боронової кислоти (300 мг, 1,7 ммоль) в THF (20 мл) додавали пінаколь (249 мг, 2,1 ммоль) і $MgSO_4$ (614 мг, 5,1 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при 45 °C протягом 3 год. Суміш фільтрували і прополіскували сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo* з одержанням необхідного продукту (330 мг, 75% вихід).

1-(2-Аміно-4-бром-5-хлорфеніл)етанон

До перемішаного розчину BCl_3 (51 мл, 51 ммоль) у толуолі при 0 °C краплями додавали 3-бром-4-хлорбензоламін (10 г, 48,4 ммоль) в CH_3CN (90 мл) протягом 20 хв. До цієї суспензії трьома порціями додавали $AlCl_3$ (7,1 г, 53,2 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 16 год. Суміш охолоджували до 0 °C, додавали HCl (4N, 100 мл) і одержану у результаті суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і екстрагували її етилацетатом. Органічний шар промивали 2 н. HCl і сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 4:1) з одержанням необхідного продукту (1,6 г, 11% вихід).

7-Бром-6-хлорцинолін-4(1H)-он

До суміші концентрованого HCl (20 мл) і 1-(2-аміно-4-бром-5-хлорфеніл)етанону (1,6 г, 6,44 ммоль) при 0 °C повільно додавали нітрит натрію (466 мг, 6,76 ммоль) у воді (1 мл) (протягом 30 хв.). Суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв., а потім перемішували при 60 °C протягом 2 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і виливали її в воду. Тверду речовину збирали фільтруванням з одержанням необхідного продукту (1,4 г, 84% вихід).

7-Бром-4,6-дихлорцинолін

Додавали тіонілхлорид (10 мл) і DMF (3 краплі) до 7-бром-6-хлорцинолін-4(1H)-ону (1,4 г, 5,4 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 год. Суміш концентрували *in vacuo* з одержанням неочищеного продукту (1,5 г), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Трет-бутил-4-(7-бром-6-хлорцинолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

Суміш 7-бром-4,6-дихлорциноліну (1,5 г, 5,4 ммоль), трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату (1,51 г, 8,1 ммоль), DIEA (2,1 г, 16,2 ммоль) і 1,4-діоксану (20 мл) перемішували зі зворотним холодильником протягом 16 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ, її виливали в льодяну воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 1:1) з одержанням необхідного продукту (1,8 г, 78% вихід). ESI-MS маса/заряд: 429,05 $[M+H]^+$.

Трет-бутил-4-(6-хлор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)цинолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

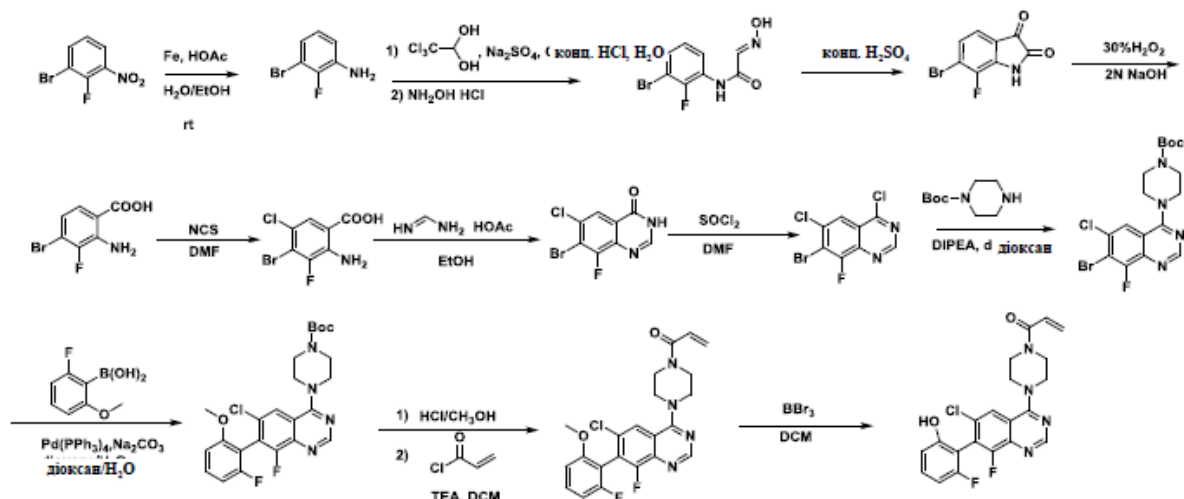
До розчину трет-бутил-4-(7-бром-6-хлорцинолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (138 мг, 0,32 ммоль) і 5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазолу (250 мг, 0,97 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) і воді (2 мл) додавали $Pd(PPh_3)_4$ (37 мг, 0,0325 ммоль) і Na_2CO_3 (136 мг, 1,28 ммоль). Суміш перемішували при 100 °C протягом 16 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол = 20:1) з одержанням необхідного продукту (140 мг, 91% вихід).

1-(4-(6-Хлор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)цинолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

Суміш 4-(6-хлор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)цинолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (140 мг, 0,29 ммоль) в HCl/MeOH (20 мл, 2,8N) перемішували протягом 1 год. Суміш концентрували *in vacuo* і залишок розчиняли в DCM (5 мл) і Et_3N (88 мг, 0,87 ммоль). Суміш охолоджували до –60 °C, повільно додавали акрилоїлхлорид (26 мг, 0,29 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 1 год. Суміш розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням необхідного продукту (12 мг, 10% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 13,18 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,34 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,90 (dd, J = 10,8, 16,4 Гц, 1H), 6,20 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 5,77 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,91-3,88 (m, 4H), 3,51 (m, 4H), 2,20 (s, 3H). ESI-MS маса/заряд: 433,1 $[M+H]^+$.

Приклад 30

Синтез 1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ону



Приклад 30 являє собою ілюстративне одержання відповідно до загального способу синтезу О.

3-Бром-2-фторбензоламін

- 5 До суміші 1-бром-2-фтор-3-нітробензолу (13,75 г, 62,76 ммоль), HOAc (26,36 г, 439 ммоль), EtOH (150 мл) і H₂O (60 мл) при кімнатній температурі порціями додавали залізний порошок (9,14 г, 163 ммоль). Одержану у результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год., а потім нейтралізували за допомогою розчину NaOH (5N). Потім суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над
- 10 Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 10:1) з одержанням необхідного продукту (7,77 г, 65% вихід) у вигляді масла коричневого кольору.

N-(3-Бром-2-фторфеніл)-2-(гідроксііміно)ацетамід

- 15 Суміш 2,2,2-трихлоретан-1,1-діола (8,09 г, 49,33 ммоль) і Na₂SO₄ (53 г, 370 моль) розчиняли у воді і нагрівали до 35 °C. Додавали 3-бром-2-фторбензоламін (7,77 г, 41,11 ммоль) у воді з наступним додаванням 35% водного розчину HCl (4,6 мл) і гідроксиламіну гідрохлориду (9,08 г, 131,6 ммоль). Одержану у результаті суміш перемішували при 90 °C протягом 16 год. з утворенням осаду жовтого кольору. Суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали фільтруванням, прополіскували водою і висушували у повітрі з одержанням
- 20 необхідного продукту (6,5 г, 61% вихід).

6-Бром-7-фторіндолін-2,3-діон

- 25 До концентрованої сірчаної кислоти (20 мл) додавали N-(3-бром-2-фторфеніл)-2-(гідроксііміно)ацетамід (1,82 г, 7,03 ммоль) при 60 °C. Температуру підвищували до 90 °C і підтримували протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали у лід. Осад жовтого кольору збирали фільтруванням і висушували з одержанням необхідного продукту (1,41 г, 82% вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,75 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 5,7, 7,9 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Гц, 1H).

2-Аміно-4-бром-3-фторбензойна кислота

- 30 До розчину 6-бром-7-фторіндолін-2,3-діону (1,41 г, 5,80 ммоль) в 2 н. NaOH (15 мл) додавали розчин H₂O₂ (30%, 3 мл) при 0 °C і одержану у результаті суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 16 год. суміш виливали в льодяну воду і розчин підкислювали конц. розчином HCl. Осад збирали фільтруванням і висушували у повітрі з одержанням необхідного продукту (1,2 г, 89% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.

2-Аміно-4-бром-5-хлор-3-фторбензойна кислота

- 35 До розчину 2-аміно-4-бром-3-фторбензойної кислоти (234 мг, 1,00 ммоль) в DMF (10 мл) додавали NCS (134 мг, 1 ммоль) при кімнатній температурі і одержану у результаті суміш перемішували при 70 °C протягом 16 год. Суміш виливали в льодяну воду. Осад збирали фільтруванням, прополіскували водою і висушували з одержанням необхідного продукту (209 мг, 78% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ESI-MS маса/заряд: 269,8 [M + H]⁺.
- 40

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

До розчину 2-аміно-4-бром-5-хлор-3-фторбензойної кислоти (1,07 г, 3,98 ммоль) в EtOH (15 мл) додавали формамідину ацетат (4,92 г, 47,76 ммоль) при кімнатній температурі і одержану у результаті суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 16 год. Забезпечували

охолодження суміші до кімнатної температури, а потім її концентрували *in vacuo*. Залишок розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол = от 100:1 до 50:1) з одержанням
 5 необхідного продукту (600 мг, 55% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ESI-MS маса/заряд: 278,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

7-Бром-4,6-дихлор-8-фторхіназолін

Суміш 7-бром-6-хлор-8-фторхіназолін-4(3H)-ону (600 мг, 2,16 ммоль), SOCl_2 (30 мл) і DMF (3 краплі) перемішували зі зворотним холодильником протягом 16 год. Забезпечували
 10 охолодження суміші до кімнатної температури, а потім її концентрували *in vacuo* з одержанням неочищеного продукту (639 мг), який використовували безпосередньо на наступній стадії.

Трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

До розчину 7-бром-4,6-дихлор-8-фторхіназоліну (639 мг, 2,16 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) додавали трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат (1,21 г, 6,48 ммоль) і DIPEA (1,39 г, 1,8 ммоль)
 15 при кімнатній температурі. Одержану у результаті суміш перемішували при 50 °C протягом 3 год. Забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури і концентрували її *in vacuo*. Залишок розділяли між етилацетатом і насиченим розчином NaHCO_3 . Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол = 100:1) з
 20 одержанням необхідного продукту (950 мг, 98% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ESI-MS маса/заряд: 446,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Трет-бутил-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

Суміш трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (45 мг, 0,1 ммоль), 2-фтор-6-метоксифенілборонової кислоти (85 мг, 0,5 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6 мг, 0,05 ммоль) і Na_2CO_3 (53 мг, 0,5 ммоль) в 1,4-діоксані/ H_2O (8 мл/2 мл) перемішували при 85 °C в атмосфері аргону протягом 16 год. Забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури і концентрували її *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол = 100:1) з одержанням необхідного продукту
 25 (46 мг, 92% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ESI-MS маса/заряд: 491,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

1-(4-(6-Хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

Суміш трет-бутил-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (136 мг, 0,277 ммоль) і HCl в MeOH (6 мл, 2,8N) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш концентрували *in vacuo* з одержанням неочищеного продукту
 35 (118 мг) у вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку використовували безпосередньо на наступній стадії.

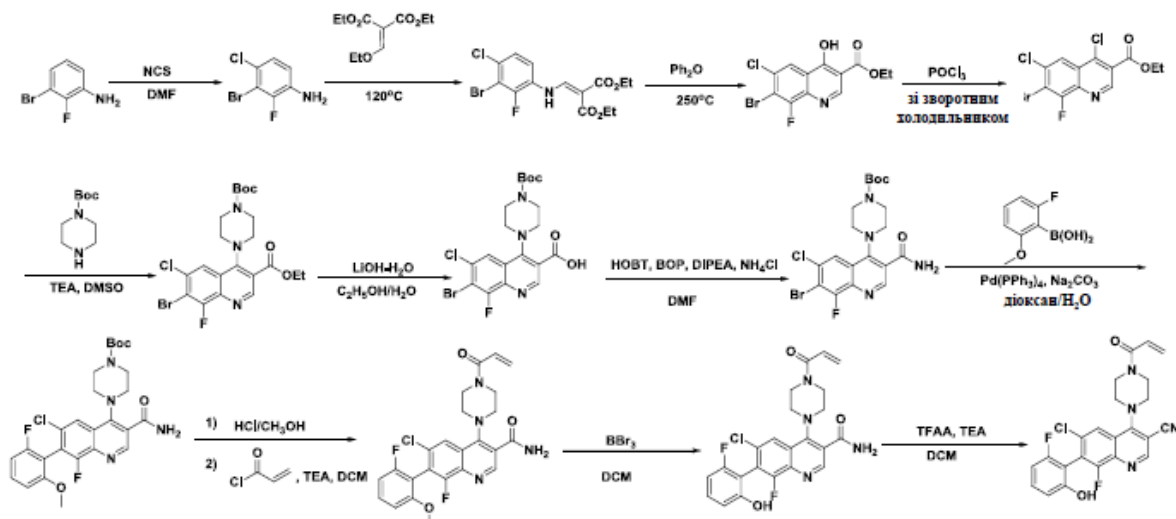
Акрилоїлхлорид (30 мг, 0,33 ммоль) додавали до суміші одержаного вище неочищеного 6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифеніл)-4-(піперазин-1-іл)хіназоліну (118 мг, 0,277 ммоль) в Et_3N (140 мг, 1,38 ммоль) і дихлорметані (15 мл) при 0 °C. Одержану у результаті суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год. Суміш гасили насиченим розчином NaHCO_3 , а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином NaHCO_3 і сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол = 80:1) з
 45 одержанням необхідного продукту (61 мг, 49% вихід) у вигляді твердої речовини.

1-(4-(6-Хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

До розчину 1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ону (61 мг, 0,137 ммоль) у дихлорметані (10 мл) при -78 °C в атмосфері азоту додавали BBr_3 (343 мг, 1,37 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Суміш гасили насиченим розчином NaHCO_3 при -30 °C, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC з одержанням необхідного продукту (45 мг, 76% вихід) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,30 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 6,80-6,87 (m, 3H),
 50 6,16-6,20 (m, 1H), 5,73-5,76 (m, 1H), 3,77-3,93 (m, 8H). ESI-MS маса/заряд: 431,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Приклад 31

Синтез 4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)хінолін-3-карбонітрилу



Приклад 31 являє собою ілюстративне одержання відповідно до загального способу синтезу Р.

3-Бром-4-хлор-2-фторбензоламін

До розчину 3-бром-2-фторбензоламіну (1,9 г, 10 ммоль) в DMF (10 мл) при кімнатній температурі додавали NCS (1,4 г, 10,5 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Суміш виливали в льодяну воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 30:1) з одержанням необхідного продукту (1,15 г, 51% вихід) у вигляді твердої речовини. ESI-MS маса/заряд: 225,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Діетил-2-((3-бром-4-хлор-2-фторфеніламіно)метилен)малонат

Суміш 3-бром-4-хлор-2-фторбензоламіну (2,3 г, 10,2 ммоль) і діетил-2-(етоксиметилен)малонату (2,42 г, 11,22 ммоль) перемішували при 120 °C протягом 3 год. Забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури, а потім додавали петролейний етер. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Осад збирали фільтруванням і висушували з одержанням необхідного продукту (2,76 г, 68,7% вихід) у вигляді твердої речовини. ESI-MS маса/заряд: 395,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Етил-7-бром-6-хлор-8-фтор-4-гідроксифенілін-3-карбоксилат

Діетил-2-((3-бром-4-хлор-2-фторфеніламіно)метилен)малонат (2,76 г, 6,99 ммоль) суспендували в Ph_2O (20 мл). Суміш перемішували при 250 °C протягом 2 год. Забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури, а потім додавали 100 мл петролейного етеру. Тверду речовину білого кольору збирали фільтруванням і прополіскували петролейним етером (100 мл) з одержанням необхідного продукту (1,85 г, 76% вихід) у вигляді твердої речовини. ESI-MS маса/заряд: 349,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Етил-7-бром-4,6-дихлор-8-фторхінолін-3-карбоксилат

Суміш етил-7-бром-6-хлор-8-фтор-4-гідроксифенілін-3-карбоксилату (1,85 г, 5,31 ммоль) і POCl_3 (10 мл) перемішували зі зворотним холодильником протягом 4 год. Забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури і концентрували її *in vacuo* з одержанням неочищеного продукту (1,41 г).

Етил-4-(4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл)-7-бром-6-хлор-8-фторхінолін-3-карбоксилат

Суміш етил-7-бром-4,6-дихлор-8-фторхінолін-3-карбоксилату (1,41 г, 3,84 ммоль), трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату (1,43 г, 7,68 ммоль), Et_3N (1,55 г, 15,36 ммоль) і DMSO (20 мл) перемішували при 80 °C в атмосфері аргону протягом 2 год. Забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури і виливали її в льодяну воду. Суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 3:1) з одержанням необхідного продукту (1,96 г, 98% вихід) у вигляді твердої речовини. ESI-MS маса/заряд: 518,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

4-(4-(Трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл)-7-бром-6-хлор-8-фторхінолін-3-карбонова кислота

До розчину етил-4-(4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл)-7-бром-6-хлор-8-фторхінолін-3-карбоксилату (517 мг, 1 ммоль) в $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (16 мл/8 мл) додавали $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (126 мг, 3 ммоль).

Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. і виливали в льодяну воду. Суміш підкислювали за допомогою 1 н. розчину HCl і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo з одержанням необхідного продукту (489 мг, 100% вихід) у вигляді твердої речовини. ESI-MS маса/заряд: 489,1 [M + H]⁺.

Трет-бутил-4-(7-бром-3-карбамоїл-6-хлор-8-фторхінолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

До суміші 4-(4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл)-7-бром-6-хлор-8-фторхінолін-3-карбонової кислоти (290 мг, 0,59 ммоль), HOBt (121 мг, 0,89 ммоль), NH₄Cl (63 мг, 1,18 ммоль), DIPEA (306 мг, 2,37 ммоль) в DMF (16 мл) при кімнатній температурі додавали BOP (393 мг, 0,89 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Суміш виливали в льодяну воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол = 15:1) з одержанням необхідного продукту (160 мг, 55% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ESI-MS маса/заряд: 533,2 [M + H]⁺.

Трет-бутил-4-(3-карбамоїл-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксибеніл)хінолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

Суміш трет-бутил-4-(7-бром-3-карбамоїл-6-хлор-8-фторхінолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (100 мг, 0,21 ммоль), 2-фтор-6-метоксибенілборонової кислоти (174 мг, 1,025 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (12 мг, 0,01 ммоль) і Na₂CO₃ (109 мг, 1,02 ммоль) в 1,4-діоксані/H₂O (12 мл/3 мл) перемішували при 100 °C в атмосфері аргону протягом 16 год. Забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури і концентрували її in vacuo. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC з одержанням необхідного продукту (71 мг, 65% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.

4-(4-Акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксибеніл)хінолін-3-карбоксамід

Суміш трет-бутил-4-(3-карбамоїл-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксибеніл)хінолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (71 мг, 0,13 ммоль) і HCl в MeOH (8 мл, 2,8N) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш концентрували in vacuo з одержанням неочищеного 6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксибеніл)-4-(піперазин-1-іл)хінолін-3-карбоксаміду гідрохлориду.

Одержану вище неочищену сполуку розчиняли в Et₃N (40 мг, 0,40 ммоль) і дихлорметані (15 мл) і охолоджували до 0 °C, до суміші додавали акрилоїлхлорид (14 мг, 0,16 ммоль). Одержану у результаті суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NaHCO₃, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином NaHCO₃ і сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC з одержанням необхідного продукту (62 мг, 95% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ESI-MS маса/заряд: 487,2 [M + H]⁺.

4-(4-Акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гідроксибеніл)хінолін-3-карбоксамід

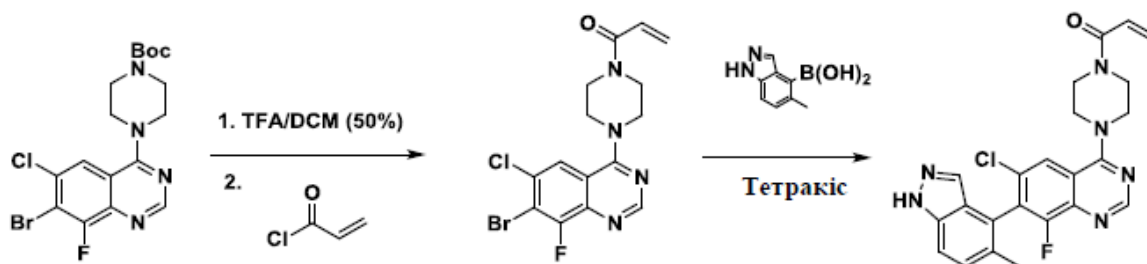
До розчину 4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксибеніл)хінолін-3-карбоксаміду (62 мг, 0,13 ммоль) у дихлорметані (10 мл) при -78 °C в атмосфері азоту додавали BBr₃ (317 мг, 1,27 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш гасили насиченим NaHCO₃ при -30 °C, і водний розчин екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo з одержанням необхідного продукту у вигляді твердої речовини жовтого кольору (60 мг, 100% вихід).

4-(4-Акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гідроксибеніл)хінолін-3-карбонітрил

У суміш 4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гідроксибеніл)хінолін-3-карбоксаміду, TEA (64 мг, 0,635 ммоль) у дихлорметані (10 мл) при 0 °C додавали TFAA (80 мг, 0,38 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год., а потім виливали в насичений розчин NaHCO₃. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC з одержанням необхідного продукту (15 мг, 26% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 10,33 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,08 (d, J = 0,4, 1H), 7,35-7,41 (m, 1H), 6,81-6,94 (m, 3H), 6,17-6,22 (m, 1H), 5,74-5,77 (m, 1H), 3,85-3,89 (m, 4H), 3,73 (m, 4H). ESI-MS маса/заряд: 455,2 [M + H]⁺.

Приклад 32

Синтез 1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ону



Приклад 32 являє собою ілюстративне одержання відповідно до загального способу синтезу Q.

1-(4-(7-Бром-6-хлор-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

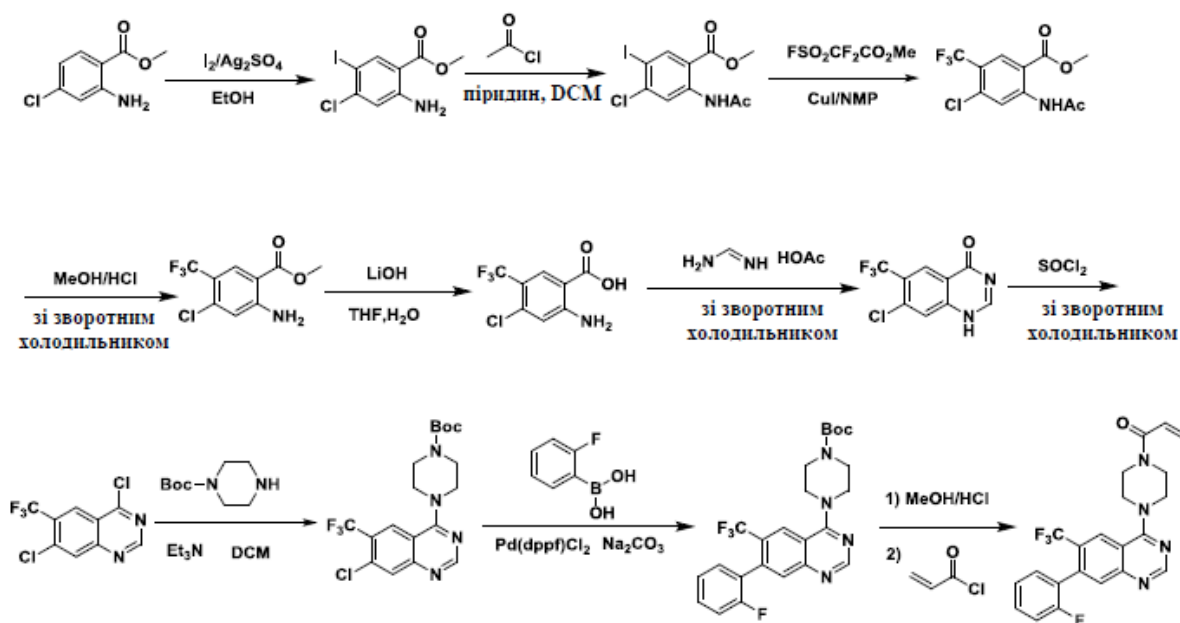
Трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат (300 мг, 0,67 ммоль) розчиняли в TFA і DCM (50% TFA, 5 мл) і одержану у результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Суміш концентрували in vacuo. Залишок розчиняли в DCM і промивали насич. розчином NaHCO_3 . Органічний шар сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок розчиняли в DCM при 0°C , додавали $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (262 мг, 2 ммоль) з наступним додаванням акрилоїлхлориду (122 мг, 1,35 ммоль). Суміш перемішували при 0°C протягом 30 хв. Суміш концентрували in vacuo і залишок очищали за допомогою Isolera One ($\text{MeOH}/\text{DCM} = 0-3\%$) з одержанням необхідного продукту (250 мг, 93% вихід).

1-(4-(6-Хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

Суміш 1-(4-(7-бром-6-хлор-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ону (30 мг, 0,075 ммоль), (5-метил-1H-індазол-4-іл)боронової кислоти (20 мг, 0,113 ммоль) і тетракісу (43 мг, 0,038 ммоль) у допоміжному розчиннику, 1,4-діоксані (3 мл) і 1 M Na_2CO_3 (0,5 мл), нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 15 хв. Суміш розділяли між DCM і водою. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою Isolera One ($\text{MeOH}/\text{DCM} = 0-10\%$) з подальшим здійсненням препаративної TLC ($\text{MeOH}/\text{DCM} = 10\%$) з одержанням необхідного продукту (9 мг, 26,6% вихід). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 8,86 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,62 (dd, J = 10,5, 17 Гц, 1H), 6,40 (dd, J = 1,5, 17 Гц, 1H), 5,80 (dd, J = 1,5, 10,5 Гц, 1H), 3,78-4,02 (m, 8H), 2,25 (s, 3H). ESI-MS маса/заряд: 451,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 33

Синтез 1-(4-(7-(2-фторфеніл)-6-(трифторметил)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ону



Приклад 33 являє собою ілюстративне одержання відповідно до загального способу синтезу R.

Метил-2-аміно-4-хлор-5-йодбензоат

До суміші I₂ (6,8 г, 27,0 ммоль) і Ag₂SO₄ (8,4 г, 27,0 ммоль) в EtOH (250 мл) додавали метил-2-аміно-4-хлорбензоат (5,0 г, 27,0 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 45 хв. Тверду речовину відфільтровували і промивали дихлорметаном і фільтрат концентрували in vacuo. Залишок екстрагували дихлорметаном і промивали сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo з одержанням необхідного продукту (6,4 г, 76% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ESI-MS маса/заряд: 311,9 [M + H]⁺.

Метил-2-ацетамідо-4-хлор-5-йодбензоат

У суміш метил-2-аміно-4-хлор-5-йодбензоату (8,4 г, 0,027 моля), піридину (6,4 г, 0,081 моля) у дихлорметані (250 мл) при 0 °С додавали ацетилхлорид (2,5 г, 0,032 моля). Суміш перемішували при КТ протягом 16 год. Реакційну суміш промивали сольовим розчином. Органічний шар висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (етилацетат/петролейний етер = 1:5) з одержанням необхідного продукту (7,6 г, 80% вихід). ESI-MS маса/заряд: 353,9 [M + H]⁺.

Метил-2-аміно-4-хлор-5-(трифторметил)бензоат

До перемішаного розчину метил-2-ацетамідо-4-хлор-5-йодбензоату (2,5 г, 7,08 ммоль) і метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфоніл)ацетату (2,72 г, 14,2 ммоль) в NMP (30 мл) при КТ додавали CuI (0,4 г, 2,12 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при 80 °С протягом 16 год. Суміш гасили водою і розділяли між водою і етилацетатом. Органічний шар висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (етилацетат/петролейний етер = 1:5) з одержанням необхідного продукту (1,8 г, 90% вихід) у вигляді масла світло-жовтого кольору. ESI-MS маса/заряд: 296,4 [M+H]⁺.

Метил-2-аміно-4-хлор-5-(трифторметил)бензоат

Суміш метил-2-аміно-4-хлор-5-(трифторметил)бензоату (800 мг, 2,71 ммоль) в HCl/MeOH (2,85 моля/л, 10 мл) перемішували при 80 °С протягом 1,5 год. Реакційну суміш концентрували in vacuo з одержанням необхідного продукту, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

2-Аміно-4-хлор-5-(трифторметил)бензойна кислота

До суміші метил-2-аміно-4-хлор-5-(трифторметил)бензоату (600 мг, 2,55 ммоль) в THF (10 мл) і воді (2,5 мл) при КТ додавали LiOH·H₂O (408 мг, 10,21 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при 80 °С протягом 3 год. Суміш розводили за допомогою H₂O, підкислювали за допомогою HCl для доведення рН до 4, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo з одержанням необхідного продукту (500 мг, 82% вихід) у вигляді твердої речовини.

7-Хлор-6-(трифторметил)хіназолін-4-ол

Суміш 2-аміно-4-хлор-5-(трифторметил)бензойної кислоти (500 мг, 2,09 ммоль) і формамідину ацетату (430 мг, 4,18 ммоль) в 2-етоксіетанолі (15 мл) перемішували зі зворотним холодильником протягом 16 год. Суміш концентрували in vacuo і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням необхідного продукту (500 мг, 96% вихід), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ESI-MS маса/заряд: 249,3 [M+H]⁺.

4,7-Дихлор-6-(трифторметил)хіназолін

До суспензії 7-хлор-6-(трифторметил)хіназолін-4-олу (500 мг, 0,016 моль) в SOCl₂ (20 мл) додавали DMF (одна крапля) і одержану у результаті суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 3 год. Суміш концентрували in vacuo з одержанням неочищеного продукту, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Трет-бутил-4-(7-хлор-6-(трифторметил)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

До розчину 4,7-дихлор-6-(трифторметил)хіназоліну (500 мг, 1,88 ммоль) і Et₃N (3,33 г, 33 ммоль) у дихлорметані (20 мл) при КТ додавали трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат (3,07 г, 16,5 ммоль). Одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 16 год. Суміш промивали насиченим розчином NH₄Cl і сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (50% етилацетат/петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (650 мг, 83% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ESI-MS маса/заряд: 417,0 [M+H]⁺.

Трет-бутил-4-(6-(трифторметил)-7-(2-фторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

Суміш 4-(7-хлор-6-(трифторметил)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (200 мг, 0,48 ммоль), 2-фторфенілборонової кислоти (132,6 мг, 0,96 ммоль), PdCl₂(dppf) (35 мг, 0,048 ммоль), Na₂CO₃ (254 мг, 2,4 ммоль) у діоксані (20 мл) і воді (2 мл) перемішували при 100 °С в атмосфері

аргону протягом 16 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і концентрували її in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (50% етилацетат/петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (100 мг, 44% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.

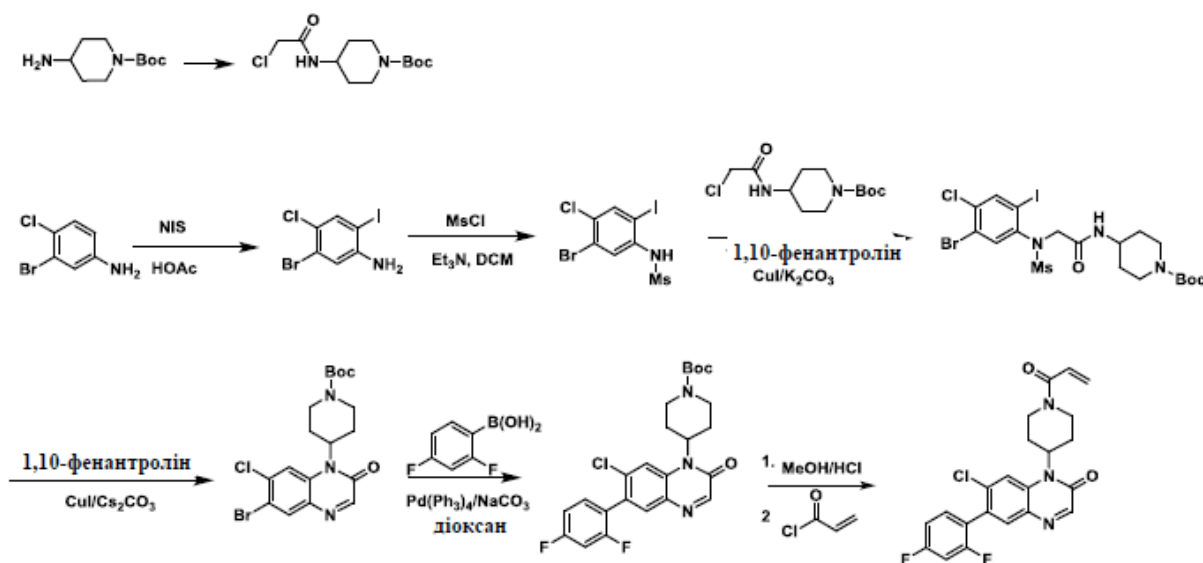
5 1-(4-(6-(Трифторметил)-7-(2-фторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

Вказану в заголовку сполуку одержували з трет-бутил-4-(6-(трифторметил)-7-(2-фторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату відповідно до процедури, описаної на стадіях 5 і 6 у прикладі 1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,74 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,87-6,80 (dd, $J = 11,0, 16,4$ Гц, 1H), 6,21 (dd, $J = 2,4, 16,8$ Гц, 1H), 5,77 (dd, $J = 2,1, 10,0$ Гц, 1H), 4,06-4,00 (m, 4H), 3,05-3,77 (m, 4H). ESI-MS маса/заряд: 431,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 34

Синтез 1-(1-(акрилоїлпіперидин-4-іл)-7-хлор-6-(2,4-дифторфеніл)хіноксалін-2(1H)-ону діоксан

15



Приклад 34 являє собою ілюстративне одержання відповідно до загального способу синтезу S.

Трет-бутил-4-(2-хлорацетамідо)піперидин-1-карбоксилат

20 До суміші трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату (5 г, 25 ммоль), Et_3N (4,5 мл, 32,3 ммоль) у дихлорметані (50 мл) при 0 °C краплями додавали 2-хлорацетилхлорид (3,4 г, 30 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до КТ і її перемішування продовжували до завершення перетворення. Реакційну суміш промивали водним розчином NaHCO_3 і сольовим розчином. Органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (20-50% етилацетат/петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (4 г, 57,8% вихід).

5-Бром-4-хлор-2-йодбензоламін

30 У суміш 3-бром-4-хлорбензоламіну (15 г, 72,6 ммоль) в HOAc (100 мл) додавали NIS (19,6 г, 87,1 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 6 год. Суміш гасили водою і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (5% петролейний етер/етилацетат) з одержанням необхідного продукту (5,2 г, 21,6% вихід).

N-(5-Бром-4-хлор-2-йодфеніл)метансульфонамід

35 Суміш 5-бром-4-хлор-2-йодбензоламіну (5,2 г, 15,6 ммоль), Et_3N (4,7 г, 46,8 ммоль) у дихлорметані (60 мл) при 0 °C краплями додавали метансульфонілхлорид (2,2 г, 18,8 ммоль). Одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 10 год. Суміш гасили водою і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (10% петролейний етер/етилацетат) з одержанням необхідного продукту (5 г, 78,1% вихід).

40

Трет-бутил-4-(2-(N-(5-бром-4-хлор-2-йодфеніл)метилсульфонамідо)ацетамідо)піперидин-1-карбоксилат

Суміш 5-бром-4-хлор-2-йод-N-метансульфонілбензоламіну (1,6 г, 3,9 ммоль), трет-бутил-4-(2-хлорацетамідо)піперидин-1-карбоксилату (1,08 г, 3,9 ммоль), CuI (74 мг, 0,39 ммоль), 1,10-фенантроліну (141 мг, 0,78 ммоль), K₂CO₃ (1,1 г, 7,58 ммоль) у діоксані (20 мл) перемішували зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 12 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ, її гасили водою, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (30% петролейний етер/етилацетат) з одержанням необхідного продукту (1,5 г, 59% вихід).

Трет-бутил-4-(6-бром-7-хлор-2-оксохіноксалін-1(2H)-іл)піперидин-1-карбоксилат

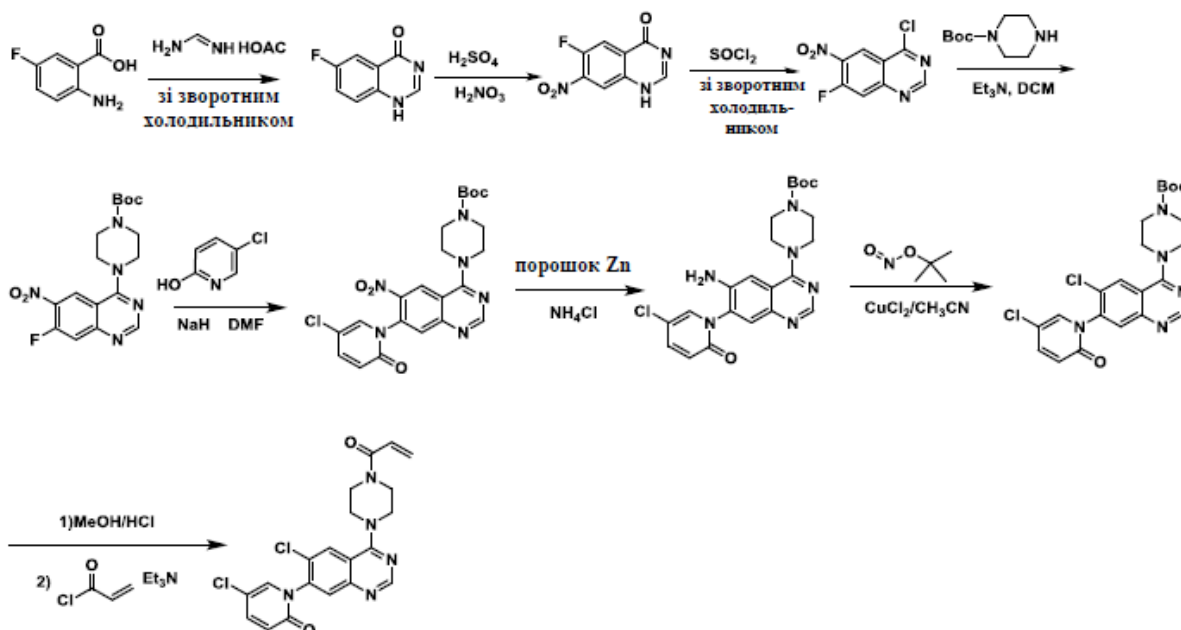
Суміш трет-бутил-4-(2-(N-(5-бром-4-хлор-2-йодфеніл)метилсульфонамідо)ацетамідо)піперидин-1-карбоксилату (1,5 г, 2,31 ммоль), CuI (44 мг, 0,231 ммоль), 1,10-фенантроліну (83 мг, 0,462 ммоль), Cs₂CO₃ (1,9 г, 5,78 ммоль) в діоксані (10 мл) перемішували зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 12 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ, її гасили водою і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (30% петролейний етер/етилацетат) з одержанням необхідного продукту (55 мг, 5,4% вихід).

1-(1-Акрилоїлпіперидин-4-іл)-7-хлор-6-(2,4-дифторфеніл)хіноксалін-2(1H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували з трет-бутил-4-(6-бром-7-хлор-2-оксохіноксалін-1(2H)-іл)піперидин-1-карбоксилату за три стадії з наступною процедурою, описаною в прикладі 2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,24 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 2H), 6,71-6,64 (m, 1H), 6,38 (dd, J = 2, 16,8 Гц, 1H), 5,74 (dd, J = 2,0, 10,8 Гц, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,84 (m, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,66 (m, 1H) ESI-MS маса/заряд: 430,3 [M+1]⁺.

Приклад 35

Синтез 1-(4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)-5-хлорпіридин-2(1H)-ону



Приклад 35 являє собою ілюстративне одержання відповідно до загального способу синтезу Т.

6-Фторхіназолін-4(1H)-он

Суміш 2-аміно-5-фторбензойної кислоти (8,0 г, 51,6 ммоль) і формамідину ацетату (10,6 г, 103 ммоль) в EtOH (150 мл) перемішували зі зворотним холодильником протягом 16 год. Суміш концентрували in vacuo і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo з одержанням необхідного продукту (7,8 г, 92% вихід), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

6-Фтор-7-нітрохіназолін-4(1H)-он

6-Фторхіназолін-4(1H)-он (4,3 г, 26,2 ммоль) додавали до суміші концентрованої H_2SO_4 (10 мл) і димлячої HNO_3 (5 мл) при 0 °С. Одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 1 год., а потім перемішували при 110 °С протягом 2 год. Суміш охолоджували до КТ і виливали в льодяну воду. Осад збирали фільтруванням і висушували з одержанням необхідного продукту (2,3 г, 42,6% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ESI-MS маса/заряд: 210,3 $[M+H]^+$.

4-Хлор-7-фтор-6-нітрохіназолін

Суспензію 6-фтор-7-нітрохіназолін-4(1H)-ону (2,3 г, 0,011 моля) в $SOCl_2$ (10 мл) перемішували зі зворотним холодильником протягом 3 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і концентрували її *in vacuo* з одержанням неочищеного продукту (2,5 г), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Трет-бутил-4-(7-фтор-6-нітрохіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

До розчину 4-хлор-7-фтор-6-нітрохіназоліну (2,5 г, 11,0 ммоль) у дихлорметані (50 мл) і Et_3N (3,33 г, 33 ммоль) при КТ додавали трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат (3,07 г, 16,5 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 16 год. Суміш промивали насиченим розчином NH_4Cl і сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (50% етилацетат/петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (1,8 г, 44% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ESI-MS маса/заряд: 378,0 $[M+H]^+$.

Трет-бутил-4-(7-(5-хлор-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-6-нітрохіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

До розчину 5-хлорпіридин-2-олу (213 мг, 1,39 ммоль) в DMF (5 мл) при КТ додавали NaH (55,6 мг, 1,39 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували протягом 30 хв. До даної суміші додавали трет-бутил-4-(7-фтор-6-нітрохіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат (350 мг, 0,928 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при 50 °С протягом 1,5 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і розділяли її між водою і етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (5% етилацетат/петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (400 мг, 88% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ESI-MS маса/заряд: 487,2 $[M+H]^+$.

Трет-бутил-4-(6-аміно-7-(5-хлор-2-оксопіридин-1(2H)-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

Суміш 4-(7-(5-хлор-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-6-нітрохіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (400 мг, 0,818 ммоль), хлориду амонію (520 мг, 9,82 ммоль), порошку Zn (265,8 мг, 4,09 ммоль) в EtOH (20 мл) і воді (4 мл) перемішували при 70 °С протягом 2 год. Суміш концентрували *in vacuo* і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали $NaHCO_3$ і сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (30% етилацетат/петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (300 мг, 80,4% вихід) у вигляді твердої речовини. ESI-MS маса/заряд: 457,2 $[M+H]^+$.

Трет-бутил-4-(6-хлор-7-(5-хлор-2-оксопіридин-1(2H)-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

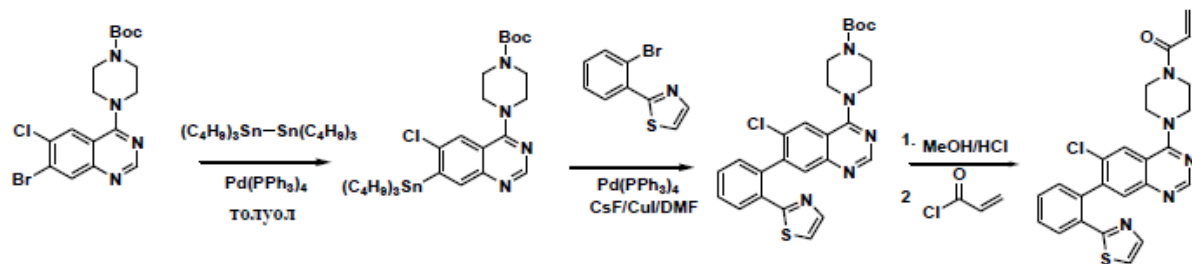
До суміші трет-бутил-нітриту (135,5 мг, 1,32 ммоль) і хлориду міді (280 мг, 1,65 ммоль) в CH_3CN (10 мл) додавали трет-бутил-4-(6-аміно-7-(5-хлор-2-оксопіридин-1(2H)-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат (300 мг, 0,658 ммоль) в CH_3CN (5 мл) і одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 2 год. Суміш розділяли між водою і етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (50% етилацетат/петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (110 мг, 38% вихід).

1-(4-(4-Акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)-5-хлорпіридин-2(1H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували з трет-бутил-4-(6-хлор-7-(5-хлор-2-оксопіридин-1(2H)-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату відповідно до процедури, описаної на стадіях 5 і 6 у прикладі 1. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ : 8,71 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,87-6,80 (dd, J = 12,0, 12,0 Гц, 1H), 6,46 (dd, J = 8,0, 1H), 6,20 (d, J = 2,6, 16,8 Гц, 1H), 5,76 (dd, J = 2,2, 10,0 Гц, 1H), 3,91-3,77 (m, 8H). ESI-MS маса/заряд: 430,4 $[M+H]^+$.

Приклад 36

Синтез 1-(4-(6-хлор-7-(2-(тіазол-2-іл)феніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ону толуол



Приклад 36 являє собою ілюстративне одержання відповідно до загального способу синтезу U.

Трет-бутил-4-(7-(трибутилстаніл)-6-хлорхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

Суміш трет-бутил-4-(7-бром-6-хлорхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (1,5 г, 3,51 ммоль), 1,1,1,2,2,2-гексабутилдистанану (2,6 г, 4,56 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (203 мг, 0,18 ммоль) у толуолі (40 мл) перемішували зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 16 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ, її гасили водою і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (40% петролейний етер/етилацетат) з одержанням необхідного продукту (542 мг, 24% вихід).

Трет-бутил-4-(6-хлор-7-(2-(тіазол-2-іл)феніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

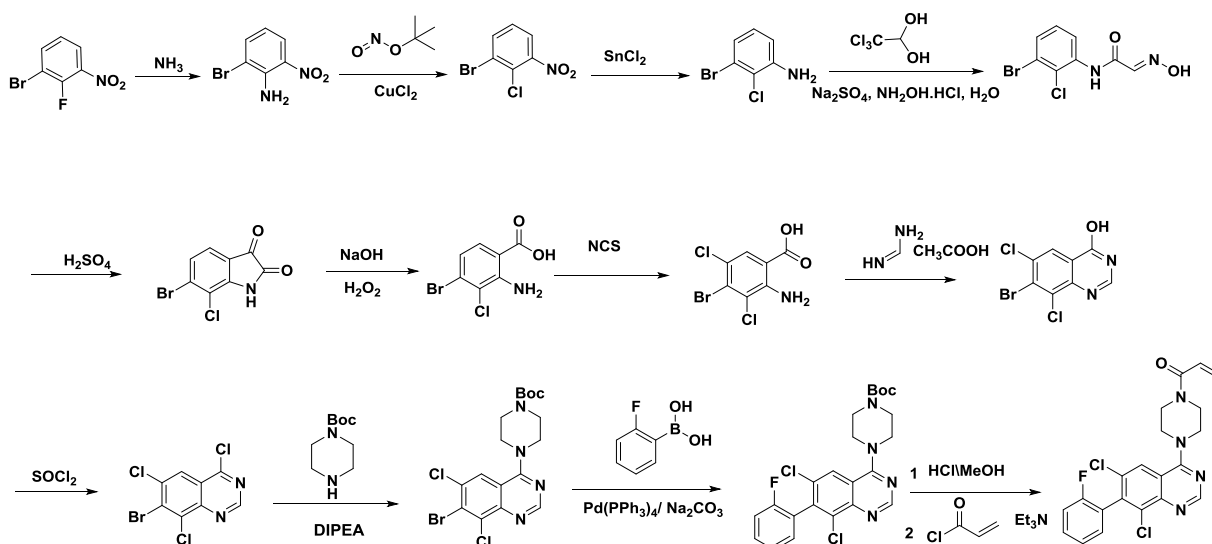
Суміш трет-бутил-4-(7-(трибутилстаніл)-6-хлорхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (150 мг, 0,24 ммоль), 2-(2-бромфеніл)тіазолу (68 мг, 0,28 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (28 мг, 0,024 ммоль), CsF (73 мг, 0,48 ммоль) і CuI (9 мг, 0,048 ммоль) в DMF (10 мл) перемішували при 80 °C в атмосфері аргону протягом 16 год. Потім забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, її гасили водою, екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол = 25:1) з одержанням необхідного продукту (38 мг, 31,1% вихід).

1-(4-(6-Хлор-7-(2-(тіазол-2-іл)феніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

Суміш 4-(6-хлор-7-(2-(тіазол-2-іл)феніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (38 мг, 0,075 ммоль) в HCl/MeOH (2,86 M, 5 мл) перемішували при КТ протягом 1 год. Суміш концентрували in vacuo з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт розчиняли у дихлорметані (5 мл) при КТ, додавали акрилоїлхлорид (8 мг, 0,090 ммоль) і Et₃N (23 мг, 0,225 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 1 год. Суміш розділяли між дихлорметаном і водою. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над MgSO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол = 20:1) з одержанням необхідного продукту (8 мг, 23% вихід, 2 стадії). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,69 (s, 1H), 8,15 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,67-7,60 (m, 3H), 7,43-7,41 (m, 1H), 6,87-6,81 (m, 1H), 6,18 (dd, J = 2,0, 16,8 Гц, 1H), 5,75 (dd, J = 2,0, 10,0 Гц, 1H), 3,92-3,78 (m, 8H). ESI-MS маса/заряд: 462,3 [M+1]⁺.

Приклад 37

Синтез 1-(4-(6,8-дихлор-7-(2-фторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ону



Приклад 37 являє собою ілюстративне одержання відповідно до загального способу синтезу V.

5 2-Бром-6-нітроанілін

Суміш 1-бром-2-фтор-3-нітробензолу (6,0 г, 27,27 ммоль) і NH_3 в CH_3OH (7 М, 20 мл) перемішували у запаяній трубці при 100°C протягом 16 год. Розчинник видаляли і залишок розчиняли в H_2O , а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/петролейний етер = 1:100) з одержанням продукту у вигляді твердої речовини жовтого кольору (5,4 г, 91,3% вихід).

1-Бром-2-хлор-3-нітробензол

Суміш 2-бром-6-нітроаніліну (3,0 г, 13,84 ммоль), трет-бутилнітриту (2,85 г, 27,68 ммоль) і CuCl_2 (3,7 г, 27,68 ммоль) в CH_3CN (60 мл) перемішували при 60°C в атмосфері аргону протягом 1 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ, її гасили за допомогою H_2O і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/петролейний етер = 1:100) з одержанням продукту у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (2,7 г, 82,7% вихід).

20 3-Бром-2-хлоранілін

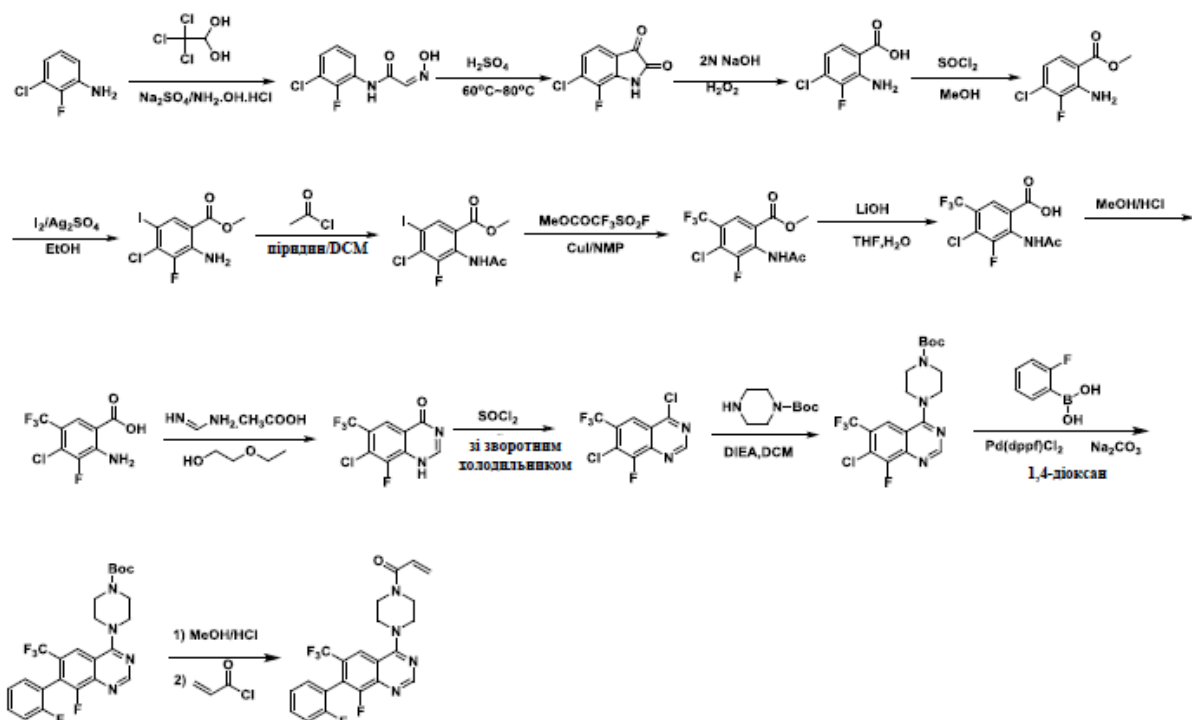
Суміш 1-бром-2-хлор-3-нітробензолу (2,7 г, 11,44 ммоль) і SnCl_2 (12,97 г, 57,20 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (60 мл) перемішували зі зворотним холодильником протягом 3 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ, її гасили за допомогою H_2O і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/петролейний етер = 1:50) з одержанням продукту у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (1,3 г, 55,2% вихід).

1-(4-(6,8-Дихлор-7-(2-фторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

Вказану в заголовку сполуку одержували з 3-бром-2-хлораніліну відповідно до процедури, описаної у прикладі 30. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,76 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 3H), 6,83 (dd, $J = 10,4, 16,8$, 1H), 6,18 (dd, $J = 2,4, 16,8$, 1H), 5,75 (dd, $J = 2,4, 10,4$, 1H), 3,93-3,76 (m, 8H). ESI-MS маса/заряд: 430,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Приклад 38

Синтез 1-(4-(8-фтор-7-(2-фторфеніл)-6-(трифторметил)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ону



Приклад 38 являє собою ілюстративне одержання відповідно до загального способу синтезу W.

2-Аміно-4-хлор-3-фторбензойна кислота

5 Вказану в заголовку сполуку одержували з 3-хлор-2-фторбензоламіну відповідно до процедури, описаної у прикладі 30.

Метил-2-аміно-4-хлор-3-фторбензоат

До розчину 2-аміно-4-хлор-3-фторбензойної кислоти (7,0 г, 35,0 ммоль) в MeOH (100 мл) при 0 °C краплями додавали тіонілхлорид (8,37 г, 70 ммоль). Суміш нагрівали і перемішували при 10 КТ протягом 30 хв., а потім перемішували зі зворотним холодильником протягом 16 год. Суміш концентрували in vacuo. Залишок екстрагували дихлорметаном і промивали сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (10% етилацетат/петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (4,0 г, 56% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.

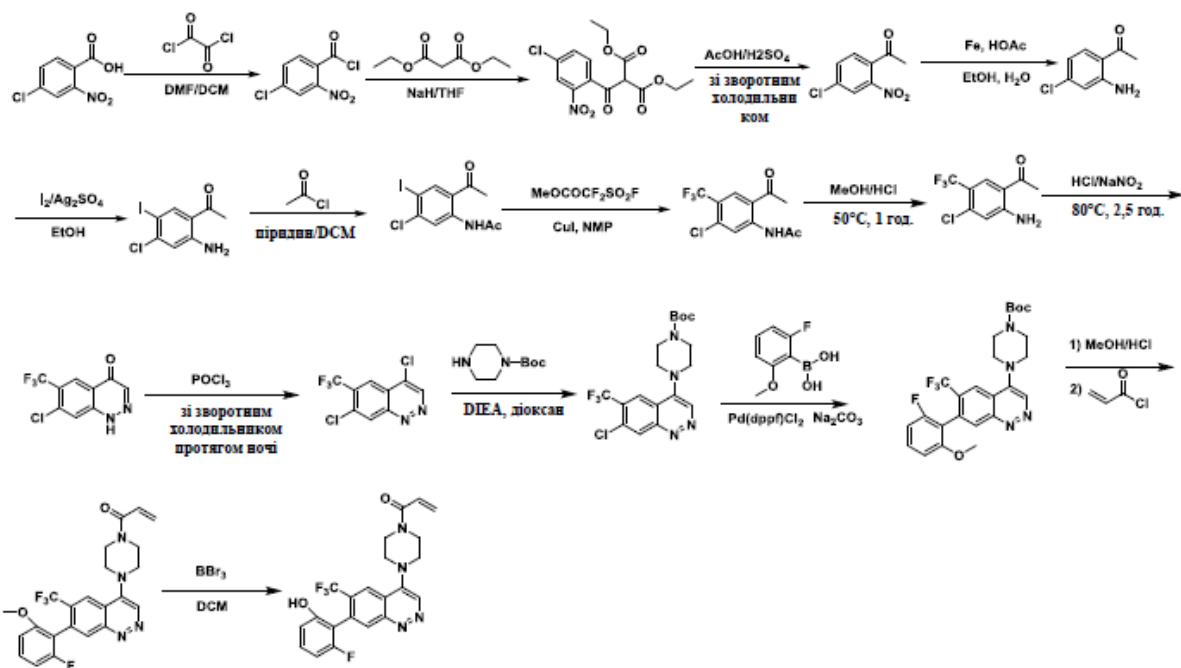
1-(4-(8-Фтор-6-(трифторметил)-7-(2-фторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

Вказану в заголовку сполуку одержували з метил-2-аміно-4-хлор-3-фторбензоату відповідно до процедури, описаної у прикладі 32. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,78 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,49-7,37 (m, 3H), 6,87-6,80 (dd, J = 11,0, 16,4 Гц, 1H), 6,21-6,16 (dd, J = 2,4, 16,8 Гц, 1H), 5,77-5,73 (dd, J = 2,1, 10,0 Гц, 1H), 4,06-4,00 (m, 4H), 3,85-3,72 (m, 4H). ESI-MS маса/заряд: 449,2 [M+H]⁺.

Приклад 39

Синтез 1-(4-(7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)-6-(трифторметил)цинолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ону

25 DIEA, діоксан



Приклад 39 являє собою ілюстративне одержання відповідно до загального способу синтезу Х.

1-(4-Хлор-2-нітрофеніл)етанон

5 До перемішаного розчину 4-хлор-2-нітробензойної кислоти (15,0 г, 75 ммоль) в THF (250 мл) при 0 °С додавали оксалілхлорид (13 мл, 150 ммоль) з наступним додаванням DMF (2 краплі). Суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хв., а потім перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 год. Суміш концентрували *in vacuo* до сухого стану з одержанням 4-хлор-2-нітробензоїлхлориду.

10 До розчину діетилмалонату (12,0 г, 75 ммоль) в THF (250 мл) порціями додавали NaH (3,6 г, 90 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 20 хв. До реакційної суміші при 0 °С краплями додавали розчин 4-хлор-2-нітробензоїлхлориду в THF (100 мл). Одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 30 хв., а потім перемішували при 80 °С протягом 2 год. Суміш гасили водою і розділяли між водою і етилацетатом. Органічний шар висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували *in vacuo*. Залишок розчиняли в AcOH (25 мл) і 20% H₂SO₄ (25 мл) і одержану у результаті суміш перемішували при 80 °С протягом 6 год. Суміш екстрагували етилацетатом, промивали сольовим розчином, водою і розчином NaHCO₃. Органічний шар висушували над Na₂SO₄ і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (етилацетат/петролейний етер = 1:5) з одержанням необхідного продукту (5,0 г, 33% вихід) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

1-(2-Аміно-4-хлорфеніл)етанон

25 Суміш метил-1-(4-хлор-2-нітрофеніл)етанону (5,0 г, 25 ммоль) і Fe (5,6 г, 100 ммоль) в CH₃COOH (50 мл) і H₂O (50 мл) перемішували зі зворотним холодильником протягом 16 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і гасили її насиченим водним розчином NaHCO₃. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ і сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (етилацетат/петролейний етер = 1:4) з одержанням необхідного продукту (3,8 г, 89% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

1-(2-Аміно-4-хлор-5-йодфеніл)етанон

35 До суміші I₂ (4,5 г, 17,7 ммоль) і Ag₂SO₄ (5,5 г, 17,7 ммоль) в EtOH (100 мл) додавали 1-(2-аміно-4-хлорфеніл)етанон (3,0 г, 17,7 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 45 хв. Тверду речовину відфільтровували і промивали дихлорметаном і фільтрат концентрували *in vacuo*. Залишок екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували *in vacuo* з одержанням необхідного продукту (2,0 г, 38% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ESI-MS маса/заряд: 295,3 [M + H]⁺.

N-(2-Ацетил-5-хлор-4-йодфеніл)ацетамід

До перемішаного розчину метил-2-аміно-4-хлор-3-фтор-5-йодбензоату (2,0 г, 6,8 ммоль) і піридину (1,6 г, 20,3 ммоль) в DCM (50 мл) при 0 °С додавали ацетилхлорид (634 мг, 8,14 ммоль). Суміш перемішували при КТ протягом 16 год. Реакційну суміш промивали сольовим розчином. Органічний шар висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (етилацетат/петролейний етер = 1:5) з одержанням необхідного продукту (1,4 г, 61% вихід). ESI-MS маса/заряд: 338,4 [M + H]⁺.

N-(2-Ацетил-5-хлор-4-(трифторметил)феніл)ацетамід

До перемішаного розчину N-(2-ацетил-5-хлор-4-йодфеніл)ацетаміду (1,4 г, 4,2 ммоль) і метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфоніл)ацетату (1,6 г, 8,3 ммоль) в NMP (20 мл) при КТ додавали CuI (235 мг, 1,24 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при 90 °С протягом 16 год. Суміш гасили водою і розділяли між водою і етилацетатом. Органічний шар висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (етилацетат/петролейний етер = 1:5) з одержанням необхідного продукту (1,0 г, 87% вихід) у вигляді масла. ESI-MS маса/заряд: 280,1 [M+H]⁺.

1-(2-Аміно-4-хлор-5-(трифторметил)феніл)етанон

Суміш 2-ацетамідо-4-хлор-3-фтор-5-(трифторметил)бензойної кислоти (1,0 г, 3,58 ммоль) в HCl/MeOH (2,85 М, 10 мл) перемішували при 60 °С протягом 1,5 год. Реакційну суміш концентрували in vacuo з одержанням необхідного продукту (900 мг), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

7-Хлор-6-(трифторметил)цинолін-4(1H)-он

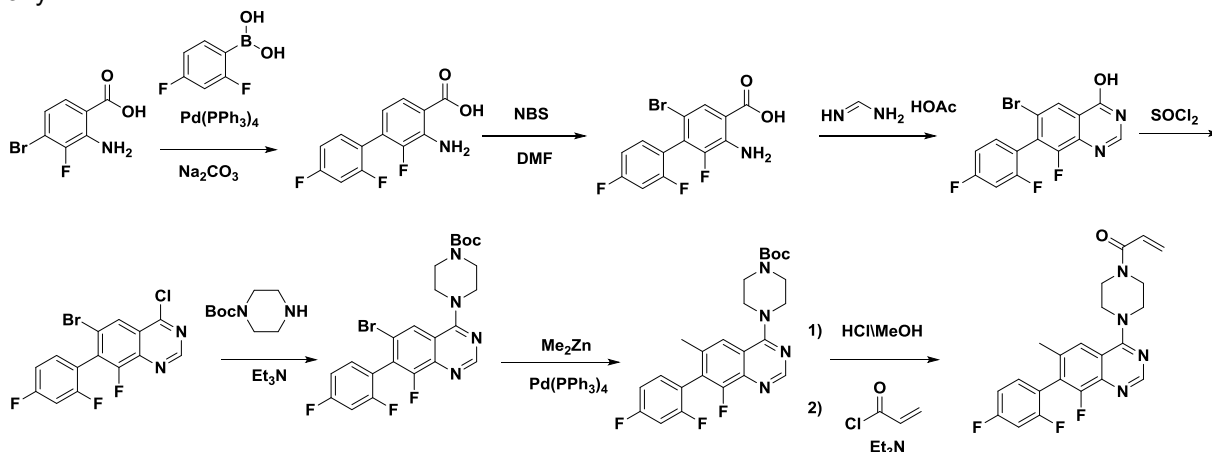
Концентрований HCl (10 мл) додавали до 1-(2-аміно-4-хлор-5-(трифторметил)феніл)етанону (900 мг, 3,58 ммоль). Після охолодження суміші до 0 °С додавали Розчин нітриту натрію (259 мг, 3,76 ммоль) у воді (2 мл) протягом 30 хв. Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв., а потім перемішували при 60 °С протягом 2 год. Суміш охолоджували і виливали в воду. Тверду речовину збирали фільтруванням з одержанням необхідного неочищеного продукту (680 мг, 77% вихід).

1-(4-(7-(2-Фтор-6-гідроксифеніл)-6-(трифторметил)цинолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

Вказану в заголовку сполуку одержували з 7-хлор-6-(трифторметил)цинолін-4(1H)-ону відповідно до процедури, описаної у прикладі 29. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,06 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,69-6,62 (dd, J = 14,0, 12,0 Гц, 1H), 6,44 (dd, J = 2,6, 14,5 Гц, 1H), 5,85 (dd, J = 2,2, 10,0 Гц, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 4H), 3,54-3,52 (m, 4H). ESI-MS маса/заряд: 447,2 [M+H]⁺.

Приклад 40

Синтез 1-(4-(7-(2,4-дифторфеніл)-8-фтор-6-метилхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ону



Приклад 40 являє собою ілюстративне одержання відповідно до загального способу синтезу AJ.

3-Аміно-2,2',4'-трифтор-[1,1'-біфеніл]-4-карбонова кислота

Суміш 2-аміно-4-бром-3-фторбензойної кислоти (400 мг, 1,71 ммоль), (2,4-дифторфеніл)боронової кислоти (405 мг, 1,5 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (197 мг, 0,171 ммоль) і Na₂CO₃ (725 мг, 6,84 ммоль) в 1,4-діоксані/H₂O (10 мл/2 мл) перемішували при 100 °С в атмосфері аргону протягом 16 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і концентрували in vacuo.

Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол = 20:1) з одержанням необхідного продукту (374 мг, 81,9% вихід) у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. ESI-MS маса/заряд: 268,1 [M + H]⁺.

3-Аміно-6-бром-2,2',4'-трифтор-[1,1'-біфеніл]-4-карбонова кислота

- 5 Суміш 3-аміно-2,2',4'-трифтор-[1,1'-біфеніл]-4-карбонової кислоти (374 мг, 1,4 ммоль) і NBS (249 мг, 1,4 ммоль) в DMF (4 мл) перемішували при КТ протягом 2 год. Реакційну суміш гасили за допомогою H₂O, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 2:1) з одержанням необхідного продукту (330 мг, 67,9% вихід) у вигляді твердої речовини сірого кольору. ESI-MS маса/заряд: 345,9 [M + H]⁺.

6-Бром-7-(2,4-дифторфеніл)-8-фторхіназолін-4-ол

- 15 Суміш 3-аміно-6-бром-2,2',4'-трифтор-[1,1'-біфеніл]-4-карбонової кислоти (330 мг, 0,95 ммоль) і ацетату формімідаміду (790 мг, 7,6 ммоль) перемішували зі зворотним холодильником протягом 16 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і гасили її водою. Твердий осад збирали фільтруванням і прополіскували сумішшю петролейний етер-етилацетат-MeOH (100:10:5) і висушували in vacuo з одержанням неочищеного продукту (320 мг, 94,8% вихід) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. ESI-MS маса/заряд: 354,9 [M + H]⁺.

6-Бром-4-хлор-7-(2,4-дифторфеніл)-8-фторхіназолін

- 20 Суміш 6-бром-7-(2,4-дифторфеніл)-8-фторхіназолін-4-олу (320 мг, 0,901 ммоль), SOCl₂ (3 мл) і DMF (кат.) перемішували зі зворотним холодильником протягом 1 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ, а потім її концентрували in vacuo з одержанням необхідного продукту у вигляді твердої речовини коричневого кольору, яку використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

Трет-бутил-4-(6-бром-7-(2,4-дифторфеніл)-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

- 25 Одержаний вище неочищений 6-бром-4-хлор-7-(2,4-дифторфеніл)-8-фторхіназолін додавали до суміші трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату (344 мг, 1,80 ммоль) і DIPEA (585 мг, 4,50 ммоль) у діоксані (10 мл). Одержану у результаті суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 16 год., а потім гасили насиченим водним розчином NaHCO₃. Суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ і сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (етилацетат/петролейний етер = 2: 1) з одержанням необхідного продукту (410 мг, 87% вихід, 2 стадії) у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. ESI-MS маса/заряд: 523,1 [M + H]⁺.

Трет-бутил-4-(7-(2,4-дифторфеніл)-8-фтор-6-метилхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

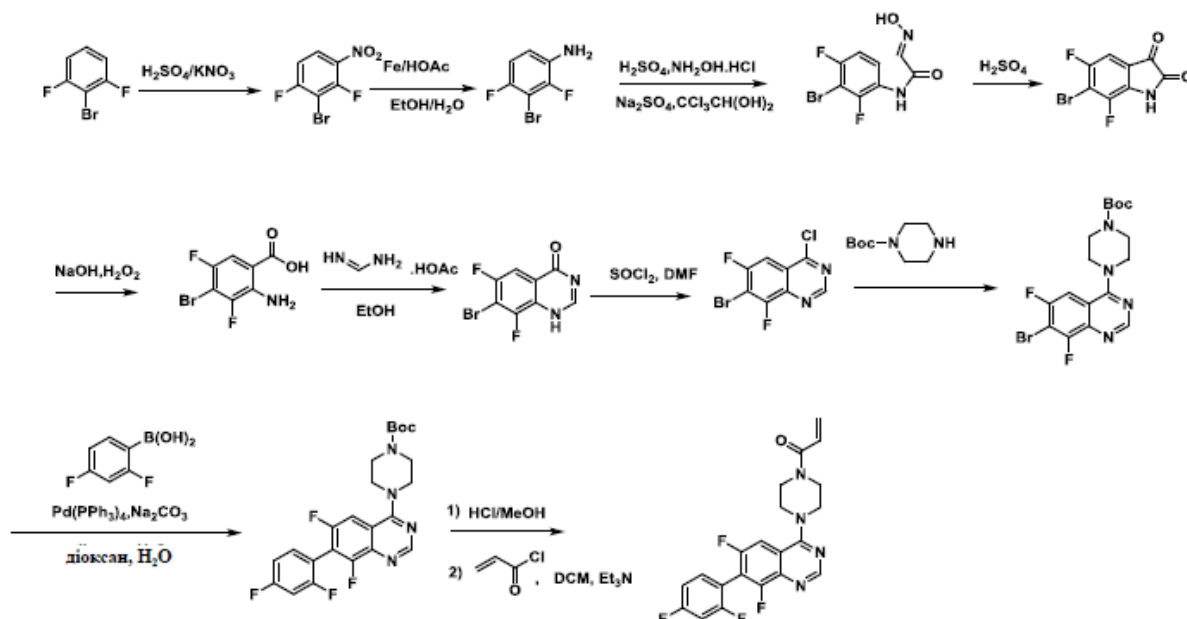
- 35 До розчину трет-бутил-4-(6-бром-7-(2,4-дифторфеніл)-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (200 мг, 0,382 ммоль) і Pd(PPh₃)₄ (44 мг, 0,0382 ммоль) в THF (4 мл) при КТ в атмосфері азоту додавали диметилцинк (1,147 мл, 1,147 ммоль, 1,0 М в THF). Одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 30 хв., а потім перемішували при 50 °C протягом ночі. Забезпечували охолодження суміші до КТ, її гасили насиченим водним розчином NH₄Cl і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином NaHCO₃ і сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням необхідного продукту (90 мг, 51,3% вихід) у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. ESI-MS маса/заряд: 459,2 [M + H]⁺.

1-(4-(7-(2,4-Дифторфеніл)-8-фтор-6-метилхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

- 45 Вказану в заголовку сполуку одержували з трет-бутил-4-(7-(2,4-дифторфеніл)-8-фтор-6-метилхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату у дві стадії відповідно до процедури, описаної у прикладі 2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,67 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,84 (dd, J = 10,4, 16,8, 1H), 6,18 (dd, J = 2,4, 16,8, 1H), 5,75 (dd, J = 2,0, 10,4, 1H), 3,87-3,77 (m, 8H), 2,26 (s, 3H). ESI-MS маса/заряд: 413,2 [M + H]⁺.

Приклад 41

Синтез 1-(4-(7-(2,4-дифторфеніл)-6,8-дифторхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он



Приклад 41 являє собою ілюстративне одержання відповідно до загального способу синтезу Y.

2-Бром-1,3-дифтор-4-нітробензол

KNO₃ (5,20 г, 51,80 ммоль) додавали в розчин 2-бром-1,3-дифторбензолу (5,0 г, 26,0 ммоль) в H₂SO₄ (30 мл) при 0 °C і перемішували при 25 °C протягом 18 год. Суміш виливали в льодяну воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ і сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням продукту у вигляді твердої речовини жовтого кольору (5,0 г, 81% вихід).

3-Бром-2,4-дифторанілін

До суміші 2-бром-1,3-дифтор-4-нітробензолу (5 г, 21,01 ммоль), AcOH (5,70 г, 94,53 ммоль), EtOH (100 мл) і H₂O (60 мл) при КТ порціями додавали залізний порошок (5,30 г, 94,53 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 16 год. Суміш нейтралізували розчином NaOH (5N), а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (петролейний етер) з одержанням необхідного продукту (1,60 г, 37% вихід) у вигляді масла коричневого кольору.

N-(3-Бром-2,4-дифторфеніл)-2-(гідроксііміно)ацетамід

До суміші 3-бром-2,4-дифтораніліну (1,60 г, 7,69 ммоль), Na₂SO₄ (9,8 г, 68,77 ммоль), 2,2,2-трихлоретан-1,1-діолу (1 г, 5,82 ммоль) і гідроксиламіну гідрохлориду (1,1 г, 15,87 ммоль) додавали концентровану сірчану кислоту (4 мл). Одержану у результаті суміш перемішували при 130 °C протягом 2 год. з утворенням осаду жовтого кольору. Суміш охолоджували до КТ. Тверду речовину збирали фільтруванням, прополіскували водою і висушували у повітрі з одержанням необхідного продукту (1,3 г, 61% вихід).

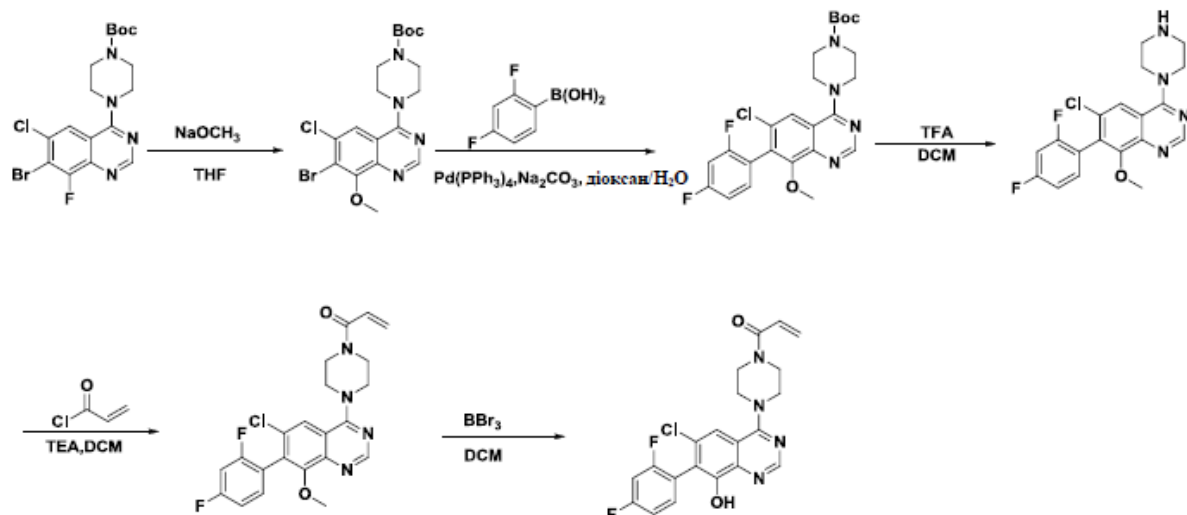
1-(4-(6,8-Дифтор-7-(2,4-дифторфеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

Вказану в заголовку сполуку одержували з N-(3-бром-2,4-дифторфеніл)-2-(гідроксііміно)ацетаміду відповідно до процедури, описаної у прикладі 30.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,83 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,09-7,00 (m, 2H), 6,63 (dd, J = 10,5, 16,9 Гц, 1H), 6,39 (dd, J = 1,3, 16,8 Гц, 1H), 5,80 (dd, J = 1,4, 10,4 Гц, 1H), 3,91-3,86 (m, 8 H). ESI-MS маса/заряд: 417,2 [M + H]⁺.

Приклад 42

Синтез 1-(4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфеніл)-8-гідроксихіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ону



Приклад 42 являє собою ілюстративне одержання відповідно до загального способу синтезу Z.

Трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-8-метоксихіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (45 мг, 0,10 ммоль) в THF (8 мл) при КТ додавали CH_3ONa (17 мг, 0,15 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували протягом 16 год. Суміш виливали в льодяну воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC з одержанням необхідного продукту у вигляді твердої речовини білого кольору (32 мг, 70%). ESI-MS маса/заряд: 459,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Трет-бутил-4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфеніл)-8-метоксихіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

Суміш трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-8-метоксихіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (65 мг, 0,14 ммоль), 2,4-дифторфенілборонової кислоти (25 мг, 0,15 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (16 мг, 0,014 ммоль) і Na_2CO_3 (45 мг, 0,42 ммоль) в 1,4-діоксані/ H_2O (8 мл/2 мл) перемішували при 100 °C в атмосфері аргону протягом 16 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і концентрували її in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (1% метанол/дихлорметан) з одержанням необхідного продукту (17 мг, 25% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ESI-MS маса/заряд: 491,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

6-Хлор-7-(2,4-дифторфеніл)-8-метокси-4-(піперазин-1-іл)хіназолін

До розчину трет-бутил-4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфеніл)-8-метоксихіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (22 мг, 0,044 ммоль) у дихлорметані (5 мл) при КТ додавали TFA (1 мл) і одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 1 год. Суміш концентрували in vacuo. Одержаний у результаті продукт гасили розчином NaHCO_3 і водний розчин екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo з одержанням необхідного продукту у вигляді твердої речовини білого кольору (17 мг, 100% вихід).

1-(4-(6-Хлор-7-(2,4-дифторфеніл)-8-метоксихіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

До розчину одержаного вище неочищеного 6-хлор-7-(2,4-дифторфеніл)-8-метокси-4-(піперазин-1-іл)хіназоліну (17 мг, 0,0448 ммоль) у дихлорметані (10 мл) і Et_3N (14 мг, 0,134 ммоль) при 0 °C додавали акрилоїлхлорид (5 мг, 0,05 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год. Суміш гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 , а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином NaHCO_3 і сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC з одержанням необхідного продукту (9 мг, 47% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,82 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 6,97-7,06 (m, 2H), 6,61-6,67 (m, 1H), 6,37-6,42 (m, 1H), 5,79-5,82 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,82-3,92 (m, 8H). ESI-MS маса/заряд: 445,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

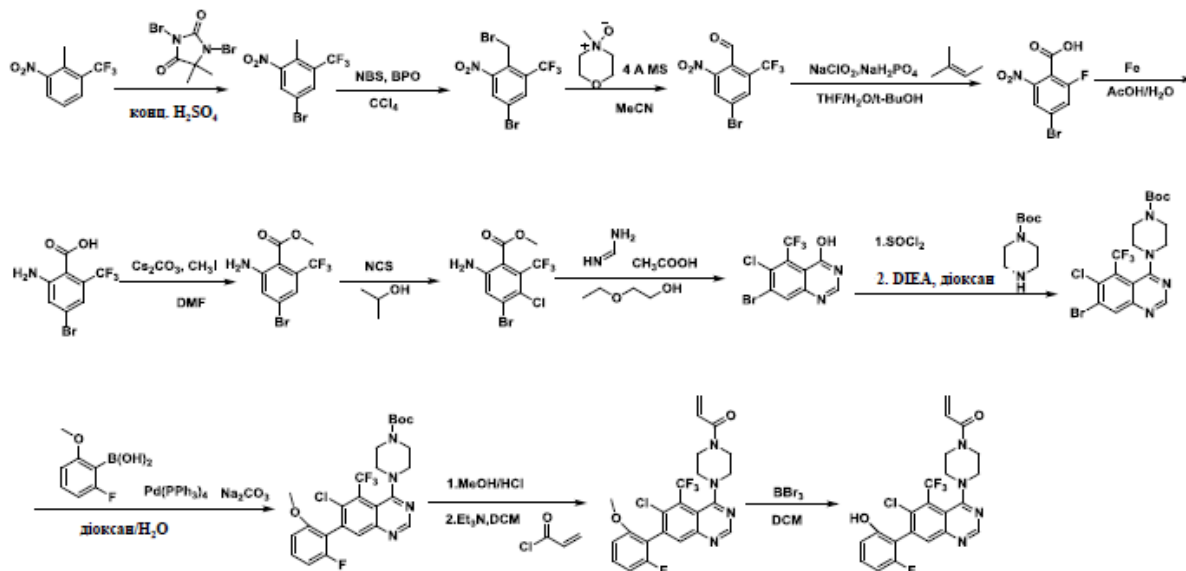
1-(4-(6-Хлор-7-(2,4-дифторфеніл)-8-гідроксихіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

До розчину 1-(4-(6-хлор-7-(2,4-дифторфеніл)-8-метоксихіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ону (53 мг, 0,119 ммоль) у дихлорметані (10 мл) при -78 °C в атмосфері азоту додавали BBr_3 (298 мг, 1,19 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували за температури від -78 °C до КТ протягом 3 год. Суміш охолоджували до -30 °C і додавали розчин NaHCO_3 . Водний

розчин екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC з одержанням необхідного продукту у вигляді твердої речовини білого кольору (17 мг, 33%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,70 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,37-7,46 (m, 2H), 7,20-7,24 (m, 1H), 6,80-6,87 (m, 1H), 6,15-6,20 (m, 1H), 5,72-5,76 (m, 1H), 3,76-3,86 (m, 8H). ESI-MS маса/заряд: 431,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Приклад 43

Синтез 1-(4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)-5-(трифторметил)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ону



Приклад 43 являє собою ілюстративне одержання відповідно до загального способу синтезу АА.

5-Бром-2-метил-1-нітро-3-(трифторметил)бензол

2-Метил-1-нітро-3-(трифторметил)бензол (1 г, 4,87 ммоль) розчиняли в концентрованій сірчаній кислоті (15 мл), порціями додавали 1,3-дибром-5,5-диметилімідазолідин-2,4-діон (836 мг, 2,92 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 2 год. Реакційну суміш виливали в льодяну воду, перемішували протягом 10 хв., а потім екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою, насиченим розчином NaHCO_3 і сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo з одержанням неочищеного продукту (1,1 г).

5-Бром-2-(бромметил)-1-нітро-3-(трифторметил)бензол

NBS (12,6 г, 70,61 ммоль) додавали в розчин 5-бром-2-метил-1-нітро-3-(трифторметил)бензолу (19 г, 67,25 ммоль) і ВРО (1,63 г, 6,73 ммоль) в CCl_4 (200 мл). Суміш перемішували зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 18 год. Одержану у результаті суміш концентрували і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії з елюванням с петролейним етером з одержанням продукту (14 г, 58% вихід).

4-Бром-2-нітро-6-(трифторметил)бензальдегід

До суміші 5-бром-2-(бромметил)-1-нітро-3-(трифторметил)бензолу (14 г, 38,88 ммоль) і молекулярних сит з розміром пор 4 Å (25 г) в MeCN (120 мл) при КТ додавали N-метилморфолін-N-оксид (9,2 г, 82,14 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували в атмосфері аргону протягом 1,5 год. Суміш розводили етилацетатом і фільтрували. Фільтрат промивали за допомогою H_2O , 1N HCl і сольового розчину, висушували над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo з одержанням необхідного продукту (4,1 г, 37% вихід), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

4-Бром-2-фтор-6-нітробензойна кислота

До розчину 4-бром-2-нітро-6-(трифторметил)бензальдегіду (4,1 г, 13,75 ммоль) у суміші THF, H_2O і t-BuOH при -5°C додавали NaClO_2 (4,97 г, 55,03 ммоль) і NaH_2PO_4 (6,6 г, 55,03 ммоль). Суміш краплями оброблювали 2-метилбут-2-еном (6,75 г, 96,25 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1,5 год. і концентрували in vacuo. Залишок розводили водою, підкислювали за допомогою 2 н. HCl до pH 4-5, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували з

одержанням неочищеного продукту (4,4 г), який використовували безпосередньо на наступній стадії.

2-Аміно-4-бром-6-(трифторметил)бензойна кислота

До розчину 4-бром-2-фтор-6-нітробензойної кислоти (4,4 г, 12,9 ммоль) у суміші AcOH (40 мл) і H₂O (20 мл) додавали Fe (3,6 г, 64,5 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 2 год. Суміш виливали в воду і екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo з одержанням цільового продукту (3,1 г) без додаткового очищення.

Метил-2-аміно-4-бром-6-(трифторметил)бензоат

Cs₂CO₃ (4,82 г, 14,79 ммоль) додавали в розчин 2-аміно-4-бром-6-(трифторметил)бензойної кислоти (2,8 г, 9,86 ммоль) в DMF (30 мл) і одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 40 хв. До даної суміші краплями додавали CH₃I (1,4 г, 9,86 ммоль) і перемішування продовжували при КТ протягом 16 год. Суміш виливали в воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (етилацетат/петролейний етер = 1:10) з одержанням необхідного продукту (2,9 г, 97% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Метил-6-аміно-4-бром-3-хлор-2-(трифторметил)бензоат

До розчину метил-2-аміно-4-бром-6-(трифторметил)бензоату (2,8 г, 9,39 ммоль) в ізопропіловому спирті (45 мл) при КТ порціями додавали NCS (1,51 г, 11,28 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 16 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (етилацетат/петролейний етер = 1:20) з одержанням необхідного продукту (860 мг, 27% вихід).

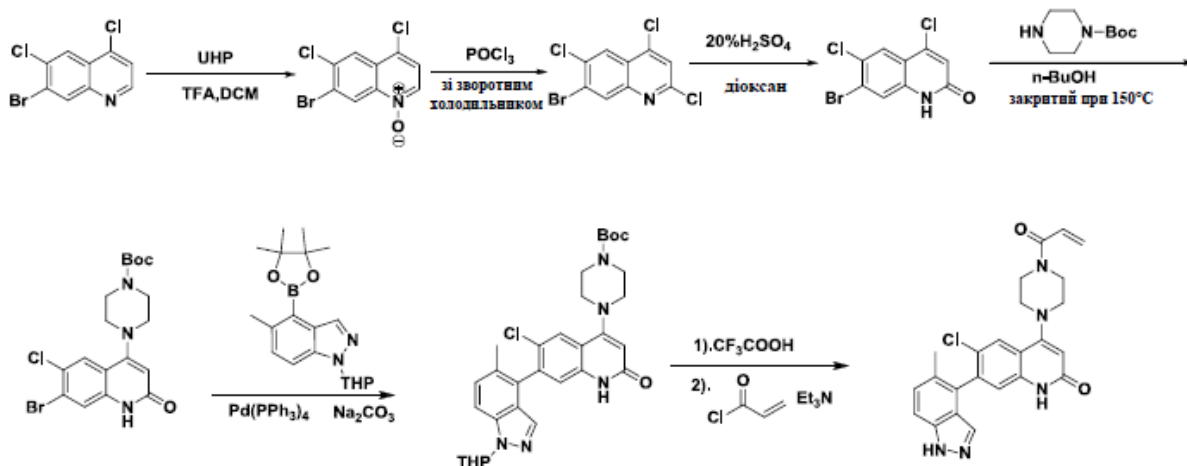
1-(4-(6-Хлор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)-5-(трифторметил)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

Вказану в заголовку сполуку одержували з метил-6-аміно-4-бром-3-хлор-2-(трифторметил)бензоату відповідно до процедури, описаної у прикладі 30.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 10,29 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 6,83-6,76 (m, 1H), 6,17-6,12 (dd, J = 2,0, 16,8 Гц, 1H), 5,74-5,70 (dd, J = 2,4, 10,4 Гц, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,66-3,64 (m, 2H), 3,46 (m, 2H). ESI-MS маса/заряд: 481,3 [M + H]⁺.

Приклад 44

Синтез 4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)хінолін-2(1H)-ону



Приклад 44 являє собою ілюстративне одержання відповідно до загального способу синтезу АВ.

7-Бром-4,6-дихлорхінолін-N-оксид

До перемішаного розчину 7-бром-4,6-дихлорхіноліну (500 мг, 1,82 ммоль) в DC в атмосфері аргону додавали UHP (359 мг, 3,82 ммоль). Суміш охолоджували до 0 °C і додавали TFA (415 мг, 3,64 ммоль). Одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 16 год. Суміш промивали сольовим розчином, висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували in vacuo з одержанням необхідного продукту (450 мг, 85% вихід). ESI-MS маса/заряд: 292,3 [M + H]⁺.

7-Бром-2,4,6-трихлорхінолін

Суміш 7-бром-2,4,6-трихлорхінолін-N-оксиду (450 мг, 1,55 ммоль) в POCl₃ (20 мл)

перемішували зі зворотним холодильником протягом 1 год. Суміш концентрували до сухого стану і залишок розділяли між водою і етилацетатом. Органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (етилацетат/петролейний етер = 1:5) з одержанням необхідного продукту (400 мг, 84% вихід) у вигляді твердої речовини. ESI-MS маса/заряд: 310,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7-Бром-4,6-дихлорхінолін-2(1H)-он

Суміш 7-бром-2,4,6-трихлорхіноліну (400 мг, 1,29 ммоль) в 20% H_2SO_4 (10 мл) і діоксані (10 мл) перемішували при 140 °C протягом 8 год. Суміш гасили водою і екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували *in vacuo* з одержанням необхідного продукту (250 мг, 66% вихід) у вигляді твердої речовини. ESI-MS маса/заряд: 292,1[M+H]⁺.

Трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-1,2-дигідро-2-оксохінолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

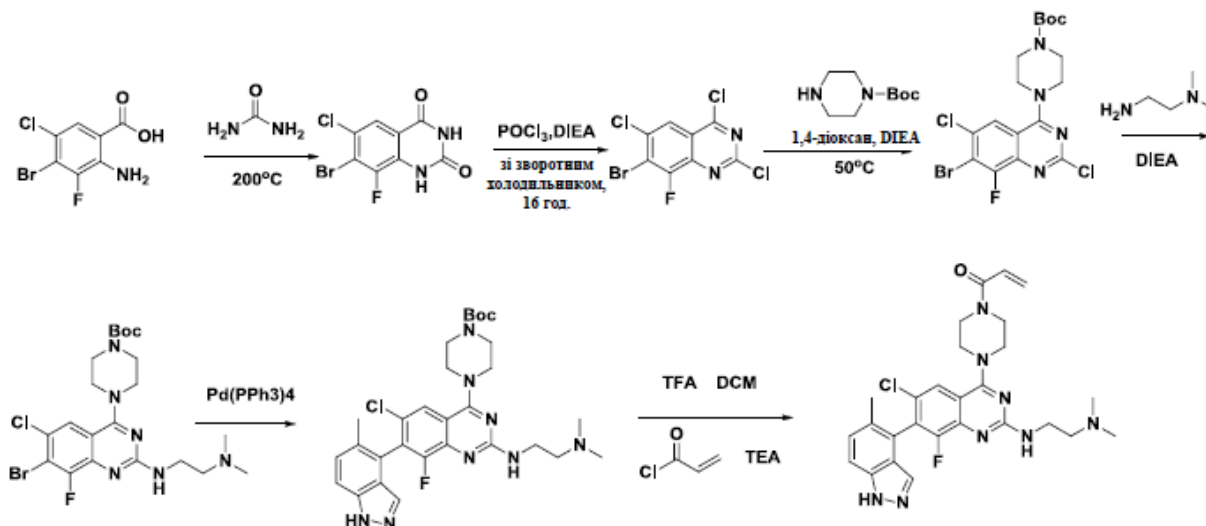
Суміш 7-бром-4,6-дихлорхінолін-2(1H)-ону (250 мг, 0,856 ммоль) і трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату (796 мг, 4,28 ммоль) в n-BuOH (10 мл) перемішували при 150 °C у запаяній трубці протягом 24 год. Суміш гасили водою і екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (дихлорметан/MeOH = 30:1) з одержанням необхідного продукту (180 мг, 47% вихід) у вигляді твердої речовини. ESI-MS маса/заряд: 442,1[M+H]⁺.

4-(4-Акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)хінолін-2(1H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували з трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-1,2-дигідро-2-оксохінолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату відповідно до процедури, описаної в прикладі 2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 13,15 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,90-6,84 (dd, J = 12,0, 16,4 Гц, 1H), 6,20-6,15 (dd, J = 2,4, 16,8 Гц, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,77-5,74 (dd, J = 2,1, 10,0 Гц, 1H), 3,86-3,83 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 2,17 (s, 3H). ESI-MS маса/заряд: 450,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 45

Синтез 1-(4-(6-хлор-2-(2-(диметиламіно)етиламіно)-8-фтор-7-(5-метил-1Н-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ону



Приклад 45 являє собою ілюстративне одержання відповідно до загального способу синтезу

7-Бром-6-хлор-8-фторхіназолін-2,4(1H,3H)-діон

Суміш метил-2-аміно-4-бром-5-хлор-3-фторбензойної кислоти (10,0 г, 39,9 ммоль) і сечовини (12 г, 199,6 ммоль) перемішували при 200 °С протягом 3 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ, її розтирали на порошок за допомогою етилацетату і висушували з одержанням неочищеного продукту (13 г) у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

7-Бром-2,4,6-трихлор-8-фторхіназолін

Суміш 7-бром-6-хлор-8-фторхіназолін-2,4(1H,3H)-діону (13 г, 44,5 ммоль) в POCl_3 (200 мл) і DIPEA (20 мл) перемішували зі зворотним холодильником протягом 16 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і концентрували її *in vacuo* з видаленням POCl_3 . Залишок очищали за

допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (5% етилацетат/петролейний етер), а потім промивали за допомогою HCl (1 M) з одержанням продукту (10,4 г, 74% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

4-(7-Бром-2,6-дихлор-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

До розчину 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхіназоліну (10,4 г, 33,3 ммоль) і DIEA (29 мл, 167 ммоль) в 1,4-діоксані (100 мл) при КТ додавали трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат (6,2 г, 33,3 ммоль). Одержану у результаті суміш перемішували при 50 °C протягом 20 хв. Забезпечували охолодження суміші до КТ і розділяли її між водою і етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (MeOH/дихлорметан = 1:200) з одержанням необхідного продукту (6 г, 40% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ESI-MS маса/заряд: 447,2 [M + H]⁺.

Трет-бутил-4-(2-(2-(диметиламіно)етиламіно)-7-бром-6-хлор-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

До перемішаного розчину трет-бутил-4-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (300 мг, 0,63 ммоль) у пропан-2-олі (10 мл) додавали DIEA (243 мг, 1,88 ммоль) і N¹,N¹-диметилетан-1,2-діамін (166 мг, 1,88 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при 95 °C протягом ночі. Забезпечували охолодження суміші до КТ і розділяли її між водою і етилацетатом. Органічний шар висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (1-5% MeOH/дихлорметан) з одержанням необхідного продукту (230 мг, 69% вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ESI-MS маса/заряд: 531,3 [M+H]⁺.

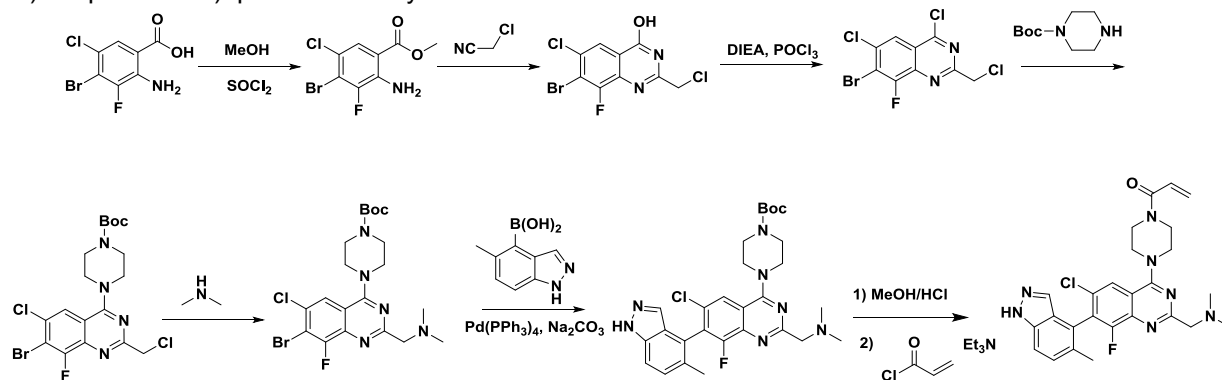
1-(4-(2-(2-(Диметиламіно)етиламіно)-6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

Вказану в заголовку сполуку одержували з трет-бутил-4-(2-(2-(диметиламіно)етиламіно)-6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату в три стадії за наступною процедурою, описаною у прикладі 2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 13,16 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,56-7,58 (m, 2H), 7,37-7,39 (m, 1H), 6,96-7,32 (m, 1H), 6,82-6,89 (m, 1H), 6,17 (dd, J = 2,2, 16,5 Гц, 1H), 5,74 (dd, J = 2,1, 10,3 Гц, 1H), 3,72-3,84 (m, 8H), 3,45 (m, 2H), 2,42-2,45 (m, 2H), 2,17-2,21 (m, 9H). ESI-MS маса/заряд: 537,4 [M + H]⁺.

Приклад 46

Синтез 1-(4-(6-хлор-2-((диметиламіно)метил)-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ону



Приклад 46 являє собою ілюстративне одержання відповідно до загального способу синтезу AD.

Метил-2-аміно-4-бром-5-хлор-3-фторбензоат

У суміш 2-аміно-4-бром-5-хлор-3-фторбензойної кислоти (1,0 г, 3,746 ммоль) в CH₃OH (30 мл) краплями додавали SOCl₂ (4,457 г, 37,46 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при 100 °C протягом 16 год. Розчинник видаляли і залишок розчиняли в етилацетаті. Органічний шар промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ і сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (етилацетат/петролейний етер = 1:10) з одержанням продукту у вигляді твердої речовини рожевого кольору (848 мг, 81% вихід).

7-Бром-6-хлор-2-(хлорметил)-8-фторхіназолін-4-ол

Суміш метил-2-аміно-4-бром-5-хлор-3-фторбензоату (500 мг, 1,779 ммоль) і 2-хлорацетонітрилу (667 мг, 8,895 ммоль) в діоксані (30 мл) барботували газоподібним HCl при КТ

протягом 1 год. і одержану у результаті суміш перемішували при 80 °С протягом 16 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ, а потім до неї додавали Et₂O (20 мл). Після перемішування протягом 1 год. суміш фільтрували і збирали тверду речовину білого кольору. Тверду речовину білого кольору розчиняли в етилацетаті і промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ і сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo з одержанням продукту у вигляді твердої речовини білого кольору (605 мг, 104% вихід).

7-Бром-4,6-дихлор-2-(хлорметил)-8-фторхіназолін

Суміш 7-бром-6-хлор-2-(хлорметил)-8-фторхіназолін-4-олу (300 мг, 0,925 ммоль) і DIEA (3 мл) в POCl₃ (30 мл) перемішували при 130 °С протягом 16 год. Суміш концентрували in vacuo і піддавали азеотропній перегонці з толуолом. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/петролейний етер = 1:6) з одержанням продукту у вигляді твердої речовини оранжевого кольору (320 мг, 100% вихід).

Трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-2-(хлорметил)-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

Суміш 7-бром-4,6-дихлор-2-(хлорметил)-8-фторхіназоліну (320 мг, 0,936 ммоль) і трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату (260 мг, 1,397 ммоль) в i-PrOH (30 мл) перемішували при 75 °С протягом 1 год. Суміш концентрували in vacuo. Залишок розчиняли в етилацетаті, промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ і сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/петролейний етер = 1:4) з одержанням продукту у вигляді твердої речовини жовтого кольору (422 мг, 92% вихід). ESI-MS маса/заряд: 495,2 [M+H]⁺.

Трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-2-((диметиламіно)метил)-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

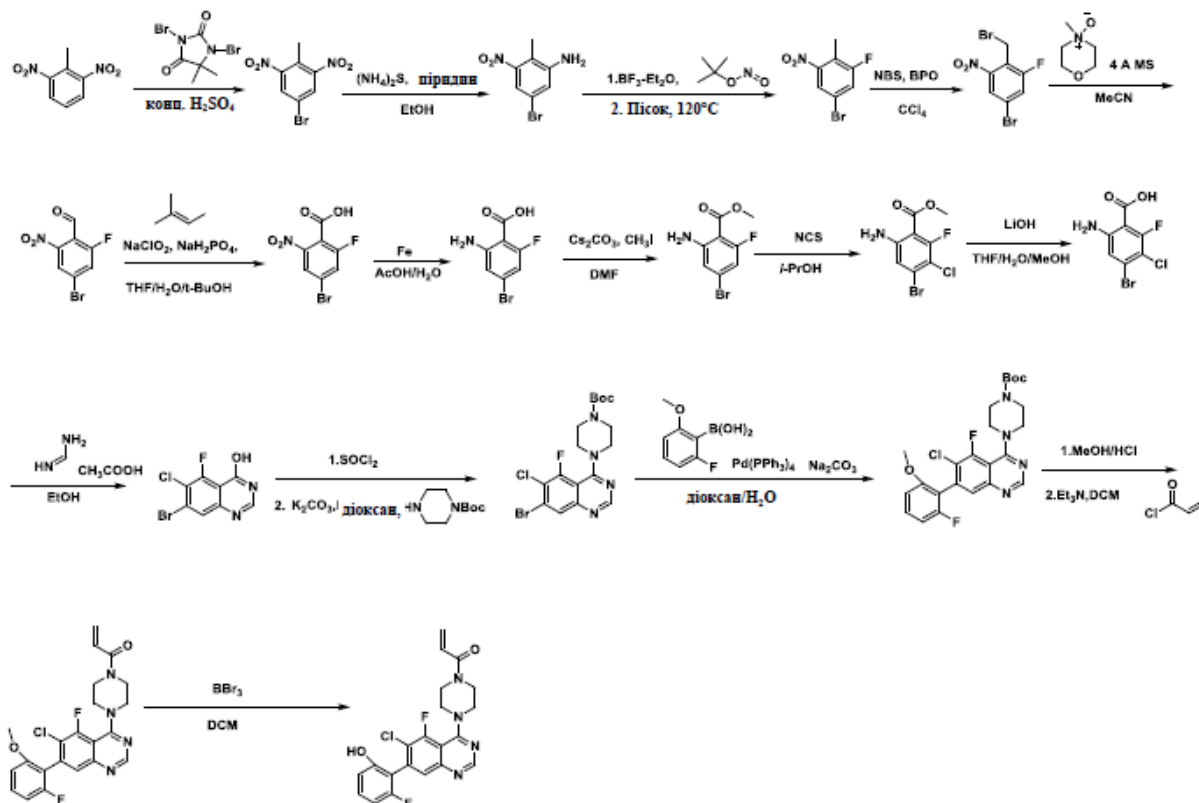
Суміш 7-бром-4,6-дихлор-2-(хлорметил)-8-фторхіназоліну (422 мг, 0,857 ммоль) і диметиламіну (2,0 М в THF, 4,7 мл) перемішували при 80 °С протягом 16 год. Суміш розводили етилацетатом, промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ і сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/MeOH = 30:1) з одержанням продукту у вигляді густого масла оранжевого кольору (437 мг, 100% вихід). ESI-MS маса/заряд: 504,2 [M+H]⁺.

1-(4-(6-Хлор-2-((диметиламіно)метил)-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

Вказану в заголовку сполуку одержували з трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-2-((диметиламіно)метил)-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату в три стадії відповідно до процедури, описаної в прикладі 2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 13,24 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 6,88 (dd, J₁ = 10,4 Гц, J₂ = 16,8 Гц, 1H), 6,22 (dd, J₁ = 2,4 Гц, J₂ = 17,2 Гц, 1H), 5,78 (dd, J₁ = 2,4 Гц, J₂ = 10,4 Гц, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,05 (m, 8H), 2,82 (s, 6H), 2,17 (s, 3H). ESI-MS маса/заряд: 508,2[M + H]⁺.

Приклад 47

Синтез 1-(4-(6-хлор-5-фтор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ону



Приклад 47 являє собою ілюстративне одержання відповідно до загального способу синтезу АЕ.

5-Бром-2-метил-1,3-динітробензол

- 5 До розчину 2-метил-1,3-динітробензолу (10 г, 54,91 ммоль) у концентрованій сірчаній кислоті (150 мл) додавали 1,3-дибром-5,5-диметилімідазолідин-2,4-діон (9,42 г, 32,94 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 2 год. Суміш виливали в льодяну воду, перемішували протягом 10 хв., а потім екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою, насиченим розчином NaHCO_3 і сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 , концентрували з одержанням неочищеного продукту (15 г).

5-Бром-2-метил-3-нітроанілін

- 15 До суміші 5-бром-2-метил-1,3-динітробензолу (11,2 г, 42,91 ммоль) і піридину (15,6 г, 197,47 ммоль) в EtOH (230 мл) краплями додавали $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ (39 г, 22% у воді) протягом 1 год. Суміш концентрували in vacuo. Залишок розводили водою і перемішували при 0 °C протягом 10 хв. Тверду речовину збирали фільтруванням, прополіскували водою і висушували під дією вакууму з одержанням 10,5 г неочищеного продукту.

5-Бром-1-фтор-2-метил-3-нітробензол

- 20 До суміші 5-бром-2-метил-3-нітроаніліну (9,5 г, 41,12 ммоль) і $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (8,7 г, 61,67 ммоль) в THF (30 мл) і дихлорметані (60 мл) при -10 °C краплями додавали трет-бутилнітр (5,1 г, 49,34 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при 0 °C протягом 1,5 год. Суміш розводили дихлорметаном (200 мл) і перемішували протягом 5 хв. Тверду речовину збирали фільтруванням і висушували in vacuo. Неочищений продукт змішували з піском і нагрівали до 120 °C протягом 40 хв. Забезпечували охолодження суміші до КТ, а потім її прополіскували дихлорметаном. Органічний шар концентрували in vacuo і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер) з одержанням продукту (3,6 г, 37,5% вихід).

5-Бром-2-(бромметил)-1-фтор-3-нітробензол

- 30 До розчину 5-бром-1-фтор-2-метил-3-нітробензолу (11,2 г, 47,86 ммоль) і BPO (1,2 г, 4,79 ммоль) в CCl_4 (150 мл) додавали NBS (10,2 г, 57,43 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 18 год. Суміш концентрували in vacuo і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер) з одержанням продукту (11,7 г, 78% вихід).

4-Бром-2-фтор-6-нітробензальдегід

До суміші 5-бром-2-(бромметил)-1-фтор-3-нітробензолу (10 г, 41,28 ммоль) і молекулярних

сит з розміром пор 4 Å (25 г) в MeCN (120 мл) при КТ додавали N-метилморфолін-N-оксид (9,2 г, 82,14 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували в атмосфері аргону протягом 1,5 год. Суміш розводили етилацетатом і фільтрували. Фільтрат промивали за допомогою H₂O, 1 н. HCl і сольового розчину. Органічний шар висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo з одержанням продукту (6,82 г, 67%), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

4-Бром-2-фтор-6-нітробензойна кислота

До розчину 4-бром-2-фтор-6-нітробензальдегіду (4 г, 16,13 ммоль) в THF-H₂O-t-BuOH при -5 °C додавали NaClO₂ (5,83 г, 64,51 ммоль) і NaH₂PO₄ (7,74 г, 64,51 ммоль) з наступним додаванням краплями 2-метилбут-2-ену (7,92 г, 112,91 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1,5 год. і концентрували in vacuo. Залишок розводили водою і підкислювали за допомогою 2 н. HCl до pH 4-5. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo з одержанням неочищеного продукту (4,8 г), який використовували безпосередньо на наступній стадії.

2-Аміно-4-бром-6-фторбензойна кислота

До розчину 4-бром-2-фтор-6-нітробензойної кислоти (4,8 г, 18,18 ммоль) в AcOH (40 мл) і H₂O (20 мл) додавали Fe (5,1 г, 90,9 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 2 год. Суміш виливали в воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo з одержанням неочищеного продукту (2,75 г), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Метил-2-аміно-4-бром-6-фторбензоат

До розчину 2-аміно-4-бром-6-фторбензойної кислоти (2,75 г, 11,75 ммоль) в DMF (40 мл) додавали Cs₂CO₃ (5,74 г, 17,63 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 40 хв. До даної суміші краплями додавали CH₃I (1,75 г, 12,33 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 16 год. Суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (етилацетат/петролейний етер = 1:15) з одержанням необхідного продукту (2,32 г, 80% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Метил-6-аміно-4-бром-3-хлор-2-фторбензоат

До розчину метил-2-аміно-4-бром-6-фторбензоату (3,8 г, 15,48 ммоль) в ізопропіловому спирті (45 мл) при КТ порціями додавали NCS (2,2 г, 16,25 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 4 год. Суміш концентрували in vacuo і залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (етилацетат/петролейний етер = 1:30) з одержанням необхідного продукту (1,68 г, 38% вихід).

6-Аміно-4-бром-3-хлор-2-фторбензойна кислота

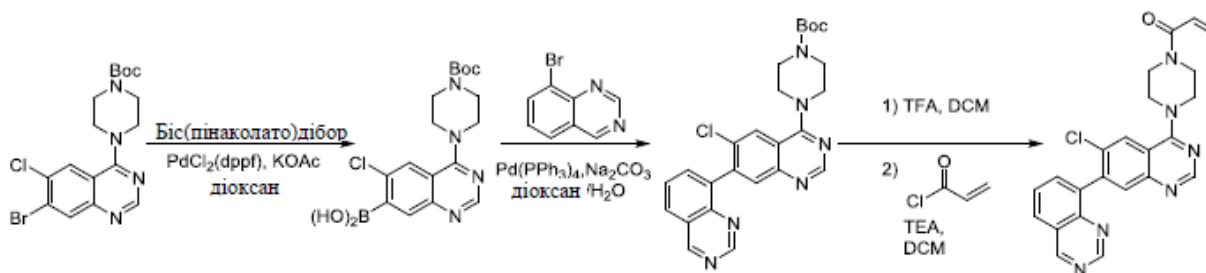
До розчину метил-6-аміно-4-бром-3-хлор-2-фторбензоату (200 мг, 0,71 ммоль) у суміші THF (5 мл), H₂O (2 мл) і MeOH (1 мл) додавали LiOH·H₂O (297 мг, 7,08 ммоль). Одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 2 год. Суміш концентрували in vacuo. Залишок розводили водою і підкислювали за допомогою 2 н. HCl до pH 4-5. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo з одержанням необхідного продукту (189 мг, 100% вихід).

1-(4-(6-Хлор-5-фтор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

Вказану в заголовку сполуку одержували з 6-аміно-4-бром-3-хлор-2-фторбензойної кислоти відповідно до процедури, описаної в прикладі 30. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 10,22 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 6,88-6,79 (m, 3H), 6,19-6,14 (dd, J = 2,0, 16,8 Гц, 1H), 5,75-5,72 (dd, J = 2,4, 10,4 Гц, 1H), 3,78-3,70 (m, 8H). ESI-MS маса/заряд: 431,4 [M + H]⁺.

Приклад 48

Синтез 1-(4-(6-хлор-7,8'-біхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ону



Приклад 48 являє собою ілюстративне одержання відповідно до загального способу синтезу AF.

(4-(4-(Трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)боронова кислота

Суміш трет-бутил-4-(7-бром-6-хлорхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (1,45 г, 1,0 екв.), біс(пінаколато)дибору (2,02 г, 2,3 екв.) і ацетату калія (1,66 г, 5,0 екв.) в діоксані дегазували газоподібним азотом. Після додавання $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (306 мг, 0,11 екв.) реакційну суміш знов дегазували газоподібним азотом. Одержану у результаті суміш перемішували при 120 °C протягом 2 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ, розводили EtOAc , промивали водою, висушували над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням необхідного продукту за 43% виходом.

Трет-бутил-4-(6-хлор-[7,8'-біхіназолін]-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

До розчину (4-(4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)боронової кислоти (108 мг, 1,0 екв.) в діоксані (4 мл) у запаяній трубці додавали 8-бромхіназолін (79 мг, 1,3 екв.), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (26 мг, 0,1 екв.) і водний Na_2CO_3 (1 М, 2 мл). Одержану у результаті суміш перемішували при 120 °C протягом 5 хв. у мікрохвильовому реакторі. Після охолодження її фільтрували і розділяли між EtOAc і водою. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок використовували безпосередньо на наступній стадії.

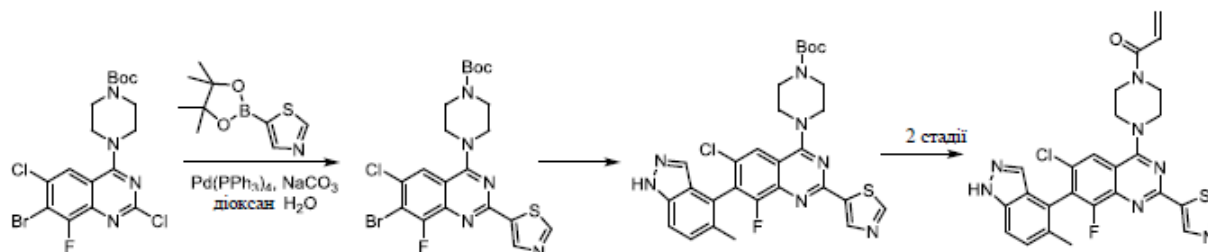
1-(4-(6-Хлор-[7,8'-біхіназолін]-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

TFA (1 мл) додавали в одержаний вище трет-бутил-4-(6-хлор-[7,8'-біхіназолін]-4-іл)піперазин-1-карбоксилат (131 мг, 1,0 екв.) в DCM (10 мл). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 1 год. Суміш концентрували *in vacuo*.

До розчину одержаної вище неочищеної сполуки в Et_3N (0,5 мл, 13,0 екв.) і дихлорметану (10 мл) додавали акрилоїлхлорид (0,062 мл, 2,8 екв.) і одержану у результаті суміш перемішували при КТ протягом 1,5 год. Суміш концентрували *in vacuo* для видалення DCM . Залишок розчиняли в EtOAc . Його промивали водою, висушували над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Після очищення на колонці необхідний продукт одержували при 44% виході за три стадії з (4-(4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл)-6-хлорхіназолін-7-іл)боронової кислоти. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,73 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,700 (s, 1H), 8,32 (dd, $J = 8, 1,5$ Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (dd, $J = 7, 1,5$ Гц, 1H), 7,92 (t, $J = 8$ Гц, 1H), 7,891 (s, 1H), 6,84 (dd, $J = 17, 10,5$ Гц, 1H), 6,18 (dd, $J = 17, 2,5$ Гц, 1H), 5,75 (dd, $J = 10,5, 2,5$ Гц, 1H), 3,92-3,79 (m, 8H). ESI-MS маса/заряд: 431,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Приклад 49

Синтез 1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)-2-(тіазол-5-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ону



Приклад 49 являє собою ілюстративне одержання відповідно до загального способу синтезу AG.

Трет-бутил-4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)-2-(тіазол-5-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3-тіазол (67 мг, 1,1 екв.) і тетракіс (158 мг, 0,5 екв.) додавали в трет-бутил-4-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-

карбоксилат (133 мг, 1,0 екв.) в діоксані (6 мл) і водному Na_2CO_3 (1 М, 3 мл) у запаяній трубці. Реакційну суміш перемішували при 120 °С у мікрохвильовому реакторі протягом 15 хв. Після охолодження в дану суміш додавали (5-метил-1H-індазол-4-іл)боронову кислоту (267 мг, 5,1 екв.), тетракіс (164 мг, 0,5 екв.), 4 мл діоксану і 2 мл водного Na_2CO_3 (1 М). Одержану у

5 результаті суміш перемішували при 120 °С у мікрохвильовому реакторі протягом 45 хв. Після охолодження її фільтрували і розділяли між EtOAc і водою. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол = 10:1) з одержанням необхідного продукту (88 мг, 55% вихід) у вигляді твердої речовини. ESI-MS маса/заряд: 580 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

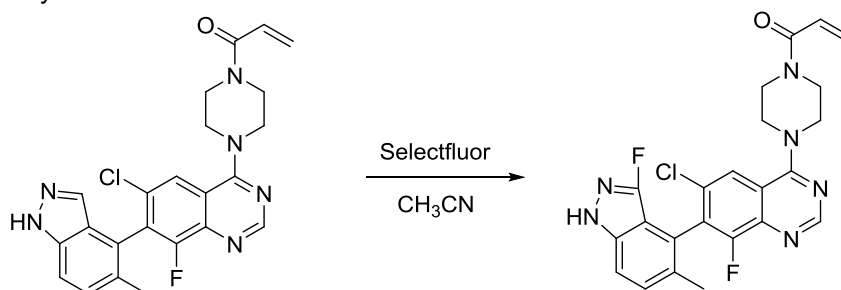
10 1-(4-(6-Хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)-2-(тіазол-5-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

Вказану в заголовку сполуку одержували з трет-бутил-4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)-2-(тіазол-5-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату за дві стадії відповідно до процедури, описаної в прикладі 46. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 13,19 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,84 (dd, $J = 17, 10,5$ Гц, 1H), 6,18 (dd, $J = 17, 2,5$ Гц, 1H), 5,76 (dd, $J = 10,5, 2,5$ Гц, 1H), 4,06-3,82 (m, 8H), 2,18 (s, 3H). ESI-MS маса/заряд: 534,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Приклад 50

Синтез 1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-фтор-5-метил-1H-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ону

20



Приклад 50 являє собою ілюстративне одержання відповідно до загального способу синтезу АН.

1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-фтор-5-метил-1H-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

25

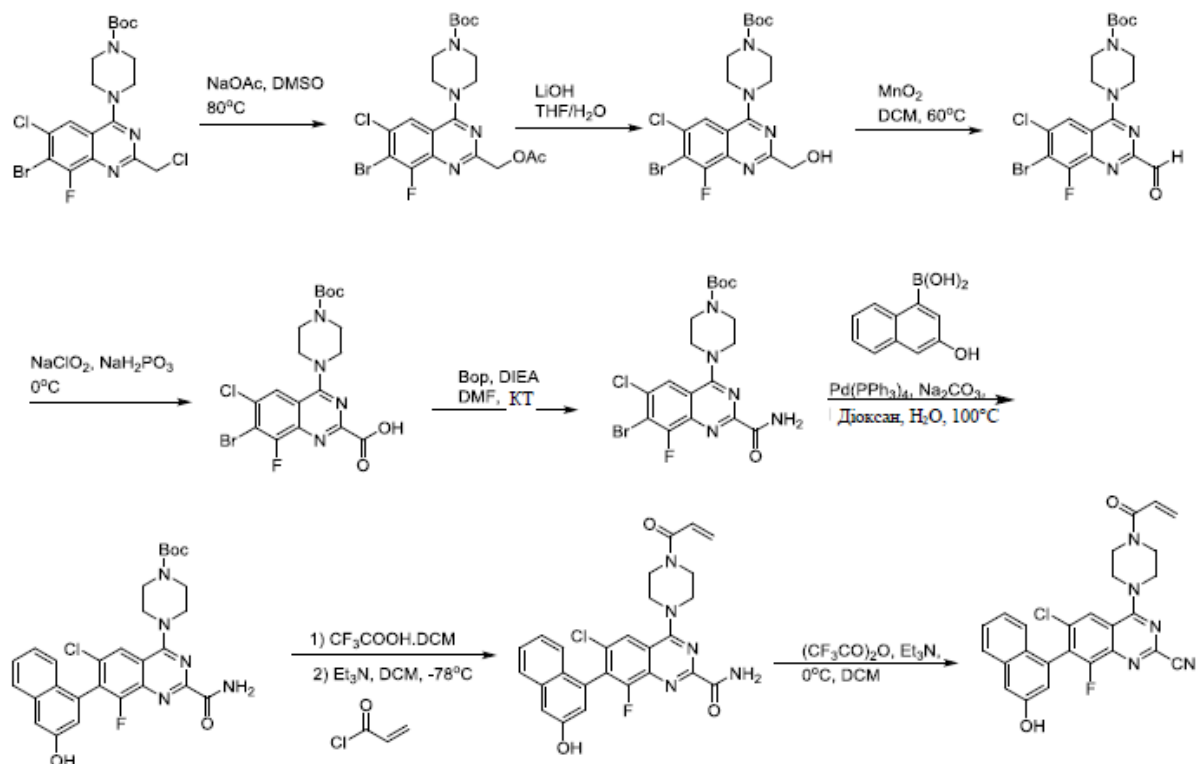
Суміш 1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-індазол-4-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ону (45,1 мг, 0,1 ммоль) і Selectfluor (53 мг, 0,15 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) перемішували при 120 °С протягом 2 год. Забезпечували охолодження суміші до КТ і розділяли її між DCM і водою. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі за допомогою Isolera One (MeOH/DCM = 0-5%) з одержанням необхідного продукту (4,4 мг). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 1H ЯМР (CDCl_3): 8,84 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 6,63 (dd, $J = 8,4, 13,2$ Гц, 1H), 6,40 (d, $J = 13,6$ Гц, 1H), 5,78 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,75-4,01 (m, 8H), 2,24 (s, 1H). ESI-MS маса/заряд: 469,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Приклад 51

Синтез 4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-8-фтор-7-(3-гідроксинафтален-1-іл)хіназолін-2-карбонітрилу

35

С



Трет-бутил-4-(2-(ацетоксиметил)-7-бром-6-хлор-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

У суміш трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-2-(хлорметил)-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (288 мг, 0,59 ммоль) в DMSO (10 мл) додавали NaOAc (143 мг, 1,75 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при 80 °С протягом 2 год. Суміш розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали нас. NaHCO₃ і сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/петролейний етер = 1:2) з одержанням продукту (306 мг, 100% вихід). ESI-MS маса/заряд: 519,2 [M+H]⁺.

Трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(гідроксиметил)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

Суміш трет-бутил-4-(2-(ацетоксиметил)-7-бром-6-хлор-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (306 мг, 0,59 ммоль), LiOH·H₂O (99 мг, 2,64 ммоль) в THF (30 мл) і H₂O (10 мл) перемішували при КТ протягом 1 год. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo з одержанням продукту (286 мг, 100% вихід). ESI-MS маса/заряд: 477,2 [M+H]⁺.

Трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-формілхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

Суміш трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(гідроксиметил)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (286 мг, 0,60 ммоль) і MnO₂ (523 мг, 6,01 ммоль) у дихлорметані (30 мл) перемішували при 60 °С протягом 16 год. Суміш очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/петролейний етер = 1:1) з одержанням продукту у вигляді твердої речовини оранжевого кольору (212 мг, 74,5% вихід). ESI-MS маса/заряд: 505,2 [M+H]⁺.

7-Бром-4-(4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл)-6-хлор-8-фторхіназолін-2-карбонова кислота

До суміші трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-формілхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (212 мг, 0,45 ммоль) в THF (10 мл), t-BuOH (10 мл), DCM (5 мл) і H₂O (10 мл) при 0 °С додавали NaH₂PO₄ (215 мг, 1,79 ммоль) і NaClO₂ (162 мг, 1,79 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. До даної суміші додавали 2-метилбут-2-ен (219 мг, 3,13 ммоль) і перемішування продовжували протягом 1 год. Суміш концентрували in vacuo і залишок розводили за допомогою 1 М HCl (30 мл) і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo з одержанням неочищеного продукту у вигляді твердої речовини жовтого кольору (257 мг), яку використовували безпосередньо на наступній стадії без очищення. ESI-MS маса/заряд: 489,1 [M+H]⁺.

Трет-бутил-4-(7-бром-2-карбамоїл-6-хлор-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

До суміші 7-бром-4-(4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл)-6-хлор-8-фторхіназолін-2-карбонової кислоти (257 мг, 0,53 ммоль), NH_4Cl (112 мг, 2,10 ммоль), BOP (464 мг, 1,05 ммоль) в DMF (10 мл) при КТ краплями додавали DIEA (271 мг, 2,10 ммоль) в DCM (5 мл). Суміш перемішували протягом 1 год. Суміш екстрагували етилацетатом, промивали нас. NaHCO_3 і сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/MeOH = 40:1) з одержанням продукту у вигляді твердої речовини жовтого кольору (163 мг, 63,5% вихід). ESI-MS маса/заряд: 490,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Трет-бутил-4-(2-карбамоїл-6-хлор-8-фтор-7-(3-гідроксинафтален-1-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилат

Суміш трет-бутил-4-(7-бром-2-карбамоїл-6-хлор-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (80 мг, 0,16 ммоль), (3-гідроксинафтален-1-іл)боронової кислоти (34 мг, 0,18 ммоль), Na_2CO_3 (86 мг, 0,82 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (19 мг, 0,016 ммоль) у діоксані (15 мл) і H_2O (5 мл) перемішували при 100 °C протягом 16 год. Суміш розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали нас. NaHCO_3 і сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/MeOH = 30:1) з одержанням продукту у вигляді твердої речовини жовтого кольору (35 мг, 40,2% вихід). ESI-MS маса/заряд: 552,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-(4-Акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-8-фтор-7-(3-гідроксинафтален-1-іл)хіназолін-2-карбоксамід

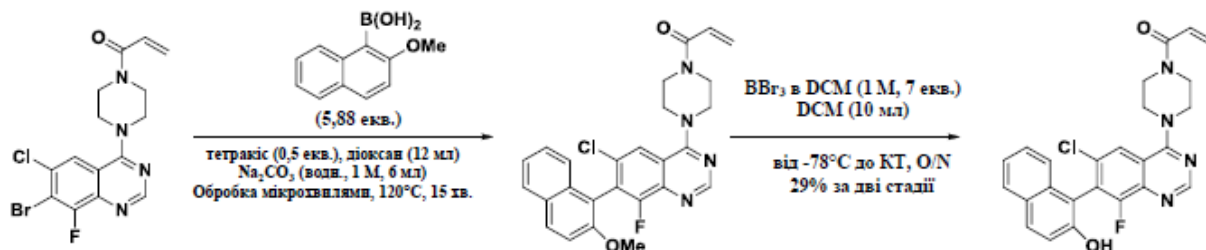
Суміш трет-бутил-4-(2-карбамоїл-6-хлор-8-фтор-7-(3-гідроксинафтален-1-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (35 мг, 0,066 ммоль) у дихлорметані (10 мл) і CF_3COOH (2 мл) перемішували при КТ протягом 0,5 год. Суміш концентрували in vacuo. Залишок розчиняли у дихлорметані (20 мл) і Et_3N (32 мг, 0,317 ммоль). Суміш перемішували при -78 °C і краплями додавали акрилоїлхлорид (5,4 мг, 0,063 ммоль) у дихлорметані (0,8 мл). Суміш перемішували при -78 °C протягом 5 хв. і гасили за допомогою нас. NaHCO_3 . Суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/MeOH = от 40:1 до 15:1) з одержанням продукту у вигляді твердої речовини білого кольору (33 мг). ESI-MS маса/заряд: 506,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-(4-Акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-7-(3-гідроксинафтален-1-іл)хіназолін-2-карбонітрил

До перемішаної суміші 4-(4-акрилоїлпіперазин-1-іл)-6-хлор-7-(3-гідроксинафтален-1-іл)хіназолін-2-карбоксаміду (33 мг, 0,065 ммоль) і Et_3N (33 мг, 0,326 ммоль) у дихлорметані (20 мл) при КТ додавали $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (68 мг, 0,326 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували протягом 0,5 год. Суміш гасили за допомогою нас. NaHCO_3 і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/MeOH = 40:1) з одержанням продукту у вигляді твердої речовини білого кольору (6 мг, 18,8% вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,11 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,48-7,10 (m, 5H), 6,86 (dd, $J = 10,4$ Гц, $J = 16,8$ Гц, 1H), 6,22 (dd, $J = 2,0$ Гц, $J = 16,4$ Гц, 1H), 5,78 (dd, $J = 2,4$ Гц, $J = 10,8$ Гц, 1H), 4,10 (m, 4H), 3,89 (m, 4H). ESI-MS маса/заряд: 488,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 52

Синтез 1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-гідроксинафтален-1-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он



1-(4-(6-Хлор-8-фтор-7-(2-метоксинафтален-1-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он (2-Метоксинафтален-1-іл)боронову кислоту (904 мг, 98%, 5,88 екв.) і тетракіс (431 мг, 0,5 екв.) додавали у суміш 1-(4-(7-бром-6-хлор-8-фторхіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ону (297 мг, 1,0 екв.) в 1,4-діоксані (12 мл) і водному Na_2CO_3 (1 М, 6 мл) у запаяній трубці. Реакційну суміш нагрівали при 120 °C у мікрохвильовому реакторі протягом 15 хв. Після охолодження її

фільтрували. Фільтрат розводили етилацетатом і промивали водою. Відділений органічний шар висушували над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок використовували безпосередньо на наступній стадії.

1-(4-(6-Хлор-8-фтор-7-(2-гідроксинафтален-1-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-он

До розчину одержаного вище 1-(4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-метоксинафтален-1-іл)хіназолін-4-іл)піперазин-1-іл)проп-2-ен-1-ону у дихлорметані (10 мл) при -78°C краплями додавали BBr_3 в DCM (1 М, 4,7 мл, 7 екв.) і одержану у результаті суміш перемішували за температури від -78°C до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 при 0°C . Суміш розділяли між дихлорметаном і водою. Органічний шар висушували за допомогою Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі ($\text{MeOH}/\text{DCM} = 1\text{-}10\%$) з одержанням необхідного продукту (100 мг, 29% вихід за 2 стадії) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,98 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 7,95 (d, J = 9 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,34 (m, 3 H), 7,11 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,84 (dd, J = 17, 10,5 Гц, 1H), 6,18 (dd, J = 17, 2,5 Гц, 1H), 6,18 (dd, J = 10,5, 2,5 Гц, 1H), 3,96-3,79 (m, 8H). ESI-MS маса/заряд: 463,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Приклад 53

Біохімічний аналіз сполук

Досліджувані сполуки одержували у вигляді 10 мМ вихідних розчинів в DMSO (Fisher, № за кат. BP-231-100). KRAS G12C 1-169, his-мічений білок, що несе GDP, розводили до 2 мкл у буфері (20 мМ Hepes, 150 мМ NaCl, 1 мМ MgCl_2). Сполуки досліджували на активність наступним чином.

Сполуки розводили до 50X кінцевої досліджуваної концентрації в DMSO в 96-лункових планшетах для зберігання. Вихідні розчини сполук струшували перед використанням і ретельно спостерігали за появою будь-якої ознаки випадання осаду. Проводили наступні розведення.

- Для кінцевої концентрації сполуки 100 мкМ сполуки розводили до 5000 мкМ (5 мкл 10 мМ вихідного розчину сполуки + 5 мкл DMSO) і належним чином перемішували шляхом піпетування.

- Для кінцевої концентрації сполуки 30 мкМ сполуки розводили до 1500 мкМ (3 мкл 10 мМ вихідного розчину сполуки + 17 мкл DMSO) і належним чином перемішували шляхом піпетування.

- Для кінцевої концентрації сполуки 10 мкМ сполуки розводили до 500 мкМ (2 мкл 10 мМ розчину сполук + 38 мкл DMSO) і належним чином перемішували шляхом піпетування.

В кожну лунку 96-лункового ПЛР-планшета (Fisher, № за кат. 1423027) додавали 49 мкл вихідного розчину білка. У відповідні лунки в ПЛР-планшеті додавали 1 мкл розведених у 50 разів сполук з використанням 12-канального піпеткового дозатора. Реакційні суміші обережно і ретельно перемішували шляхом набору у піпетку/випуску з піпетки з використанням 200 мкл багатоканального піпеткового дозатора. Планшет щільно запечатували алюмінієвою плівкою для запечатування планшетів і зберігали у шухляді при кімнатній температурі протягом 30 хв., 2 годин або 24 годин. Потім у кожну лунку додавали 5 мкл 2% мурашиної кислоти (Fisher, № за кат. A117) в $\text{DI H}_2\text{O}$ з подальшим перемішуванням з використанням піпетки. Потім з планшета знімали алюмінієву плівку для запечатування і зберігали на сухому льоду до проведення аналізу, як описано нижче.

Вищеописані проби для аналізу аналізували шляхом мас-спектрометрії відповідно до наступної процедури.

Прилад для MS встановлювали згідно з налаштуваннями: позитивна полярність, роздільна здатність 2 ГГц і режим малої маси (1700), і забезпечували його урівноважування протягом 30 хвилин. Потім прилад відкалібровували, перемикали у режим збору даних і завантажували відповідний спосіб.

Після додаткового періоду урівноважування протягом 30 хвилин пропускали холосту партію (тобто буфер), щоб упевнитися у належній роботі обладнання. Зразки розморожували при 37°C протягом 10 хвилин, швидко центрифугували і переносили на робочу поверхню. У лунки A1 і H12 вводили 1 мкл 500 мкМ пептиду як внутрішнього стандарту і планшети центрифугували при 2000 x g протягом 5 хвилин. Потім запускали спосіб і записували значення маси кожної окремої лунки.

Значення маси (для яких необхідна інтеграція даних) для кожної лунки вносили у програму PlateMap і експортували з аналізу. Також експортували значення маси для внутрішніх стандартів. Одержували дані при 50 ppm для зарядового стану +19 і порівнювали з ідентичністю лунки A1 з використанням точного внутрішнього стандарту й інтегрували. Дані про піки експортували у вигляді переліку TOF і вищевказані стадії повторювали окремо для зарядових

станів +20, 21, 22, 23, 24 і 25.

Іншими *in vitro* аналізами були наступні.

Інгібування росту клітин

Оцінювали здатність досліджуваних сполук інгібувати RAS-опосередкований ріст клітин і демонстрували її наступним чином. Клітини, що експресують RAS дикого типу або мутантний RAS, розміщували у білі 96-лункові планшети з прозорим дном при щільності 5000 клітин на лунку. Після розміщення забезпечували прикріплення клітин протягом приблизно 2 годин перед тим як додавати сполуки, розкриті у даному документі. Через декілька годин (наприклад, 24 годин, 48 годин або 72 годин росту клітин) визначали проліферацію клітин шляхом вимірювання загального вмісту ATP з використанням реагенту Cell Titer Glo (Promega) згідно з інструкціями виробника. Проліферацію EC50 визначали шляхом аналізу 8 точок ефектів дози сполуки при напівлогарифмічних інтервалах зі зниженням від 100 мкМ.

Інгібування RAS-опосередкованого передавання сигналу

Оцінювали здатність сполук, розкритих у даному документі, інгібувати RAS-опосередковане сигналізування і демонстрували її наступним чином. Клітини, що експресують RAS дикого типу або мутантний RAS (такий як G12C, G12V або G12A), оброблювали досліджуваною сполукою або не оброблювали (контрольні клітини). Інгібування сигналізування RAS однією або більше з досліджуваних сполук демонструвалося зниженням рівня стабільного стану фосфорильованого MEK і/або зв'язуванням Raf у клітинах, оброблених однією або більше з досліджуваних сполук, порівняно з контрольними клітинами.

Інгібування RAS-опосередкованого передавання сигналу

Оцінювали здатність сполук, розкритих у даному документі, інгібувати RAS-опосередковане сигналізування і демонстрували її наступним чином. Клітини, що експресують RAS дикого типу або мутантний RAS (такий як G12C, G12V або G12A), оброблювали досліджуваною сполукою або не оброблювали (контрольні клітини). Інгібування сигналізування RAS однією або більше з досліджуваних сполук демонструвалося процентним значенням зв'язування сполуки з G12C-мутантним білком RAS у клітинах, оброблених однією або більше з досліджуваних сполук, порівняно з контрольними клітинами.

Інгібування RAS-опосередкованого передавання сигналу

Оцінювали здатність сполук, розкритих у даному документі, інгібувати RAS-опосередковане сигналізування і демонстрували її наступним чином. Клітини, що експресують RAS дикого типу або мутантний RAS (такий як G12C, G12V або G12A), оброблювали досліджуваною сполукою або не оброблювали (контрольні клітини). Інгібування сигналізування RAS однією або більше з досліджуваних сполук демонструвалося зниженням зв'язування комплексу RAS з молекулами подальшого сигналізування (наприклад, Raf) у клітинах, оброблених однією або більше з досліджуваних сполук, порівняно з контрольними клітинами.

Кожну зі сполук у таблиці 1 досліджували згідно з вищевказаними способами і виявили їх ковалентний зв'язок з G12C KRAS до рівня щонайменше приблизно 5% (тобто з'ясували, що щонайменше приблизно 5% білків, присутніх у лунці, ковалентно зв'язані з досліджуваною сполукою).

Таблиця 2

Активність ілюстративних сполук*

№	% зв'язування	№	% зв'язування	№	% зв'язування	№	% зв'язування
1	+++	2	+	3	+	4	++++
5	+++	6	+++	7	++++	8	++
9	+++	10	++	11	++++	12	+
13	++	14	++	15	+++	16	++
17	+	18	++	19	++	20	+
21	+++	22	+	23	++	24	+
25	++	26	++	27	++	28	+
29	+	30	+	31	+	32	+
33	++	34	+++	35	+	36	+
37	++	38	++	39	+	40	+++
41	+	42	+++	43	+++	44	+++
45	+	46	++++	47	++++	48	++++
49	++++	50	+	51	++++	52	++++
53	++++	54	++	55	++++	56	++++

Таблиця 2

Активність ілюстративних сполук*

№	% зв'язування	№	% зв'язування	№	% зв'язування	№	% зв'язування
57	+	58	+++	59	++++	60	+
61	+	62	+	63	+	64	++
65	+	66	++++	67	+++	68	+
69	+	70	+++	71	+	72	++
73	++	74	+++	75	+	76	+
77	+++	78	+	79	+	80	+
81	+++	82	+	83	++	84	++
85	+++	86	+	87	+	88	+
89	+	90	+	91	++	92	+
93	+	94	++	95	++	96	+
97	++	98	+	99	+++	100	+++
101	+++	102	+++	103	++	104	+++
105	+	106	++++	107	++++	108	++
109	++++	110	+++	111	+++	112	+++
113	+++	114	+++	115	+++	116	++
117	+++	118	+++	119	+++	120	+++
121	++++	122	++	123	++++	124	+++
125	++++	126	++++	127	++++	128	+++
129	+	130	+	131	+	132	+++
133	++	134	++	135	+	136	++
137	+	138	++++	139	++++	140	+++
141	+	142	+	143	+++	144	+
145	++++	146	++++	147	++	148	+++
149	+	150	++++	151	+	152	+++
153	++++	154	++	155	++	156	++
157	+	158	++++	159	+++	160	+
161	++	162	+	163	+	164	+
165	н. д.	166	+	167	+	168	++
169	+++	170	+	171	+++	172	+++
173	++++	174	++	175	+++	176	+++
177	+	178	+	179	+	180	+
181	+	182	+++	183	+++	184	++++
185	++	186	+++	187	+++	188	+++
189	++	190	+	191	+++	192	++
193	++	194	++++	195	++++	196	++++
197	++	198	++++	199	н. д.	200	++
201	+++	202	+++	203	++++	204	+++
205	+	206	+++	207	++++	208	++++
209	++++	210	++++	211	+	212	++++
213	++	214	+	215	++	216	+
217	+++	218	+++	219	+	220	+++
221	++	222	+++	223	+	224	+++
225	++	226	+	227	++++	228	+
229	++	230	+	231	+++	232	+
233	+++	234	++++	235	+++	236	+++
237	++++	238	+++	239	+++	240	+++
241	+	242	++++	243	++++	244	+
245	+	246	++++	247	+++	248	N/A
249	+	250	++	251	++++	252	++++
253	++++	254	+++	255	+++	256	+++
257	++++	258	++	259	+++	260	++
261	+	262	+	263	+	264	++
265	+	266	+++	267	+	268	+++
269	+++	270	+++	271	+++	272	++++

Активність ілюстративних сполук*

№	% зв'язування	№	% зв'язування	№	% зв'язування	№	% зв'язування
273	++++	274	++++	275	++	276	+
277	+	278	++	279	+++	280	+++
281	++	282	+++	283	++	284	++++
285	+++	286	+	287	++	288	++
289	+++	290	+++	291	++++	292	+
293	++++	294	++++	295	+	296	+
297	+	298	++	299	+	300	++
301	++	302	+++	303	++	304	++
305	++	306	++	307	++	308	+++
309	+++	310	++++	311	+++	312	++++
313	+++	314	++++	315	+	316	++
317	н. д.	318	+	319	++	320	++
321	+	322	+++	323	+++	324	+
325	++	326	+	327	++	328	+
329	++	330	++	331	++	332	++
333	+	334	++++	335	++++	336	+++
337	+	338	++	339	++++	340	++++
341	++++	342	++++	343	+++	344	+++
345	++++	346	++++	347	++++	348	++++
349	+++	350	++++	351	++++	352	++++
353	++++	354	++++	355	++++	356	+++
357	++++	358	++++	359	++++	360	++++
361	++++	362	++	363	++++	364	++++
365	++++	366	++++	367	++++	368	++++
369	++++	370	+	371	++	372	+++
373	+++	374	+++	375	+++	376	н. д.

* Зв'язування для сполук 1-47 вимірювали протягом 24 год.; зв'язування для сполук 48-246 вимірювали протягом 2 год.; зв'язування для сполук 247-375 вимірювали протягом 30 хв., н. д. = результати очікуються.

- 5 + вказує на активність зв'язування від 5% до 25%;
 ++ вказує на активність зв'язування від більше 25% до 50%;
 +++ вказує на активність зв'язування від більше 50% до 75%;
 ++++ вказує на активність зв'язування більше 75%.

- 10 Усі з патентів США, публікацій заявки на видачу патенту США, заявок на видачу патенту США, іноземних патентів, іноземних заявок на видачу патенту і непатентних публікацій, посилання на які наведені у даному описі або прикріпленому інформаційному листі заявки, включені в даний документ за допомогою посилання у всій своїй повноті до рівня, який не суперечить даному опису.

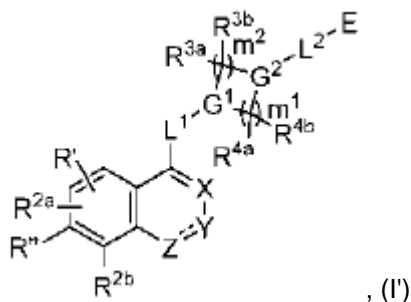
- 15 Попередня заявка на видачу патенту США з реєстраційним № 61/889460, яку було подано 10 жовтня 2013 року, попередня заявка на видачу патенту США з реєстраційним № 62/034619, яку було подано 7 серпня 2014 року, попередня заявка на видачу патенту США з реєстраційним № 62/052366, яку було подано 18 вересня 2014 року, заявка на видачу патенту Йорданії з реєстраційним № 289/2014, яку було подано 9 жовтня 2014 року і заявка на видачу патенту Тайваню з назвою "INHIBITORS OF KRAS G12C", яку було подано 9 жовтня 2014 року, включені в даний документ за допомогою посилання у всій своїй повноті.

З вищезазначеного буде зрозуміло, що, хоча конкретні варіанти здійснення даного винаходу були описані у даному документі з метою ілюстрації, можна застосовувати різні модифікації, що не виходячи за межі сутності та обсягу винаходу. Відповідно, даний винахід не є обмеженим чимось, крім прикладеної формули винаходу.

25

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, що характеризується наступною структурою (I):



або її фармацевтично прийнятна сіль, таутомер, проліки або стереоізомер, де кожний з G^1 і G^2 незалежно являє собою N або CH;

5 кожний з X та Y незалежно являє собою N, NR⁵ або CR⁶;
Z являє собою зв'язок, N або CR^{6a}, або Z являє собою NH, якщо Y являє собою C=O;
L¹ являє собою зв'язок або NR⁷;
L² являє собою зв'язок або алкілен;
R' являє собою H;

10 R" являє собою гетероциклі, гетероарил або арил, кожен з яких необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, аміно, ціано, ціаноC₁-C₆алкілу, ціаноC₃-C₈циклоалкілу, гідроксилу, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆алкілциклоалкілу, C₂-C₆алкінілу, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, C₁-C₆алкіламінілу, C₁-C₆алкілкарбоніламінілу, C₁-C₆гідроксилалкілу, C₁-C₆галогеналкілу, C₁-C₆алкоксіалкілу, амінілсульфону, амінілкарбонілу, амінілкарбонілC₁-C₆алкілу, амінілкарбонілC₃-C₈циклоалкілу, C₁-C₆алкіламінілкарбонілу, C₃-C₈циклоалкіламінілкарбонілу, C₃-C₈циклоалкілалкілу, конденсованого C₃-C₈циклоалкілу, гетероарилу і C₂-C₆алкенілкарбоніламінілу;

кожний з R^{2a} і R^{2b} незалежно являє собою H, галоген, гідроксил, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_1 - C_6 алкокси або C_3 - C_8 циклоалкіл;

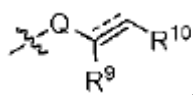
у кожному випадку R^{3a} і R^{3b} незалежно являють собою H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, ціано, C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкініл, гідроксилалкіл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл, ціаноалкіл, карбоксіалкіл, амінілкарбоніалкіл або амінілкарбоніл; або R^{3a} і R^{3b} з'єднуються з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця; або R^{3a} являє собою H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, ціано, C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкініл, гідроксилалкіл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл, ціаноалкіл, карбоксіалкіл, амінілкарбоніалкіл або амінілкарбоніл, а R^{3b} з'єднується з R^{4b} з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця;

у кожному випадку R^{4a} і R^{4b} незалежно являють собою H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, ціано, C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкініл, гідроксилалкіл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл, ціаноалкіл, карбоксіалкіл, амінілкарбонілалкіл або амінілкарбоніл; або R^{4a} і R^{4b} з'єднуються з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця, або R^{4a} являє собою H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, ціано, C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкініл, гідроксилалкіл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл, ціаноалкіл, карбоксіалкіл, амінілкарбонілалкіл або амінілкарбоніл, а R^{4b} з'єднується з R^{3b} з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця;

у кожному випадку R^5 незалежно являє собою Н або C_1-C_6 алкіл;
у кожному випадку R^6 незалежно являє собою Н, оксо, ціано, ціаноалкіл, аміно, амінілалкіл, амінілалкіламініл, амінілкарбоніл, амінілсульфоніл, $-CO_2NR^aR^b$, де кожний з R^a і R^b незалежно являє собою Н або C_1-C_6 алкіл, або R^a і R^b з'єднуються з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного кільця, алкіламініл, галогеналкіламініл, гідроксилалкіламініл, амідинілалкіл, амідинілалкоксо, амідинілалкіламініл, гуанідинілалкіл, гуанідинілалкоксо, гуанідинілалкіламініл, C_1-C_6 алкоксо, амінілалкоксо, алкіламінілалкоксо, алкілкарбоніламінілалкоксо, C_1-C_6 алкіл, гетероцикліл, гетероциклілокси, гетероциклілалкілокси, гетероцикліламініл, гетероциклілалкіламініл, гетероарил, гетероарилокси, гетероарилалкілокси, гетероариламініл, гетероарилалкіламініл, арил, арилокси, ариламініл, арилалкіламініл, арилалкілокси або зв'язок з L^1 :

45 R^{6a}, являє собою H або алкіл;
R⁷ являє собою H або C₁-C₆алкіл;
кожний з m¹ і m² незалежно дорівнює 1, 2 або 3;

означає одинарний або подвійний зв'язок, завдяки якому насичені всі валентності; і Е має наступну структуру:



де \equiv означає подвійний або потрійний зв'язок;

Q являє собою $-C(=O)-$, $-C(=NR^8)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ або $-NR^8S(=O)_2-$;

5 R^8 являє собою H, C_1-C_6 алкіл або гідроксилалкіл;

R^9 являє собою H, $-OH$, $-CN$ або C_1-C_6 алкіл;

якщо \equiv являє собою подвійний зв'язок, тоді кожний з R^9 і R^{10} незалежно являє собою H, ціано, карбоксил, C_1-C_6 алкіл, алкоксикарбоніл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл, гетероарил або гідроксилалкіл, або R^9 і R^{10} з'єднуються з утворенням карбоциклічного або гетероциклічного

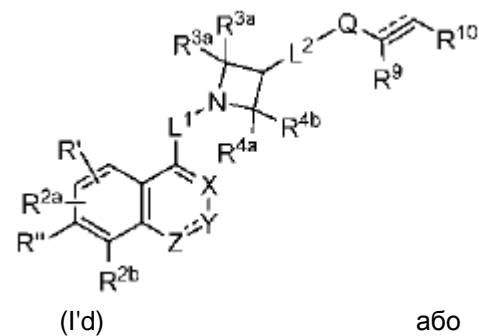
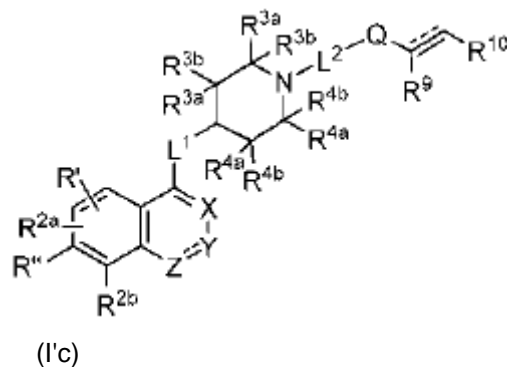
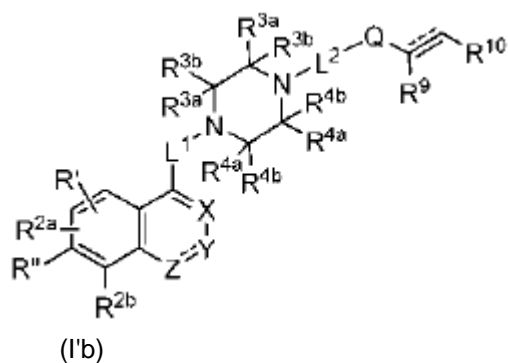
10 кільця;

якщо \equiv являє собою потрійний зв'язок, тоді R^9 відсутній, а R^{10} являє собою H, C_1-C_6 алкіл, амінілалкіл, алкіламінілалкіл або гідроксилалкіл; і

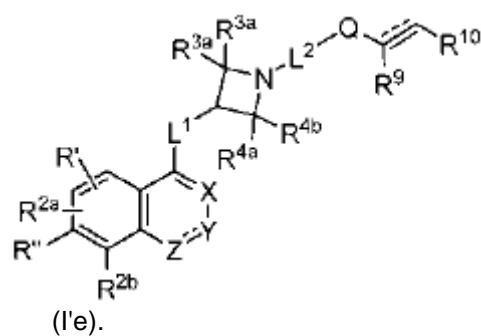
де проліки вибрані з ацетатних, форміатних та бензоатних похідних гідрокси-функціональної групи або ацетамідних, формамідних та бензамідних похідних аміної функціональної групи.

15

2. Сполука за п. 1, де сполука характеризується однією з наступних структур (I'b), (I'c), (I'd) або (I'e):

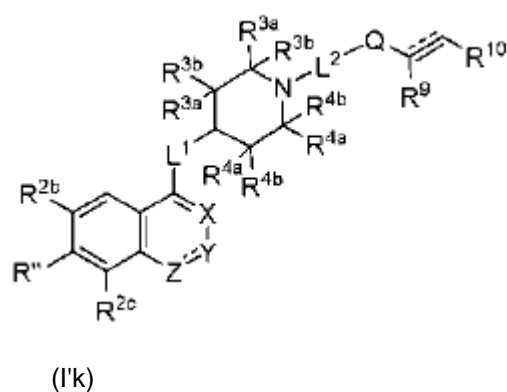
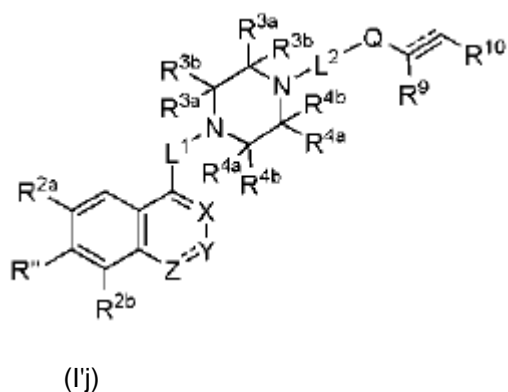


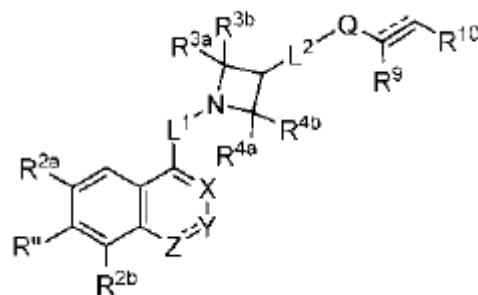
або



3. Сполука за п. 2, де сполука характеризується однією з наступних структур (I'j), (I'k), (I'l) або (I'm):

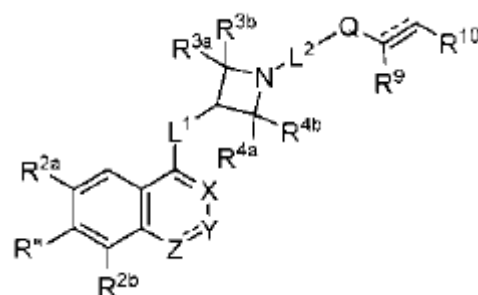
25





(I'l)

або



(I'm).

5

4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, де R" являє собою арил.

5. Сполука за п. 4, де R" являє собою феніл.

6. Сполука за п. 4, де R" являє собою нафтил.

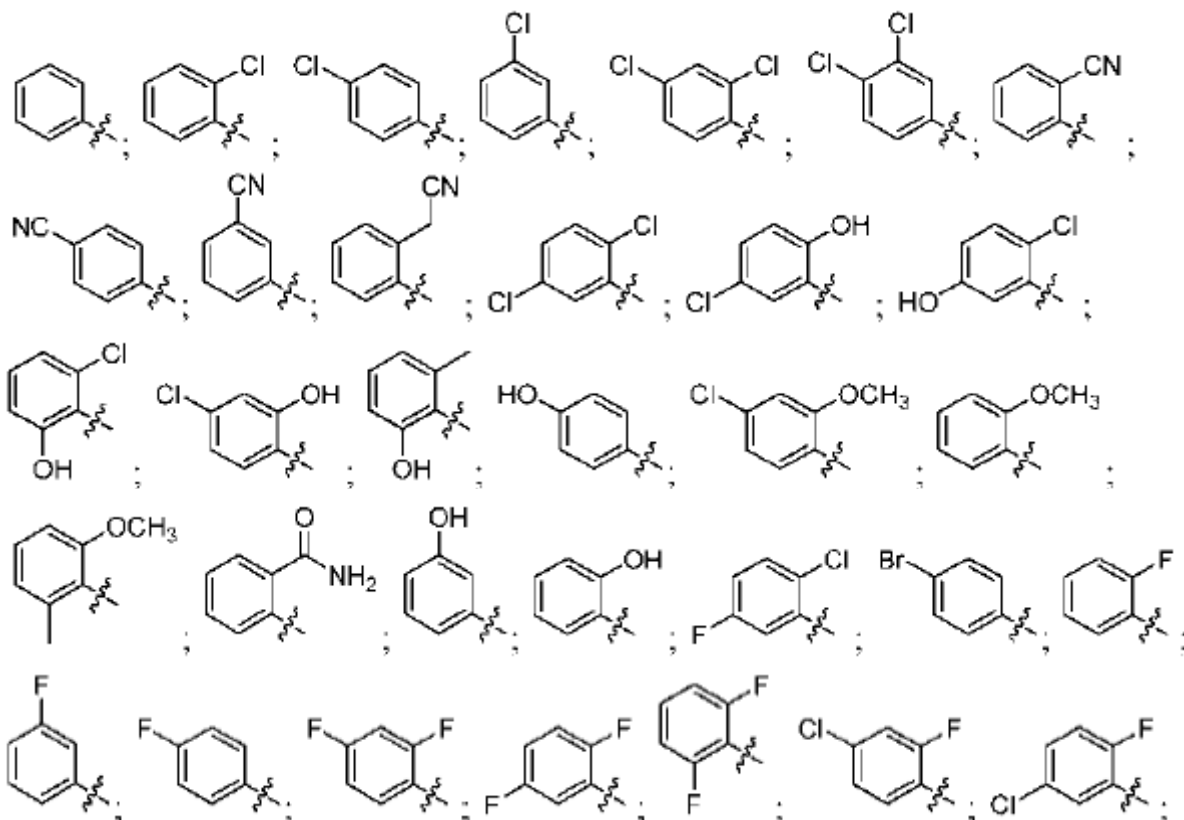
7. Сполука за будь-яким із пп. 4-6, де R" є незаміщеним.

10 8. Сполука за будь-яким із пп. 4-6, де R" є заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, ціаноC₁-C₆алкілу, ціаноC₃-C₈циклоалкілу, гідроксилу, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆алкілциклоалкілу, C₂-C₆алкінілу, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, C₁-C₆алкіламінілу, C₁-C₆алкілкарбоніламінілу, C₁-C₆гідроксилалкілу, C₁-C₆галогеналкілу, C₁-C₆алкоксіалкілу, амінілсульфону, амінілкарбонілу, амінілкарбонілC₁-C₆алкілу, амінілкарбонілC₃-C₈циклоалкілу, C₁-C₆алкіламінілкарбонілу, C₃-C₈циклоалкіламінілкарбонілу, C₃-C₈циклоалкілалкілу і C₃-C₈циклоалкілу, конденсованого C₃-C₈циклоалкілу і гетероарилу.

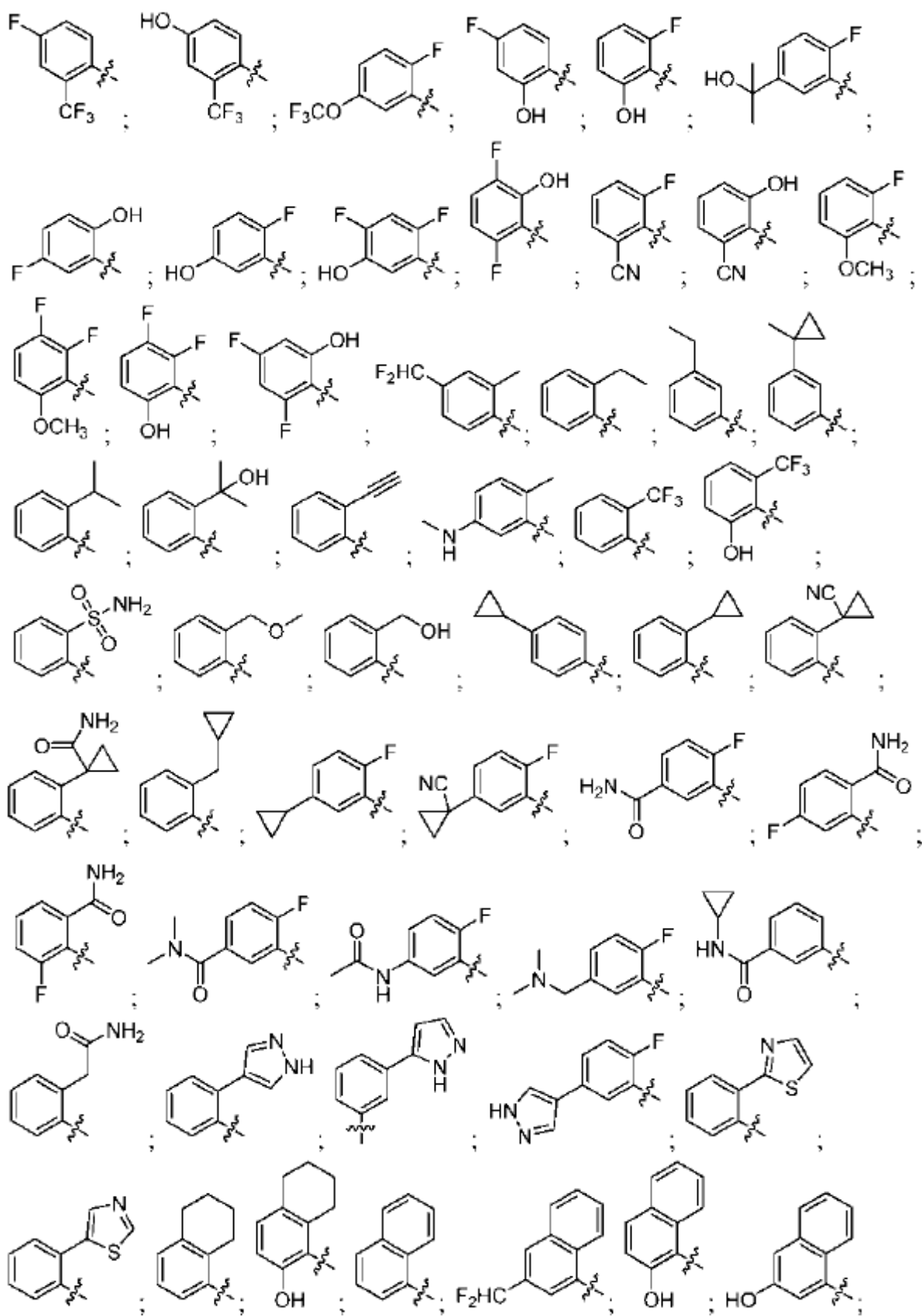
15 9. Сполука за п. 8, де замісники вибрані із фтору, хлору, бром, ціано, гідроксилу, гідроксиметилу, метокси, метоксиметилу, метилу, етилу, ізопропілу, диформетилу, трифторметилу, амінілкарбонілу і циклопропілу.

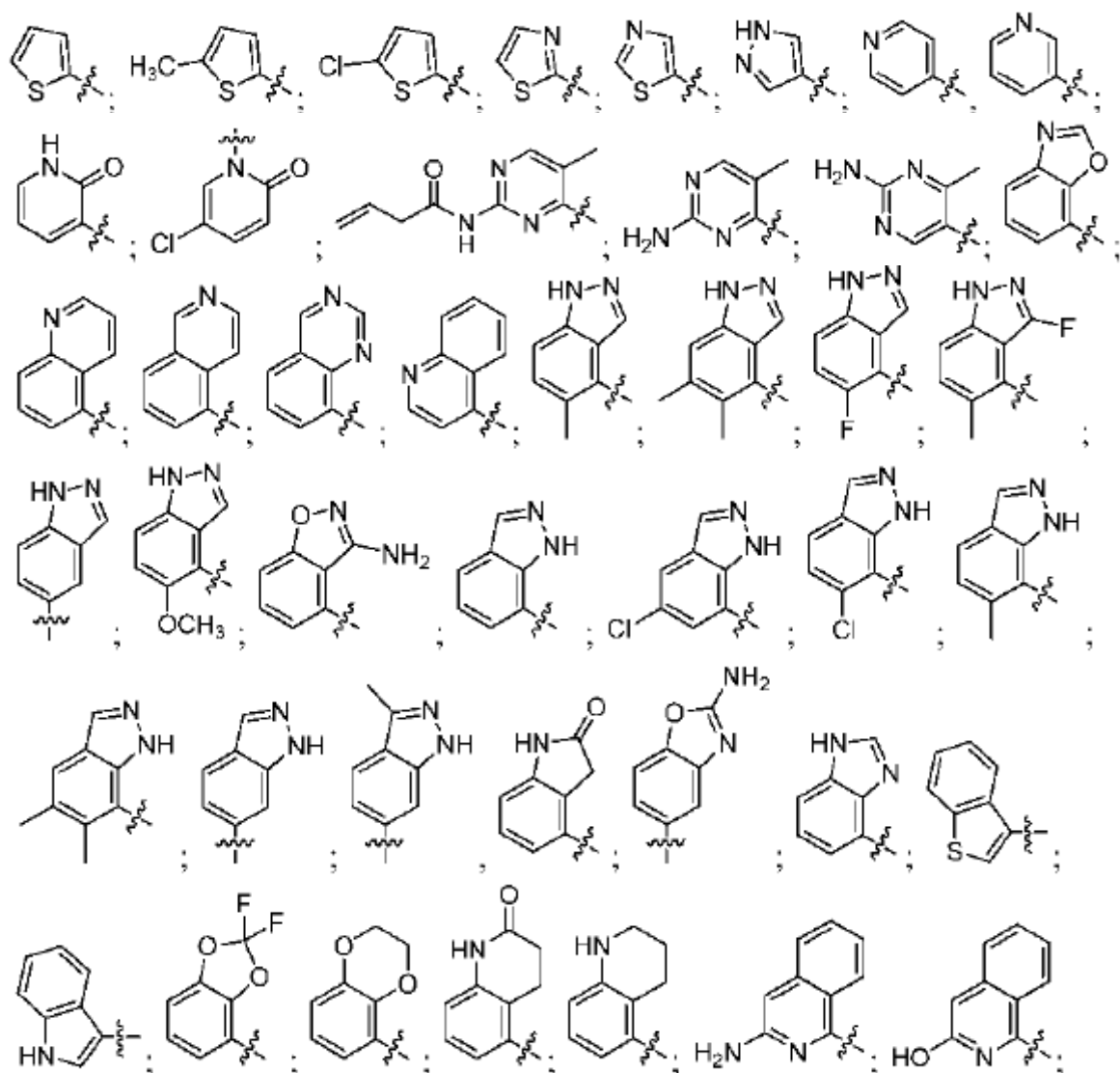
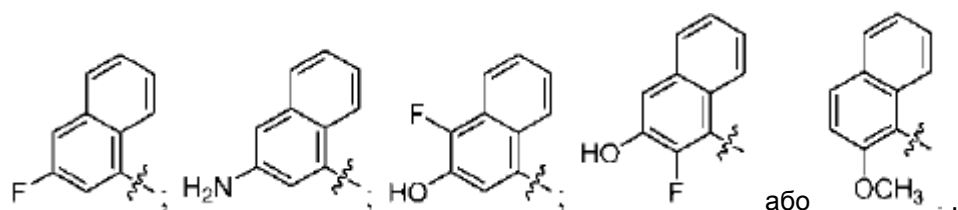
20

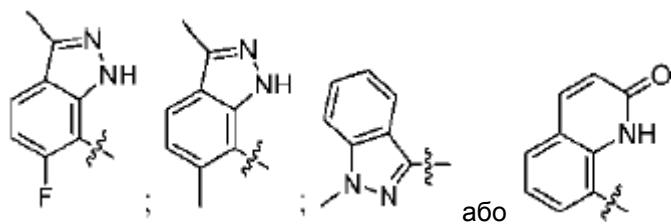
10. Сполука за будь-яким із пп. 1-9, де R" характеризується однією з наступних структур:



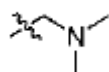
25



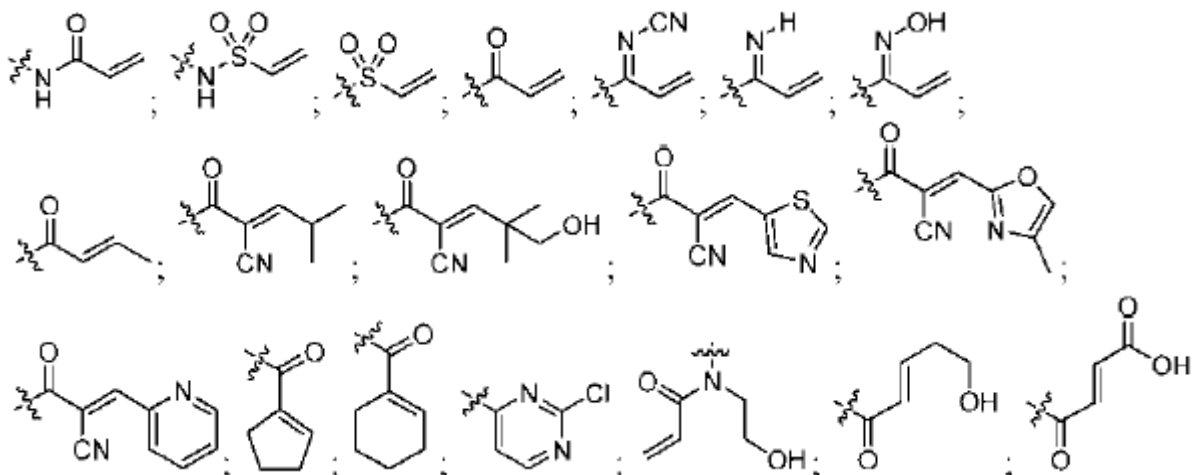


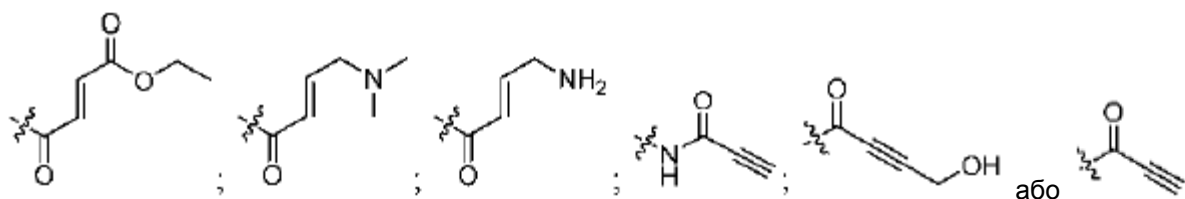


18. Сполука за будь-яким із пп. 1-17, де R^{2a} являє собою Н.
 19. Сполука за будь-яким із пп. 1-17, де R^{2a} являє собою галоген.
 5 20. Сполука за п. 19, де R^{2a} являє собою хлор, фтор або CF_3 .
 21. Сполука за будь-яким із пп. 1-17, де R^{2a} являє собою C_1 - C_6 алкіл.
 22. Сполука за будь-яким із пп. 1-17, де R^{2a} являє собою C_3 - C_8 циклоалкіл.
 23. Сполука за п. 22, де R^{2a} являє собою циклопропіл.
 24. Сполука за будь-яким із пп. 1-23, де R^{2b} являє собою Н.
 10 25. Сполука за будь-яким із пп. 1-23, де R^{2b} являє собою галоген.
 26. Сполука за п. 25, де галоген являє собою хлор або фтор.
 27. Сполука за будь-яким із пп. 1-26, де Q являє собою $-C(=O)-$.
 28. Сполука за будь-яким із пп. 1-26, де Q являє собою $-S(=O)_2-$.
 29. Сполука за будь-яким із пп. 1-26, де Q являє собою $-NR^8C(=O)-$.
 15 30. Сполука за будь-яким із пп. 1-26, де Q являє собою $-NR^8S(=O)_2-$.
 31. Сполука за п. 29 або п. 30, де R^8 являє собою Н.
 32. Сполука за п. 29 або п. 30, де R^8 являє собою гідроксилалкіл.
 33. Сполука за п. 32, де гідроксилалкіл являє собою 2-гідроксилалкіл.
 34. Сполука за будь-яким із пп. 1-33, де щонайменше один із R^9 або R^{10} являє собою Н.
 20 35. Сполука за п. 34, де кожний з R^9 і R^{10} являє собою Н.
 36. Сполука за будь-яким із пп. 1-34, де R^{10} являє собою алкіламінілалкіл.
 37. Сполука за п. 36, де R^{10} характеризується наступною структурою:



- 25 38. Сполука за будь-яким із пп. 1-34, де R^{10} являє собою гідроксилалкіл.
 39. Сполука за п. 38, де гідроксилалкіл являє собою 2-гідроксилалкіл.
 40. Сполука за будь-яким із пп. 1-33, де R^9 і R^{10} з'єднуються з утворенням карбоциклічного кільця.
 30 41. Сполука за п. 40, де карбоциклічне кільце являє собою циклопентенове, циклогексенове або фенільне кільце.
 42. Сполука за будь-яким із пп. 1-41, де E характеризується однією з наступних структур:





43. Сполука за будь-яким із пп. 1-42, де L^1 являє собою зв'язок.

44. Сполука за будь-яким із пп. 1-42, де L^1 являє собою $-NR^7-$.

5 45. Сполука за п. 44, де L^1 являє собою $-NH-$.

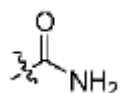
46. Сполука за будь-яким із пп. 1-45, де L^2 являє собою зв'язок.

47. Сполука за будь-яким із пп. 1-45, де L^2 являє собою алкілен.

48. Сполука за п. 47, де L^2 являє собою $-CH_2-$ або $-CH_2CH_2-$.

10 49. Сполука за будь-яким із пп. 1-48, де R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} і R^{4b} незалежно являють собою H або C_1-C_6 алкіл.

50. Сполука за будь-яким із пп. 1-48, де R^{3a} або R^{4a} являє собою амінілкарбоніл.



51. Сполука за п. 50, де амінілкарбоніл являє собою

52. Сполука за будь-яким із пп. 1-48, де R^{3a} або R^{4a} являє собою ціано або ціаноалкіл.

53. Сполука за будь-яким із пп. 1-52, де Z являє собою N.

15 54. Сполука за п. 53, де X являє собою N.

55. Сполука за п. 53, де Y являє собою N.

56. Сполука за п. 54, де Y являє собою CR^6 , де R^6 являє собою H.

57. Сполука за п. 53, де Y являє собою CR^6 , де R^6 являє собою H і X являє собою CR^6 , де R^6 являє собою ціано, метокси або аміно.

20 58. Сполука за п. 57, де X являє собою CR^6 , а R^6 являє собою ціано.

59. Сполука за п. 55, де X являє собою CR^6 , де R^6 являє собою H.

60. Сполука за п. 1, де Z являє собою зв'язок.

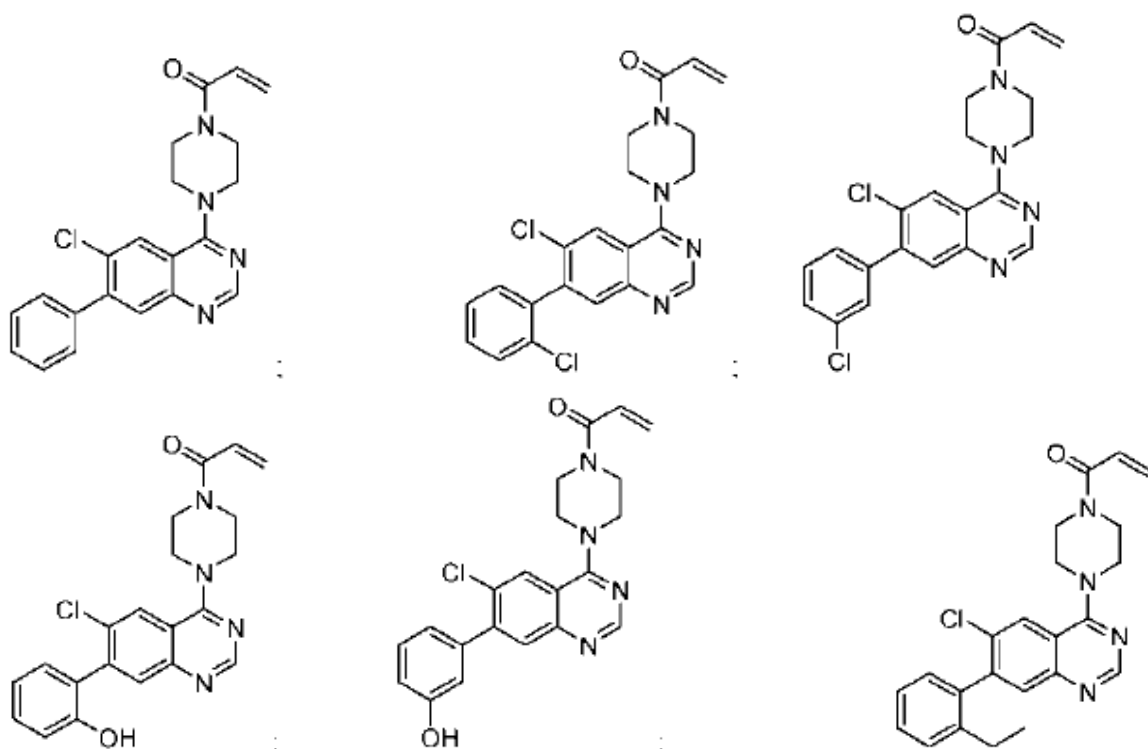
61. Сполука за п. 1 або п. 60, де Y являє собою NR^5 .

62. Сполука за п. 61, де R^5 являє собою H.

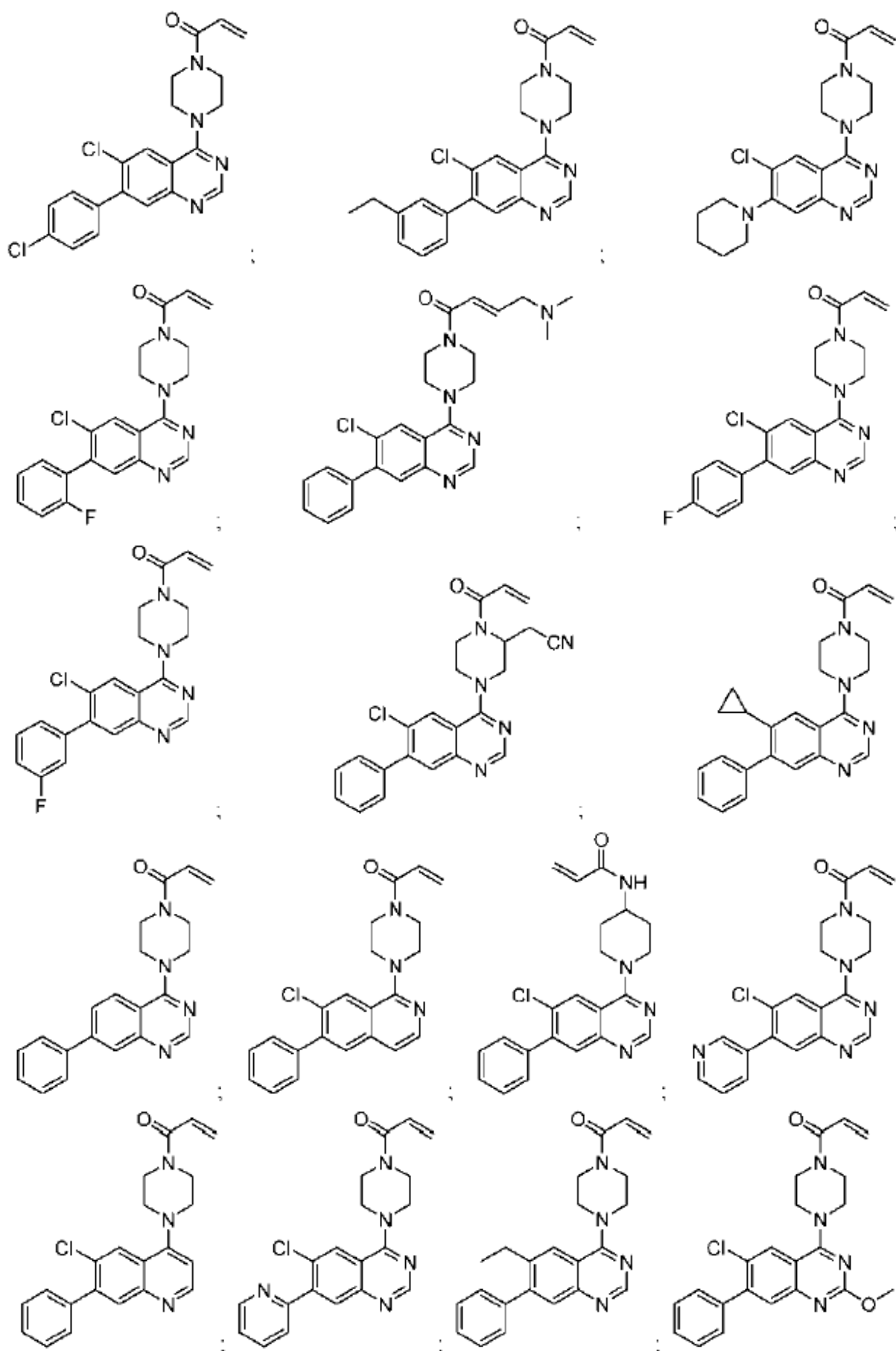
25 63. Сполука за п. 1, де X або Y являє собою CR^6 .

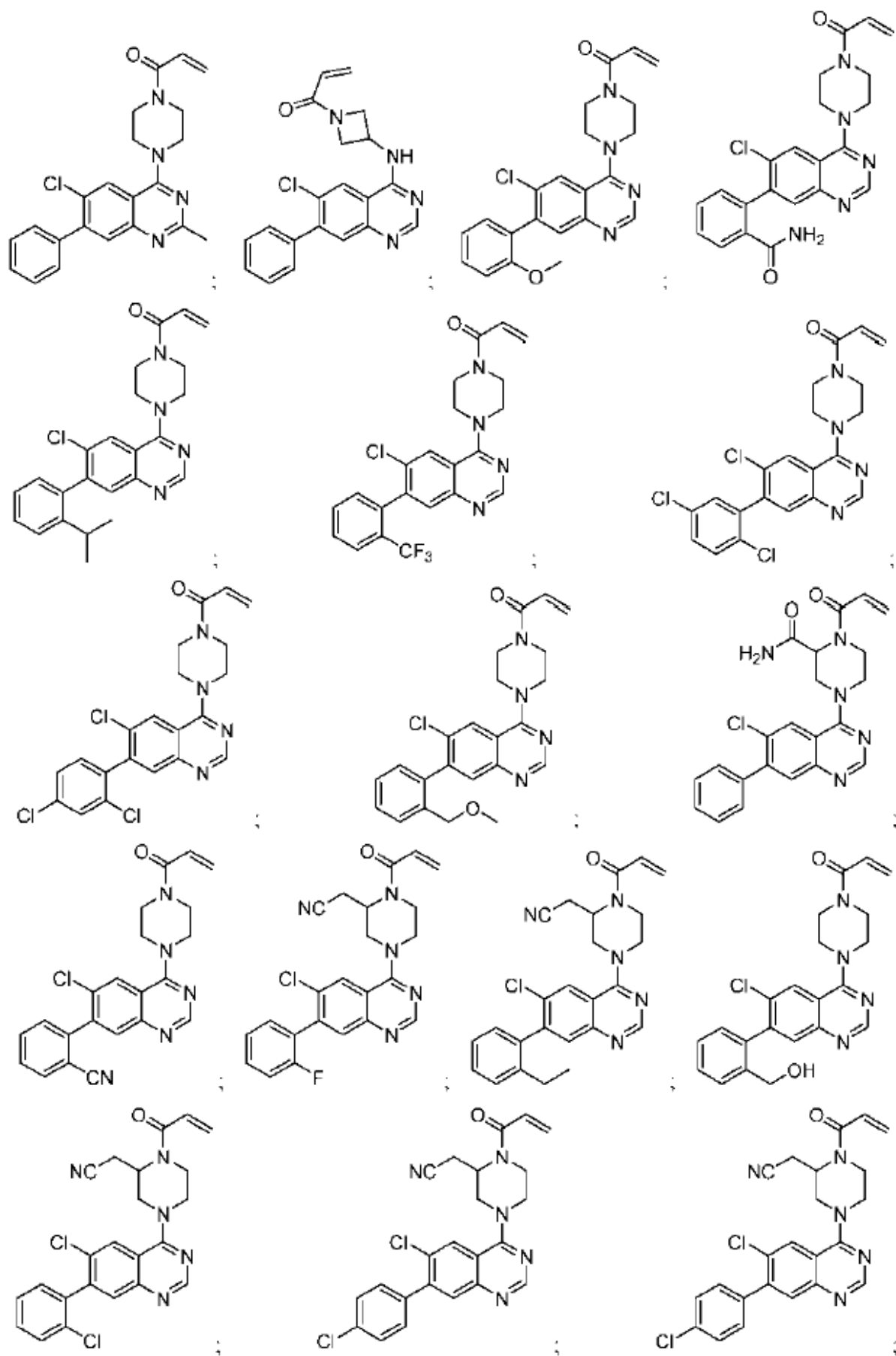
64. Сполука за п. 63, де R^6 являє собою ціано, метокси або аміно.

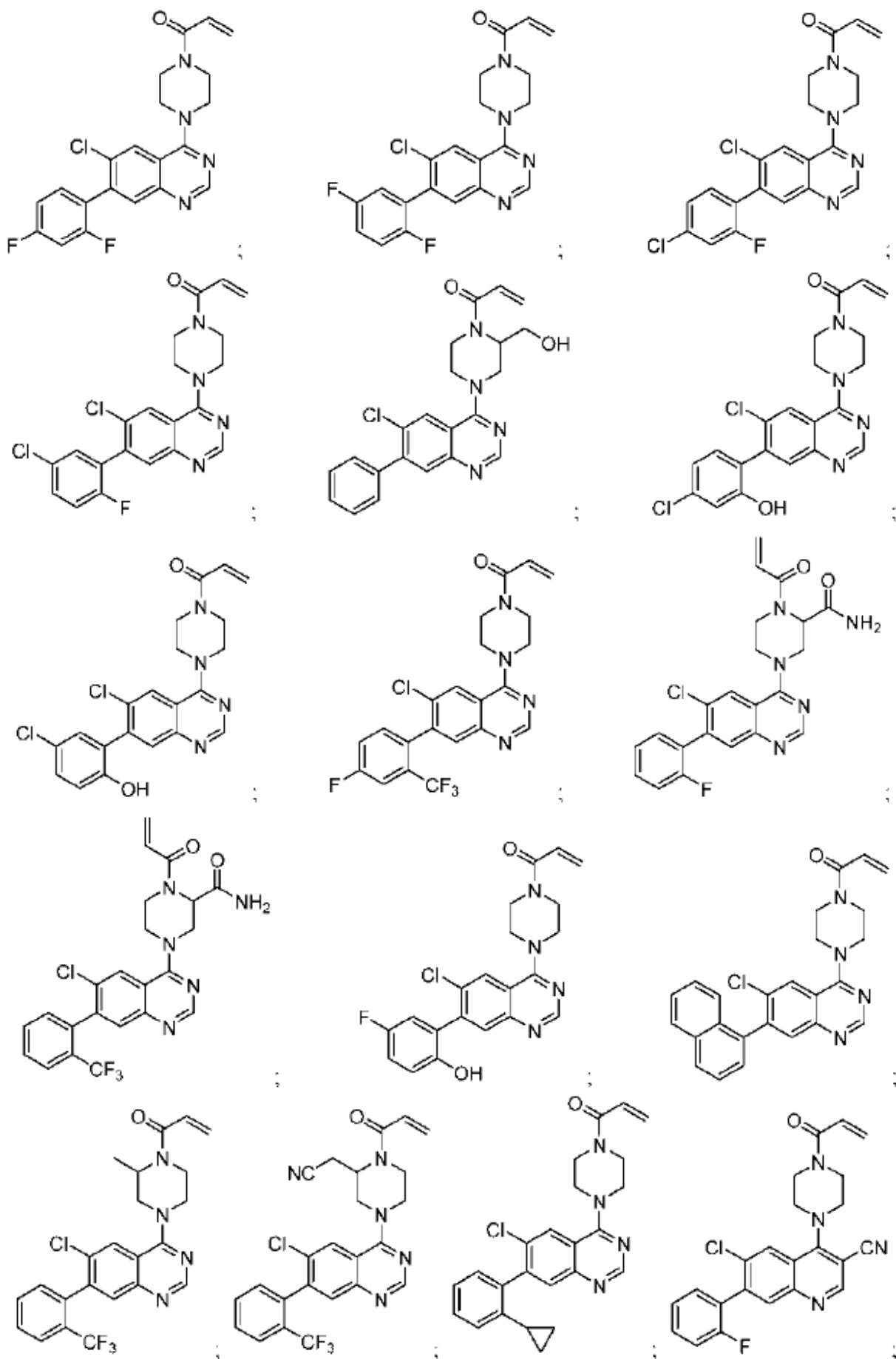
65. Сполука за п. 1, де сполука має одну з наступних структур:

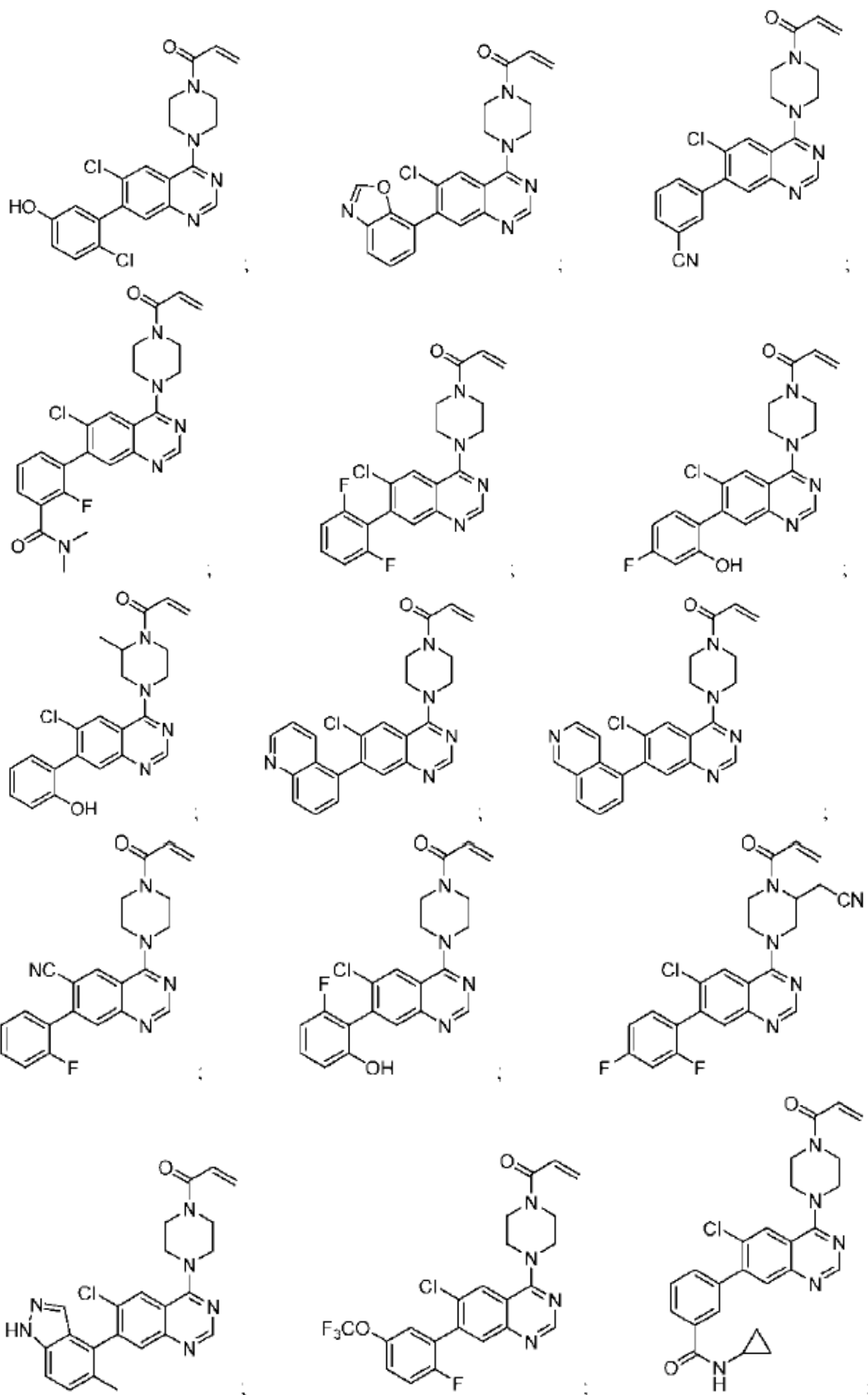


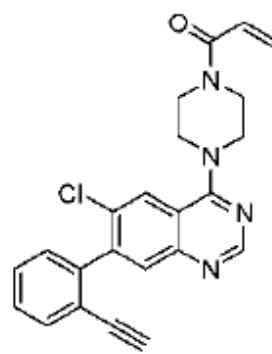
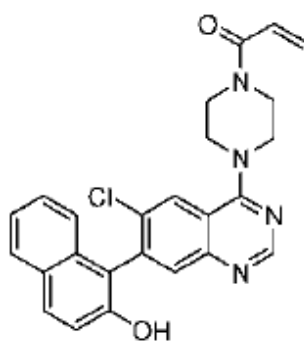
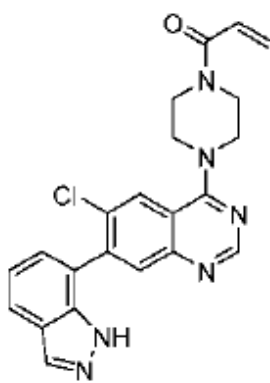
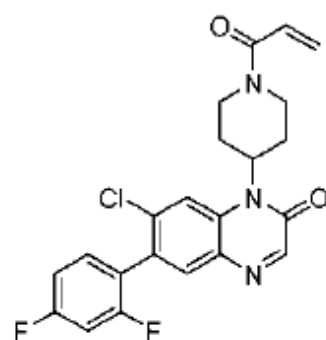
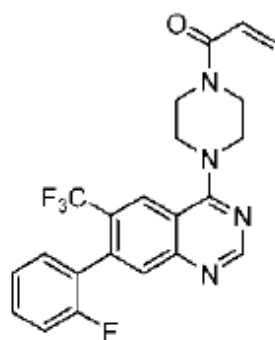
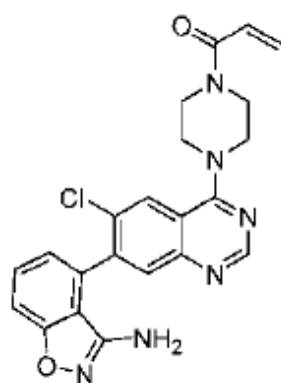
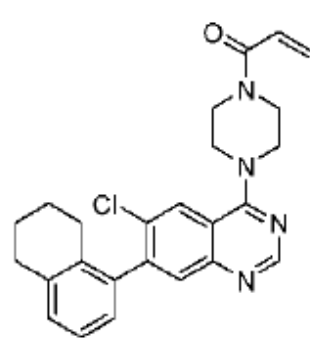
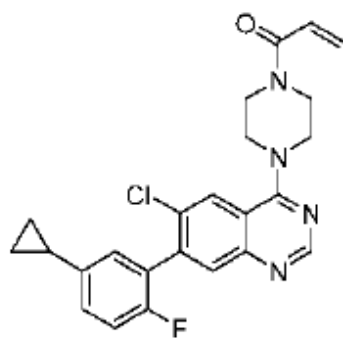
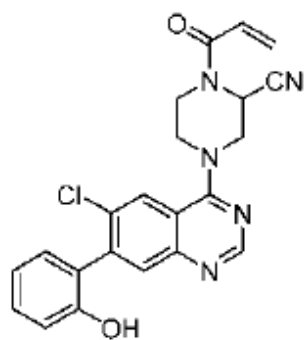
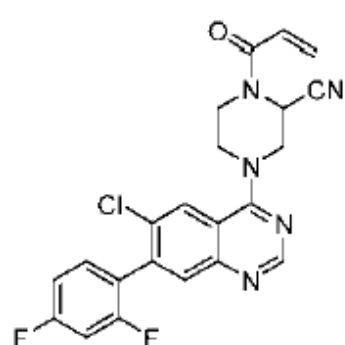
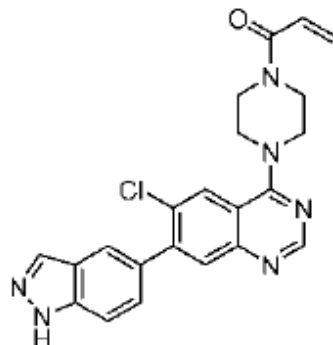
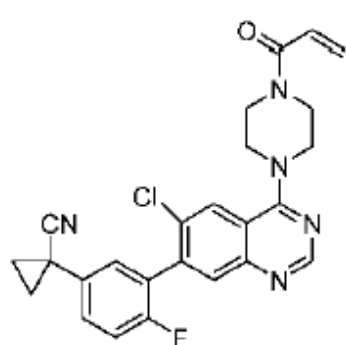
30

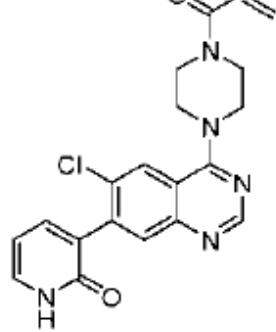
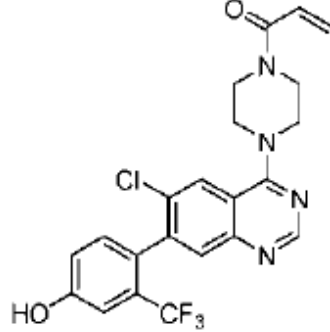
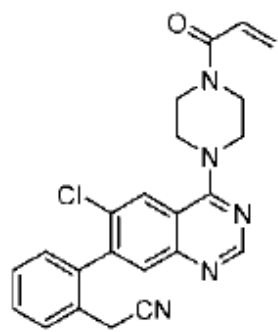
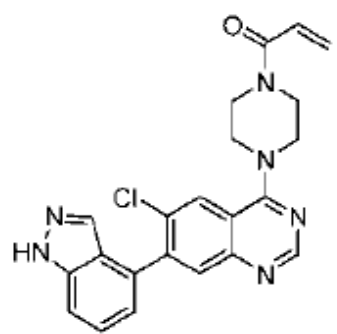
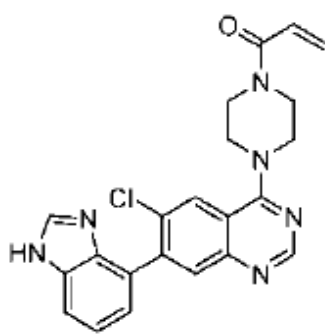
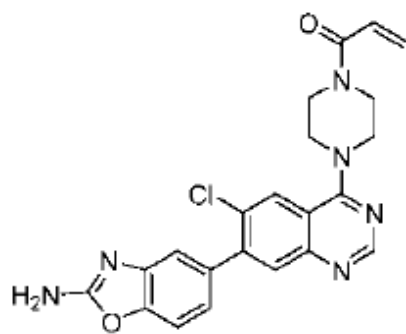
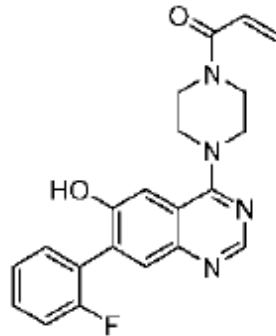
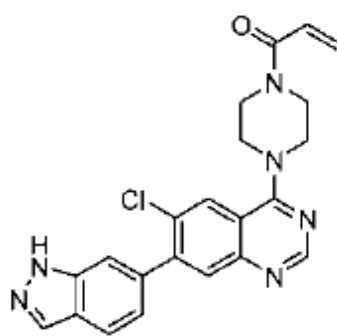
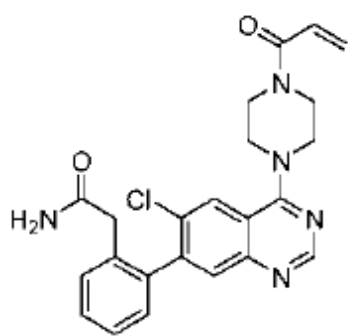
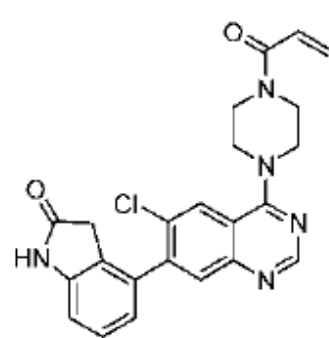
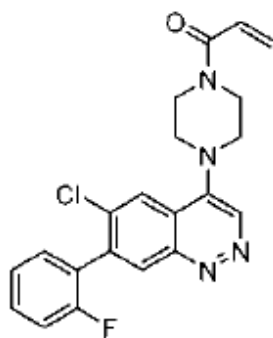
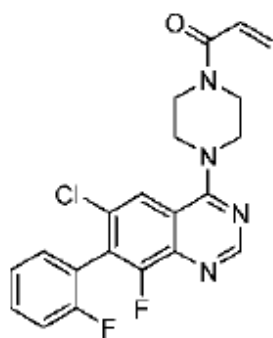
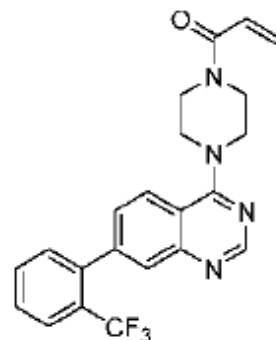
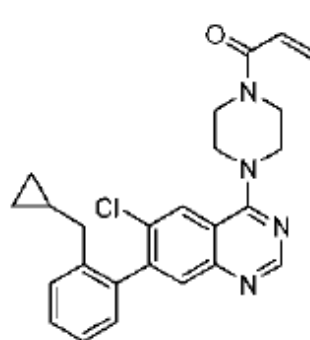
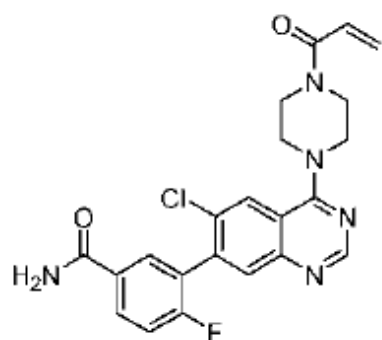


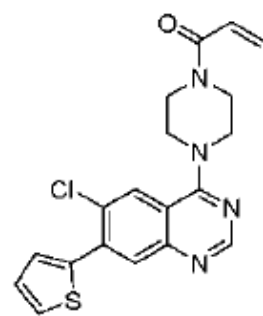
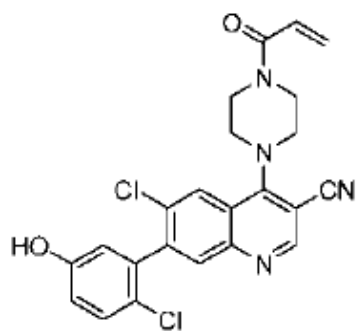
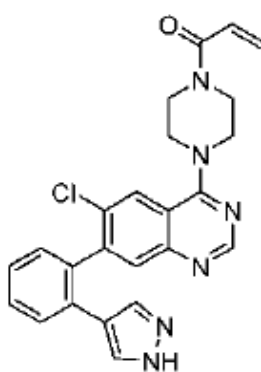
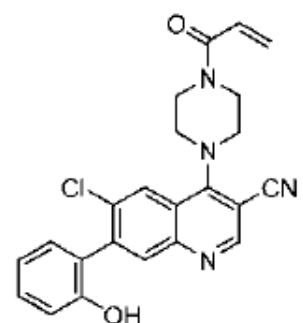
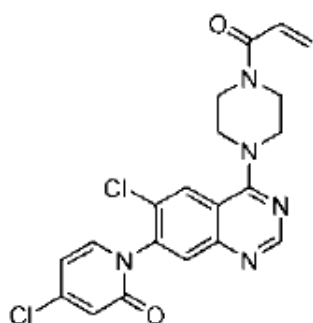
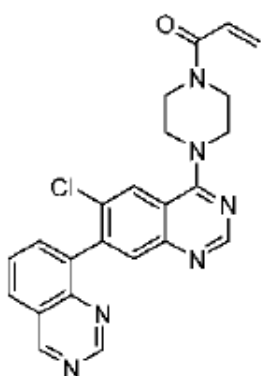
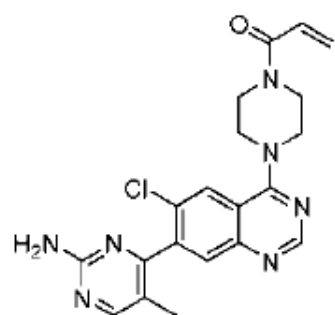
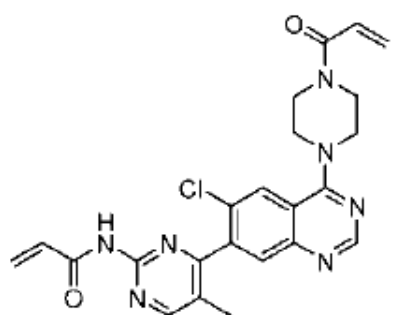
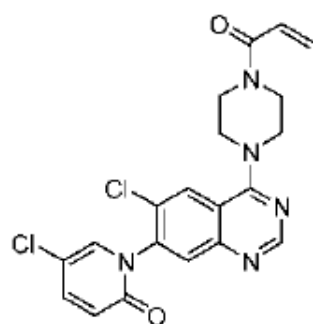
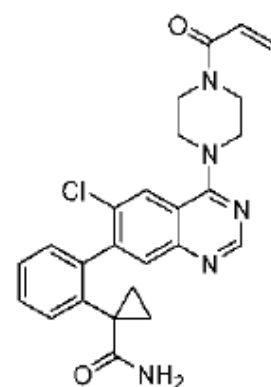
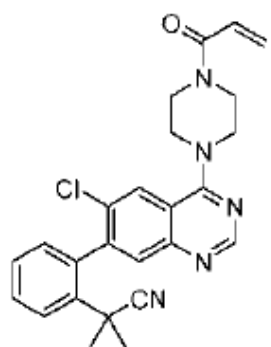
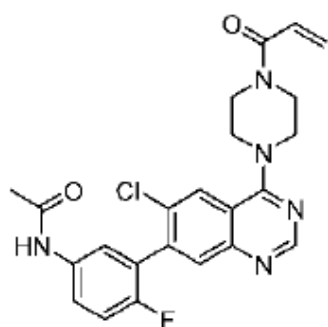
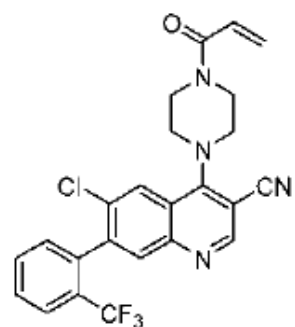
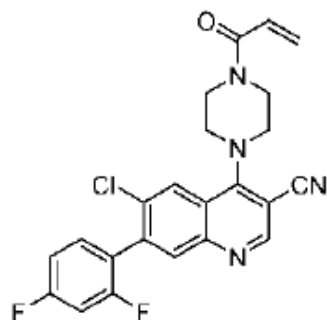
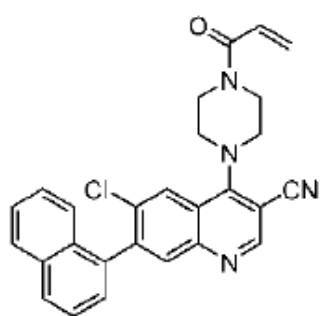


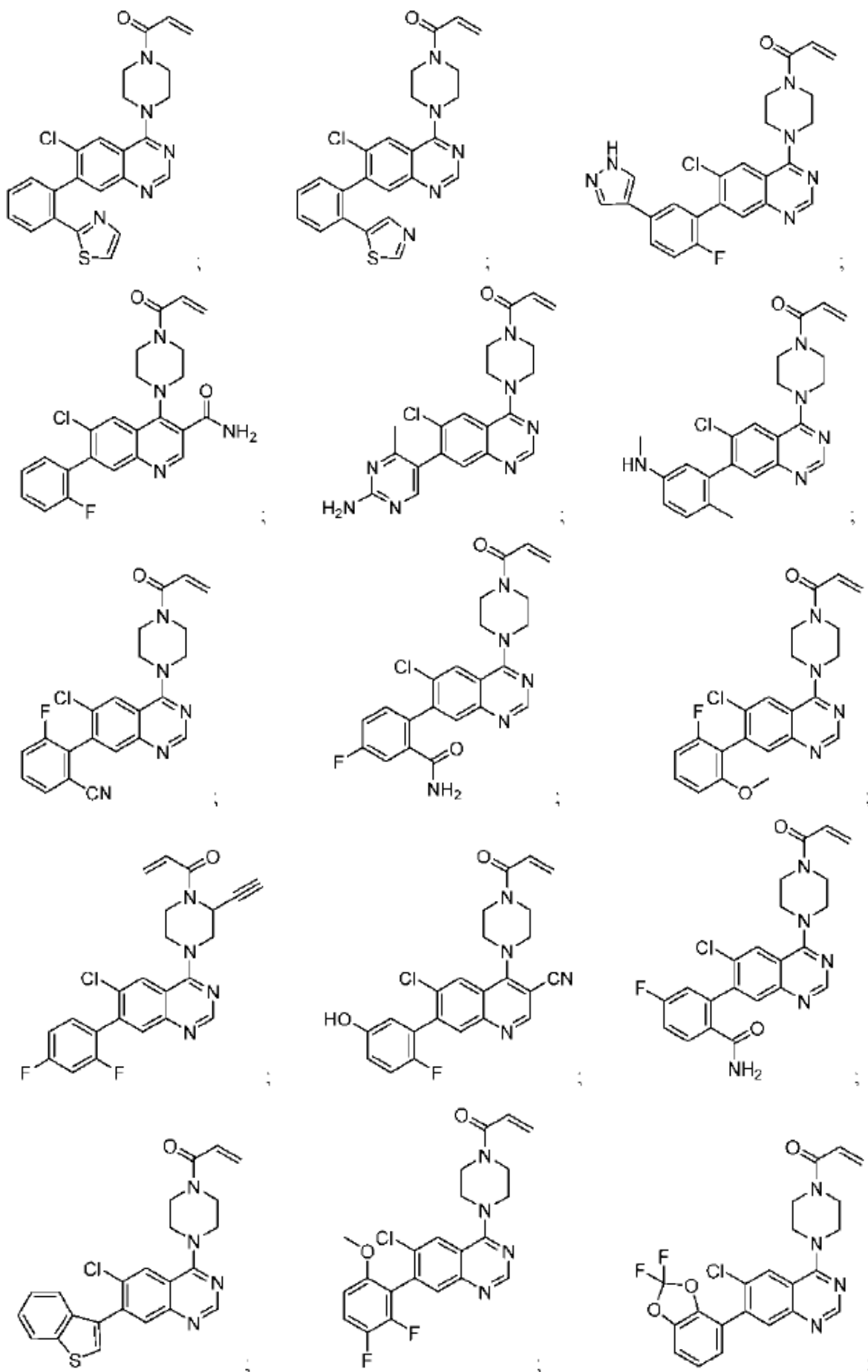


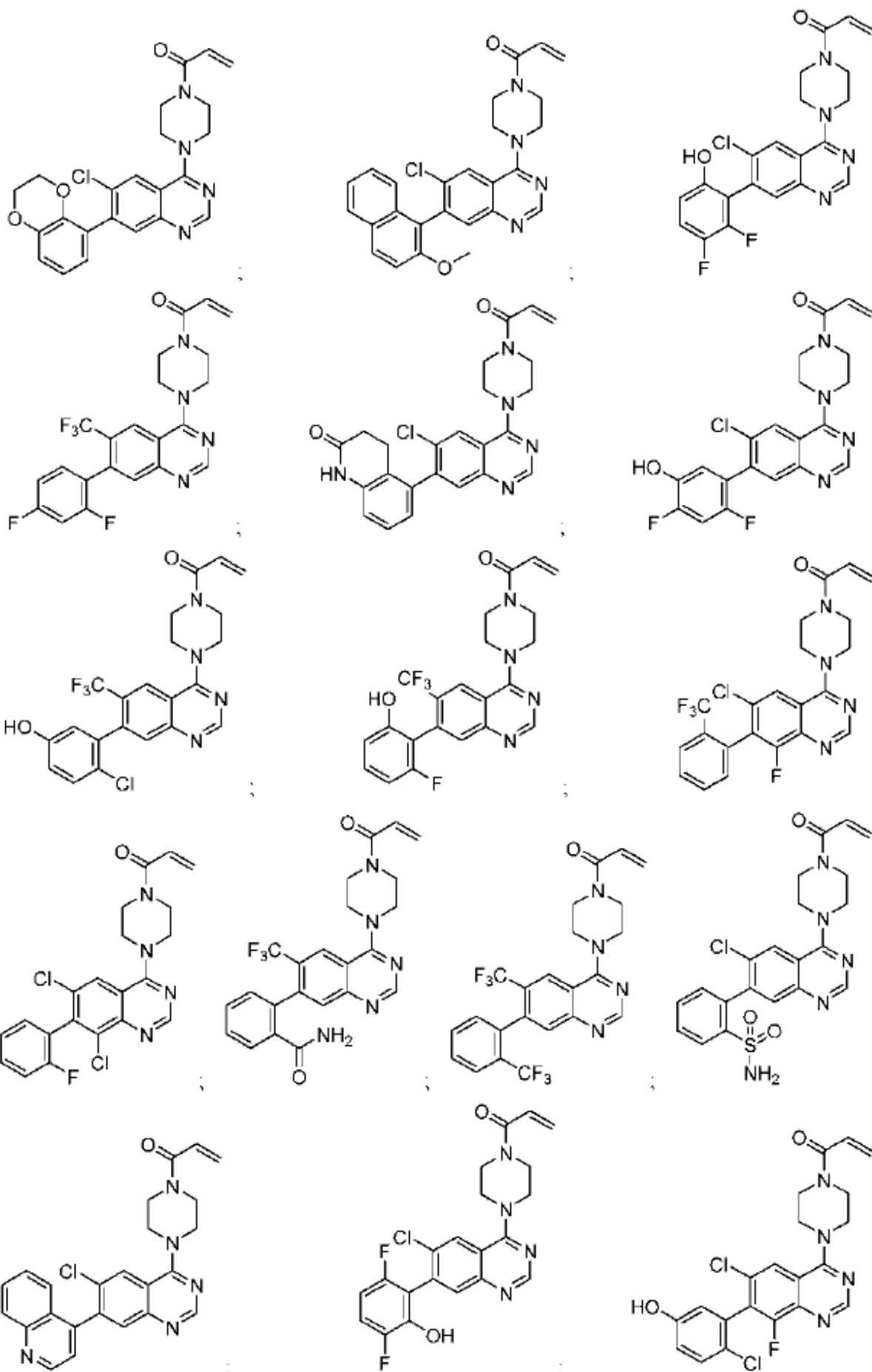


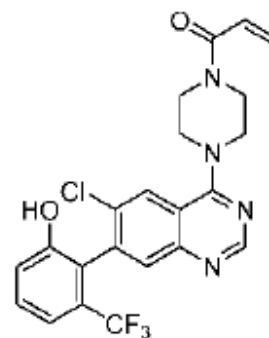
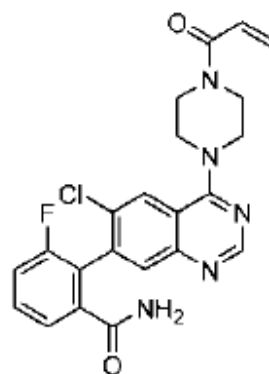
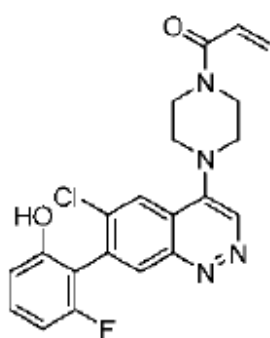
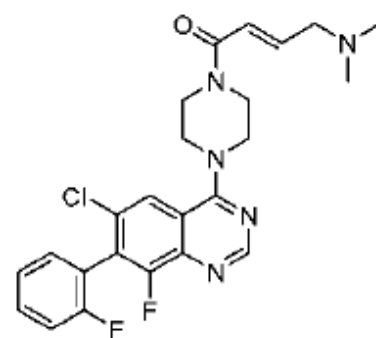
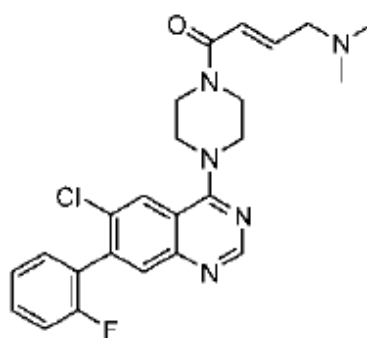
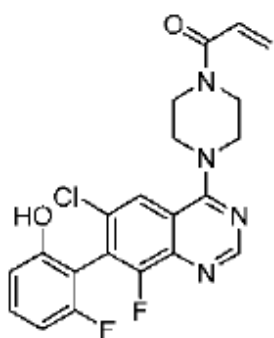
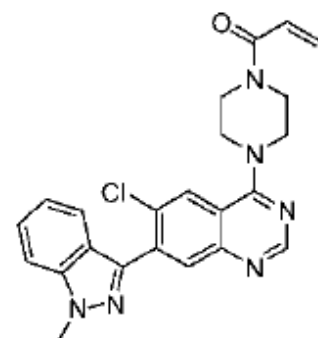
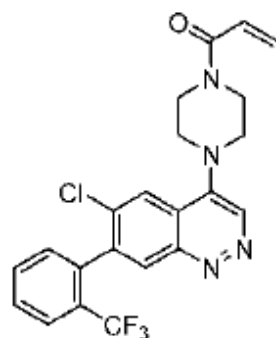
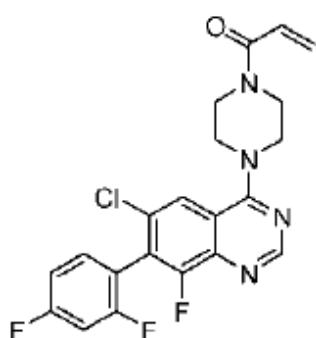
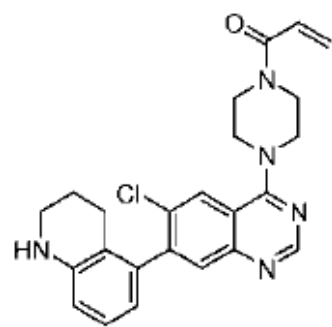
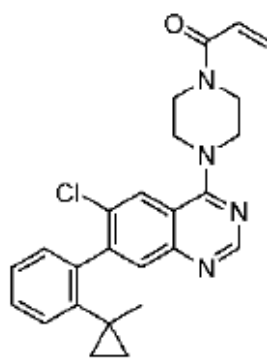
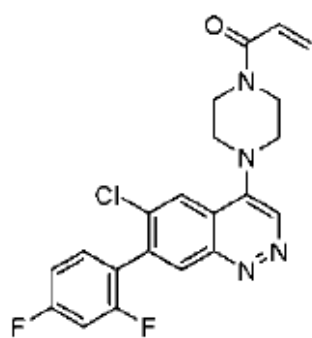
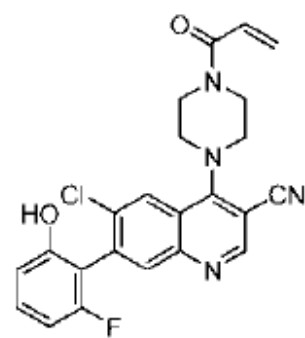
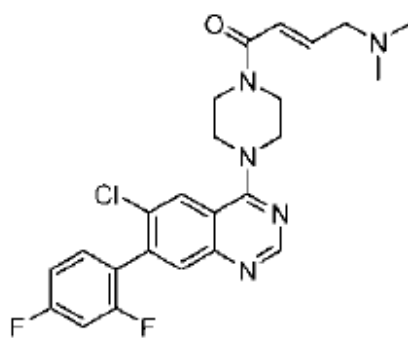
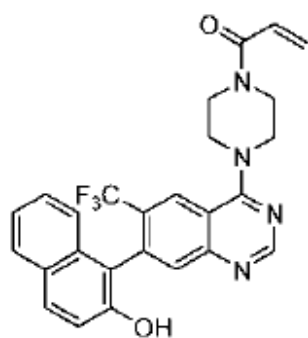


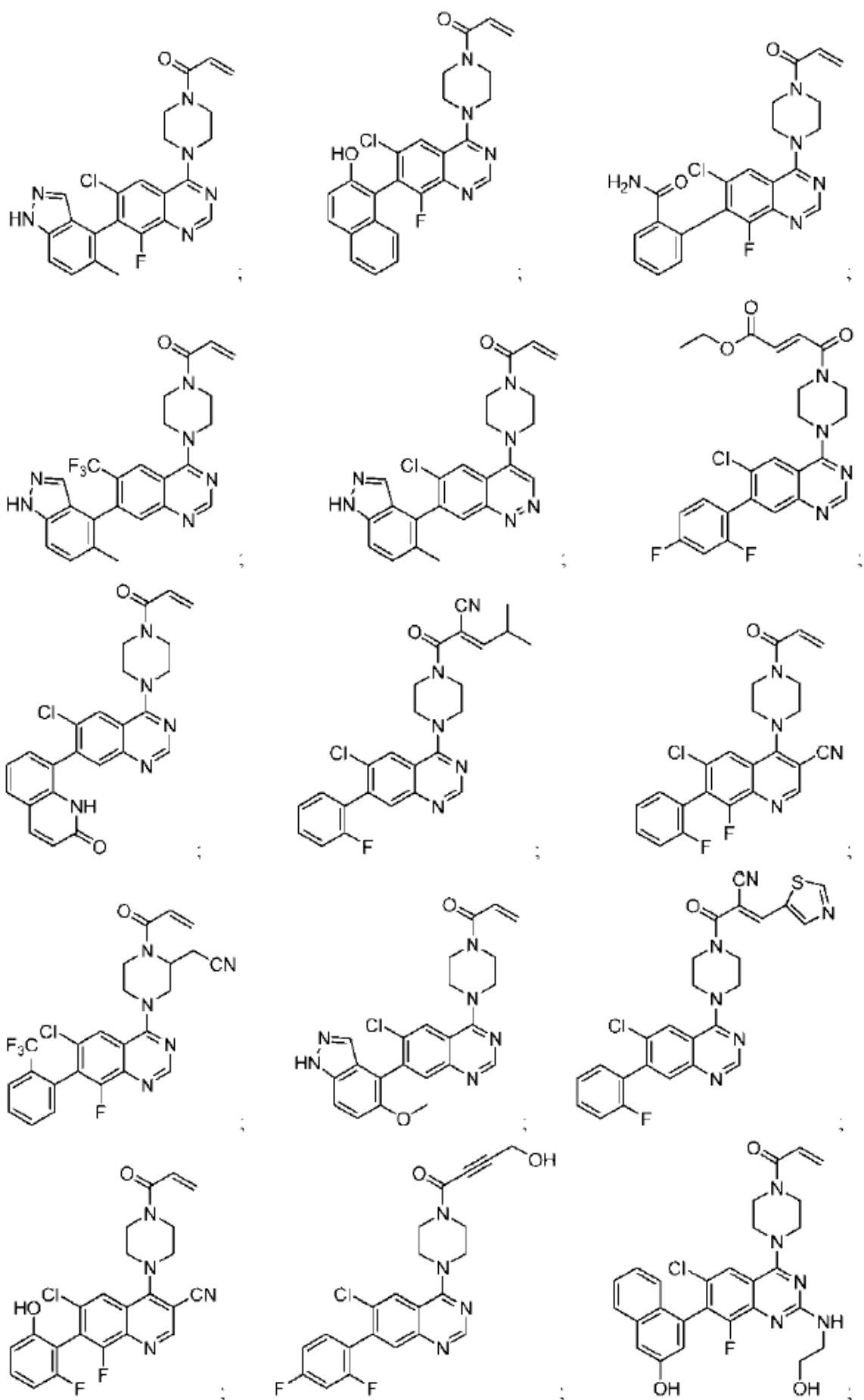


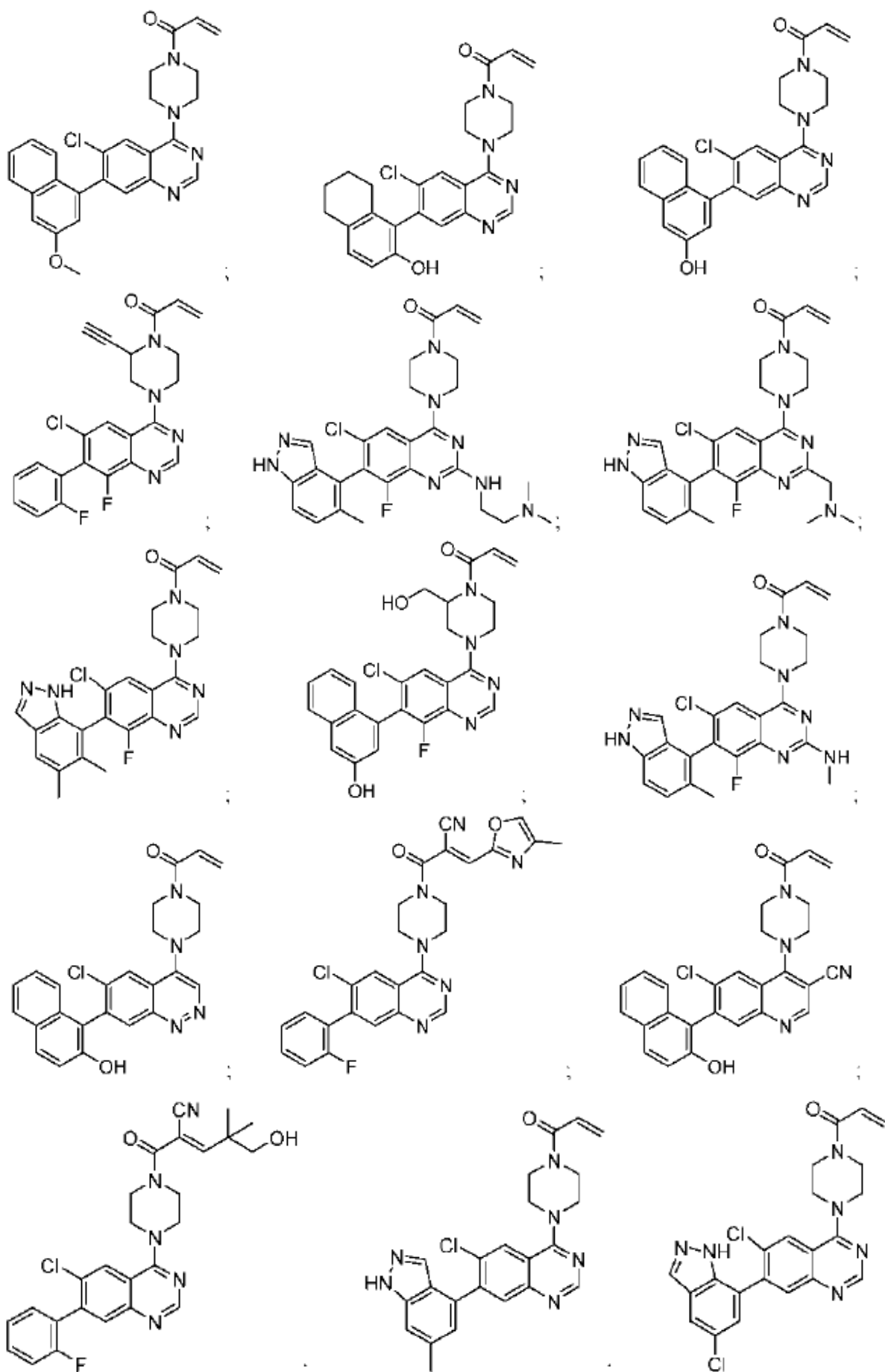


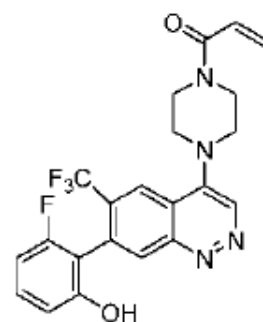
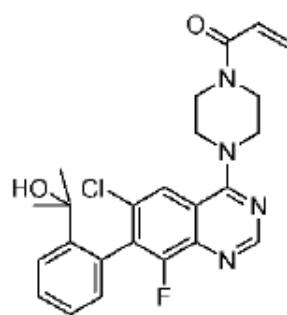
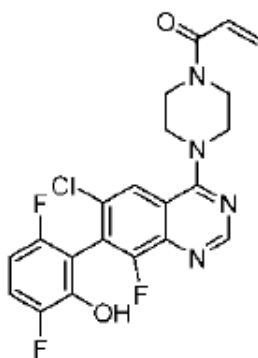
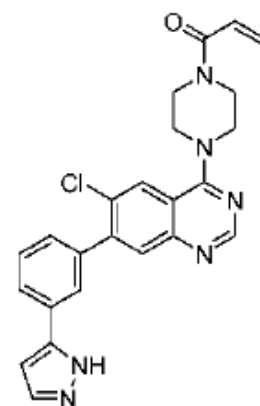
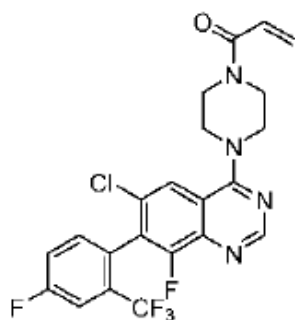
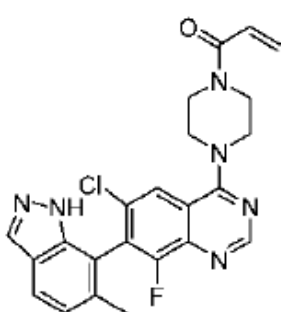
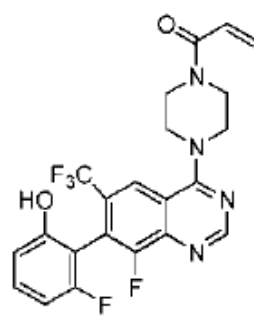
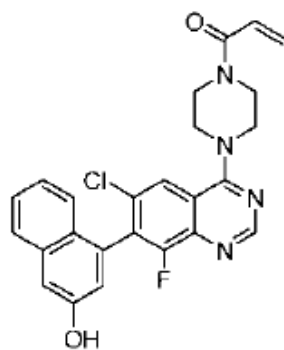
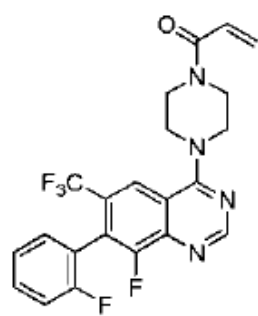
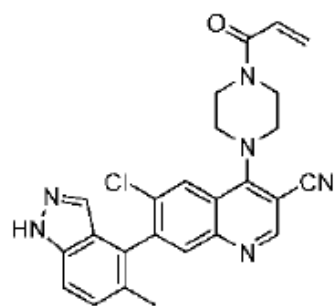
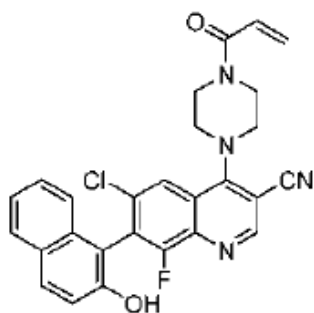
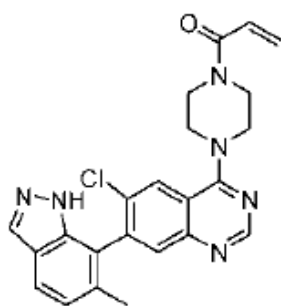
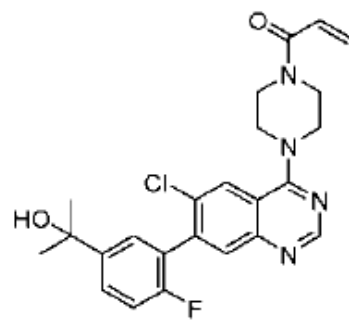
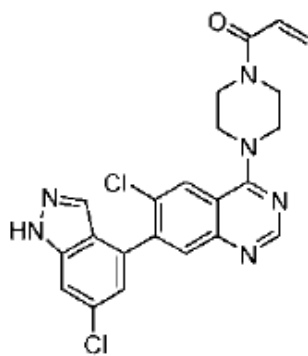
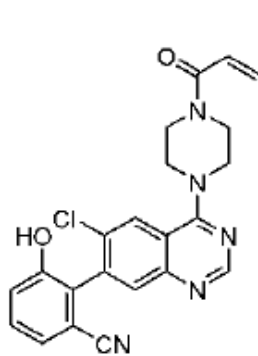


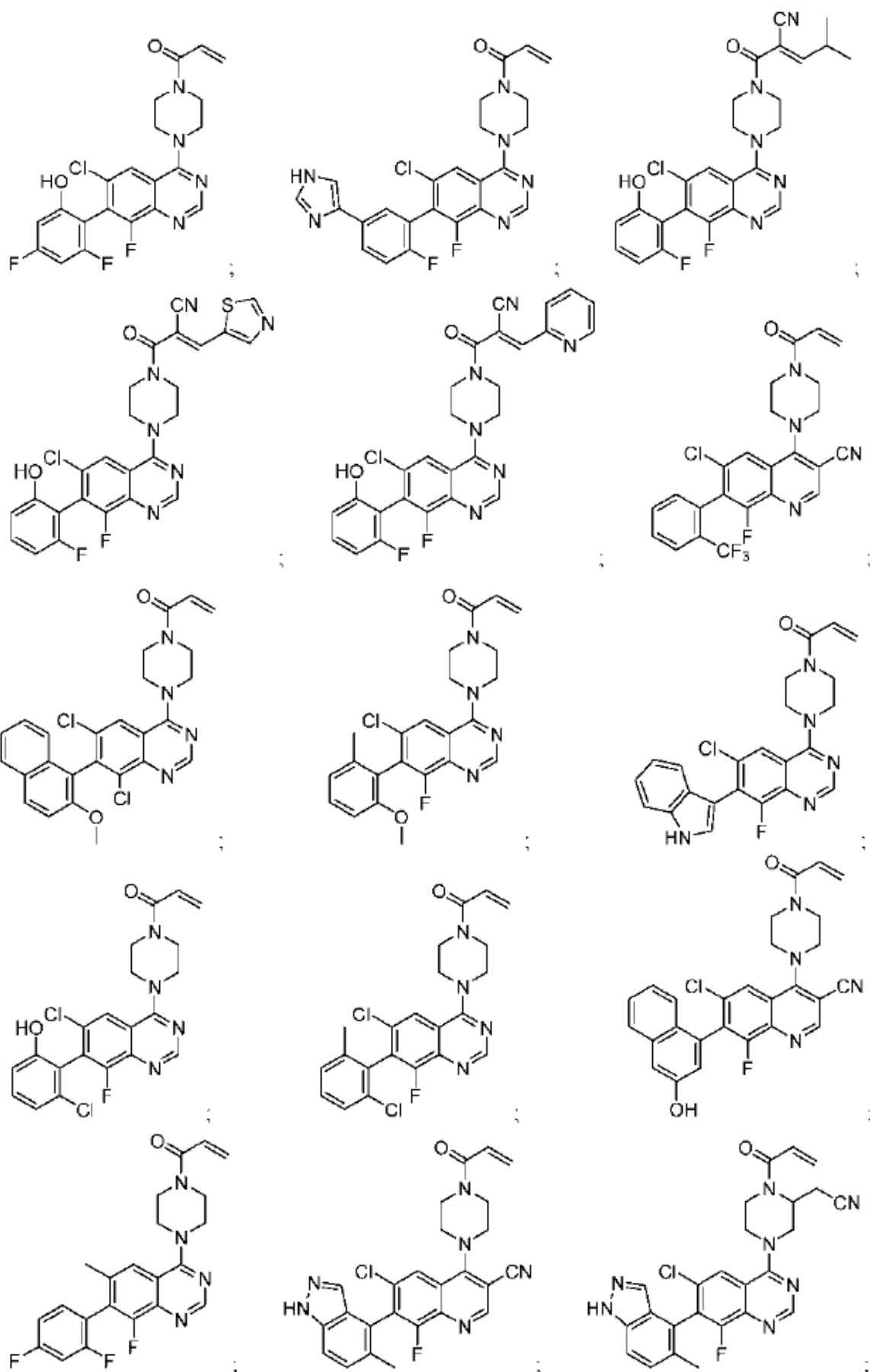


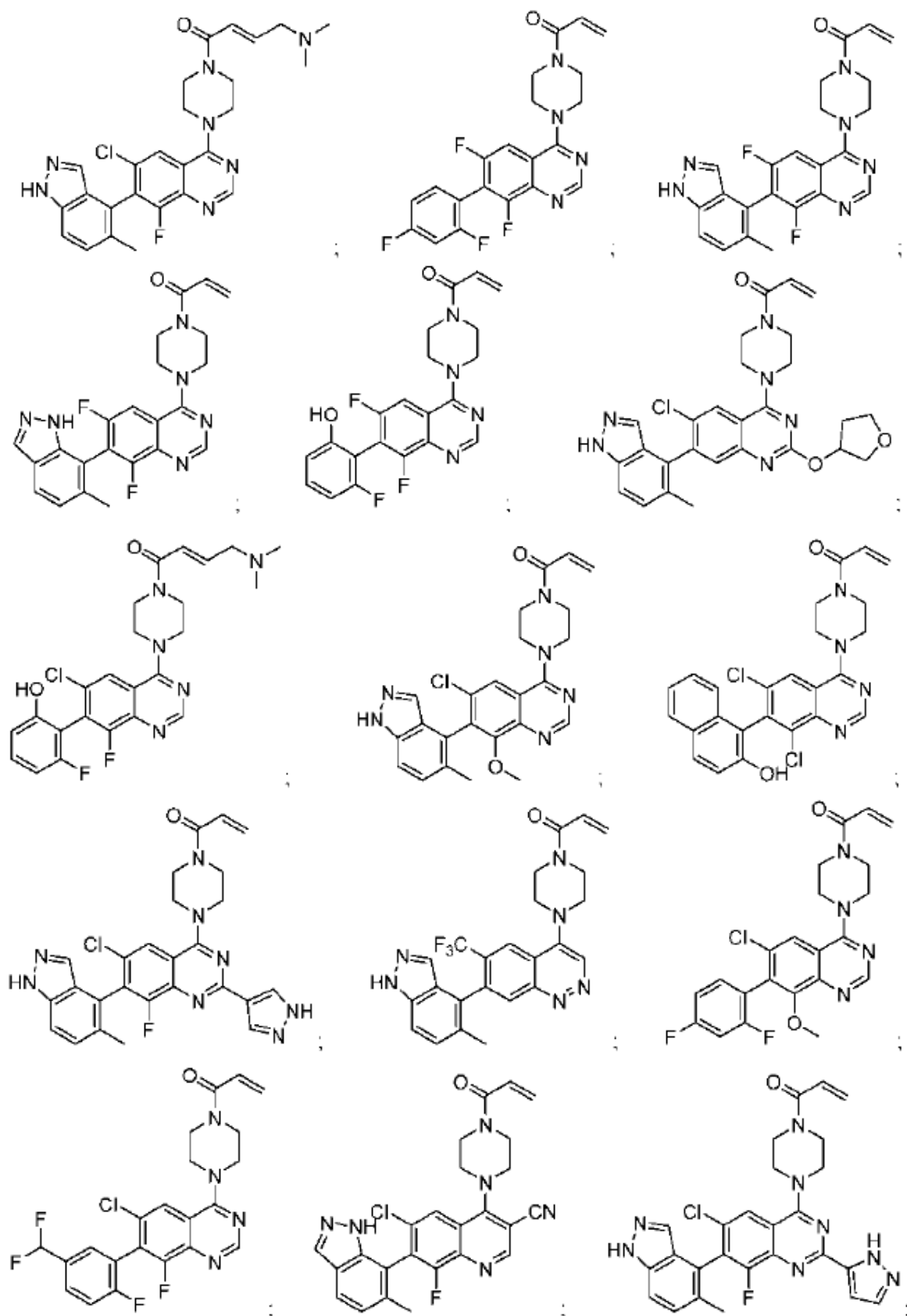


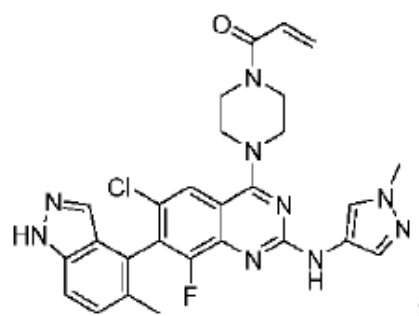
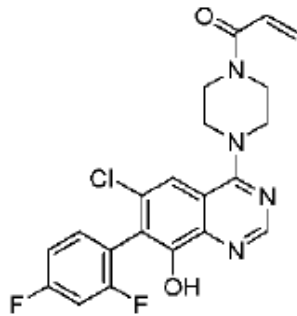
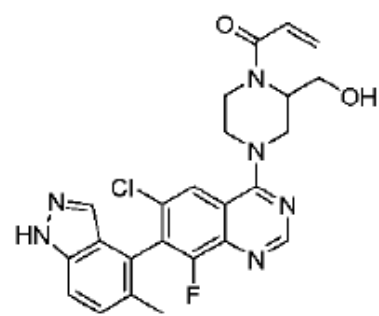
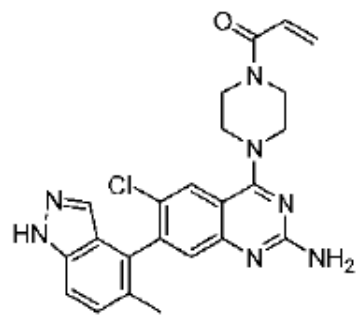
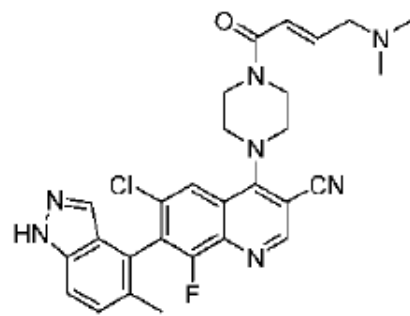
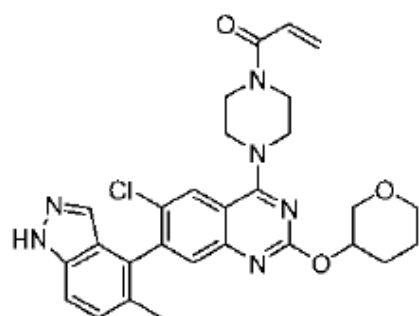
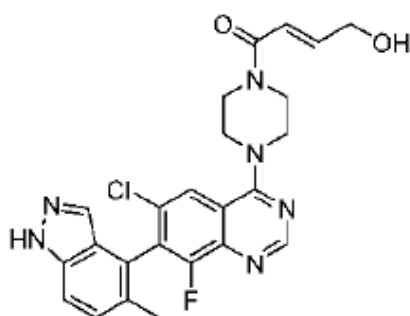
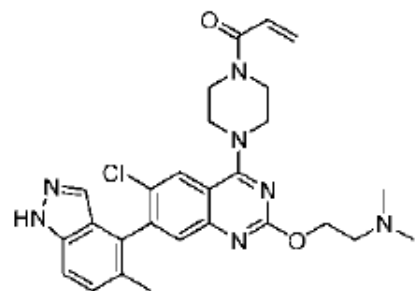
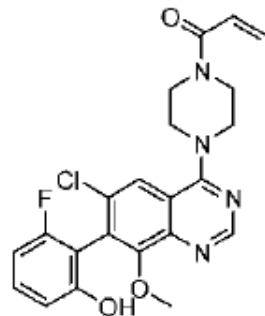
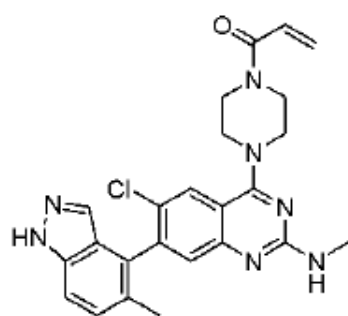
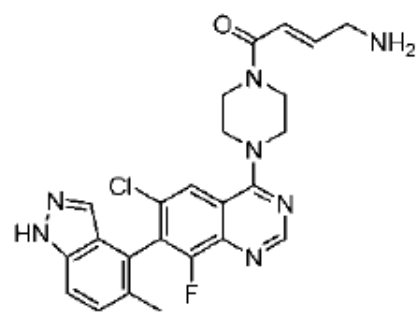
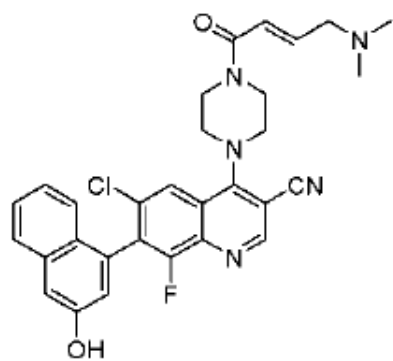


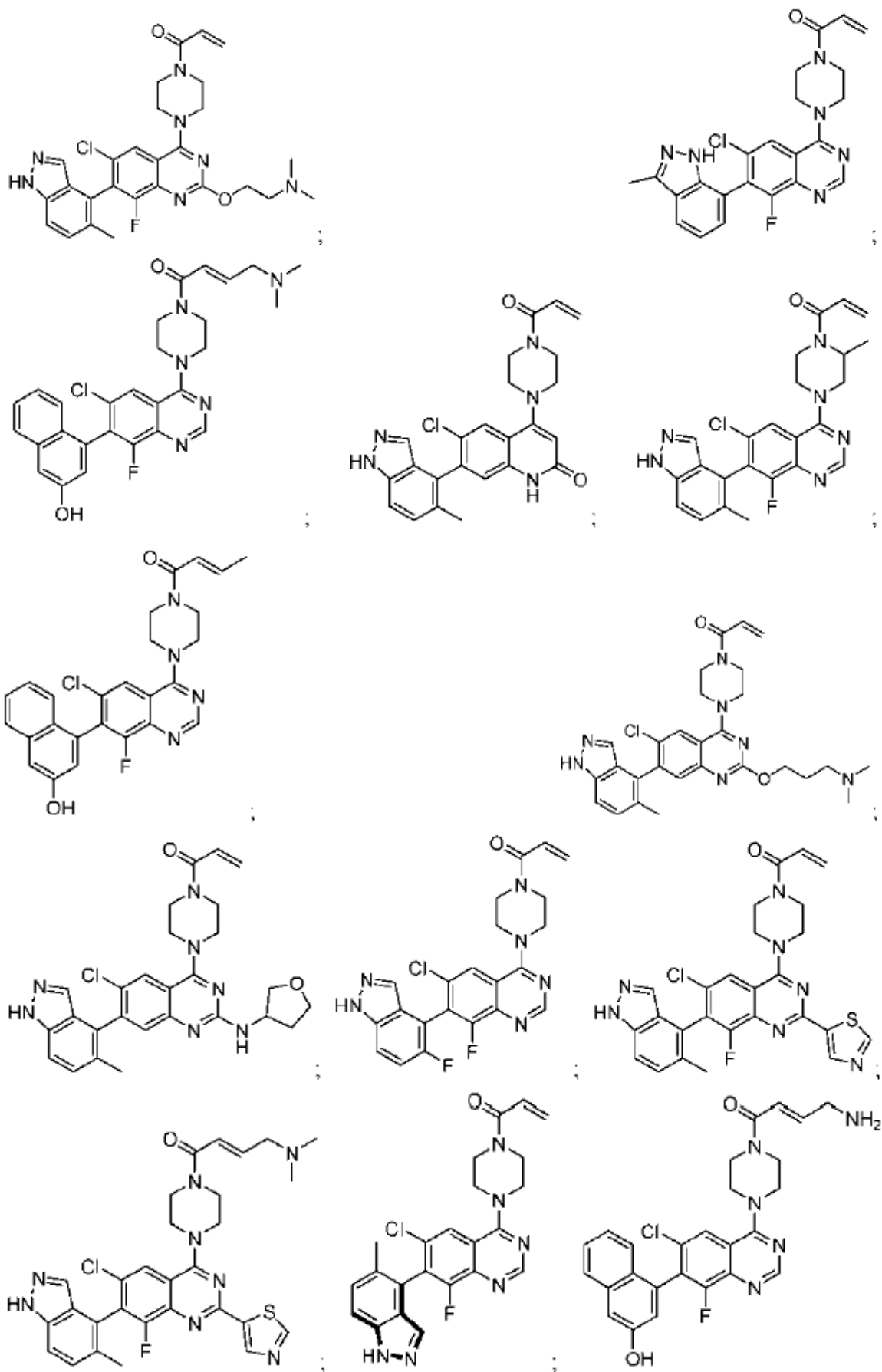


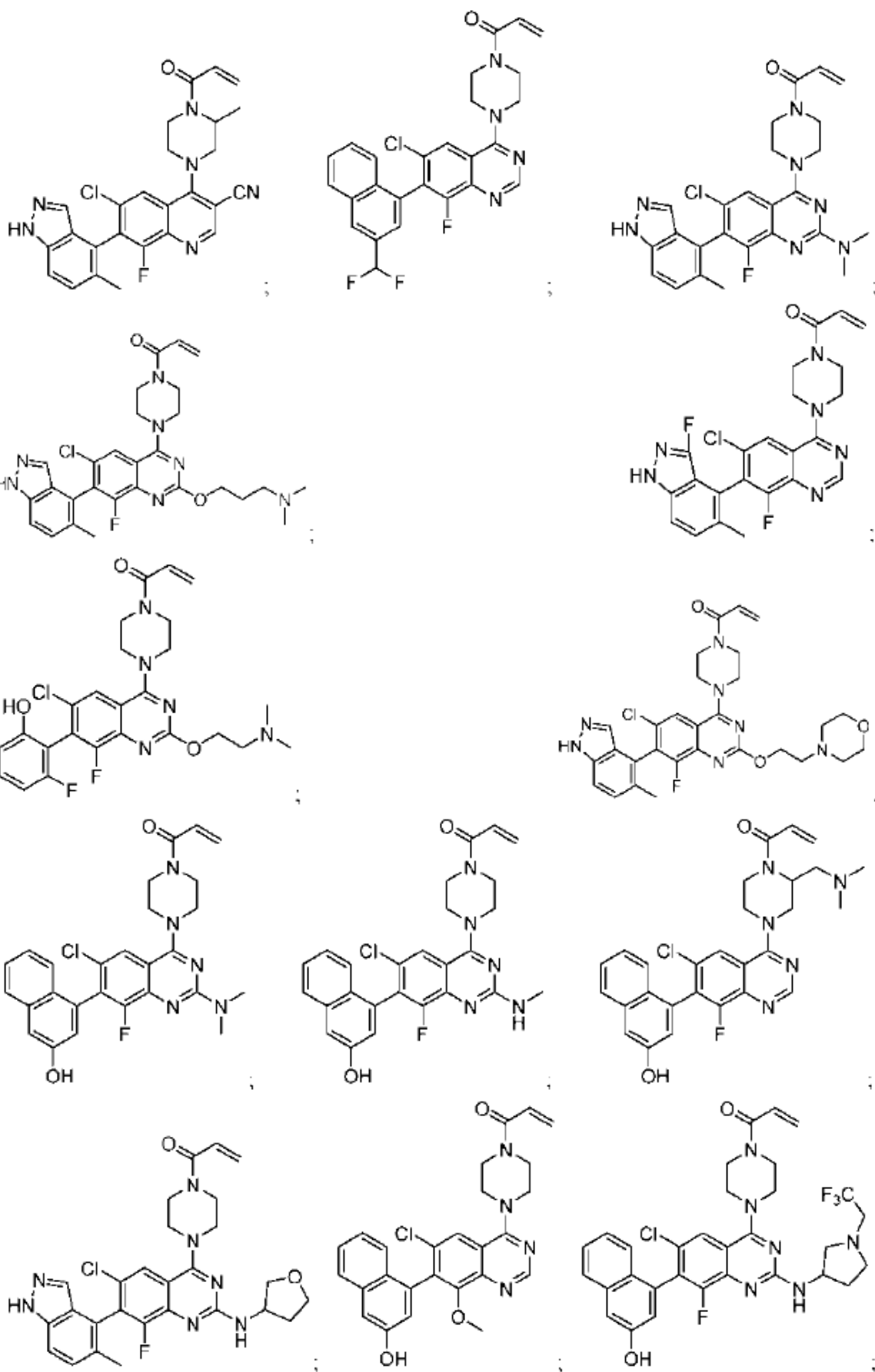


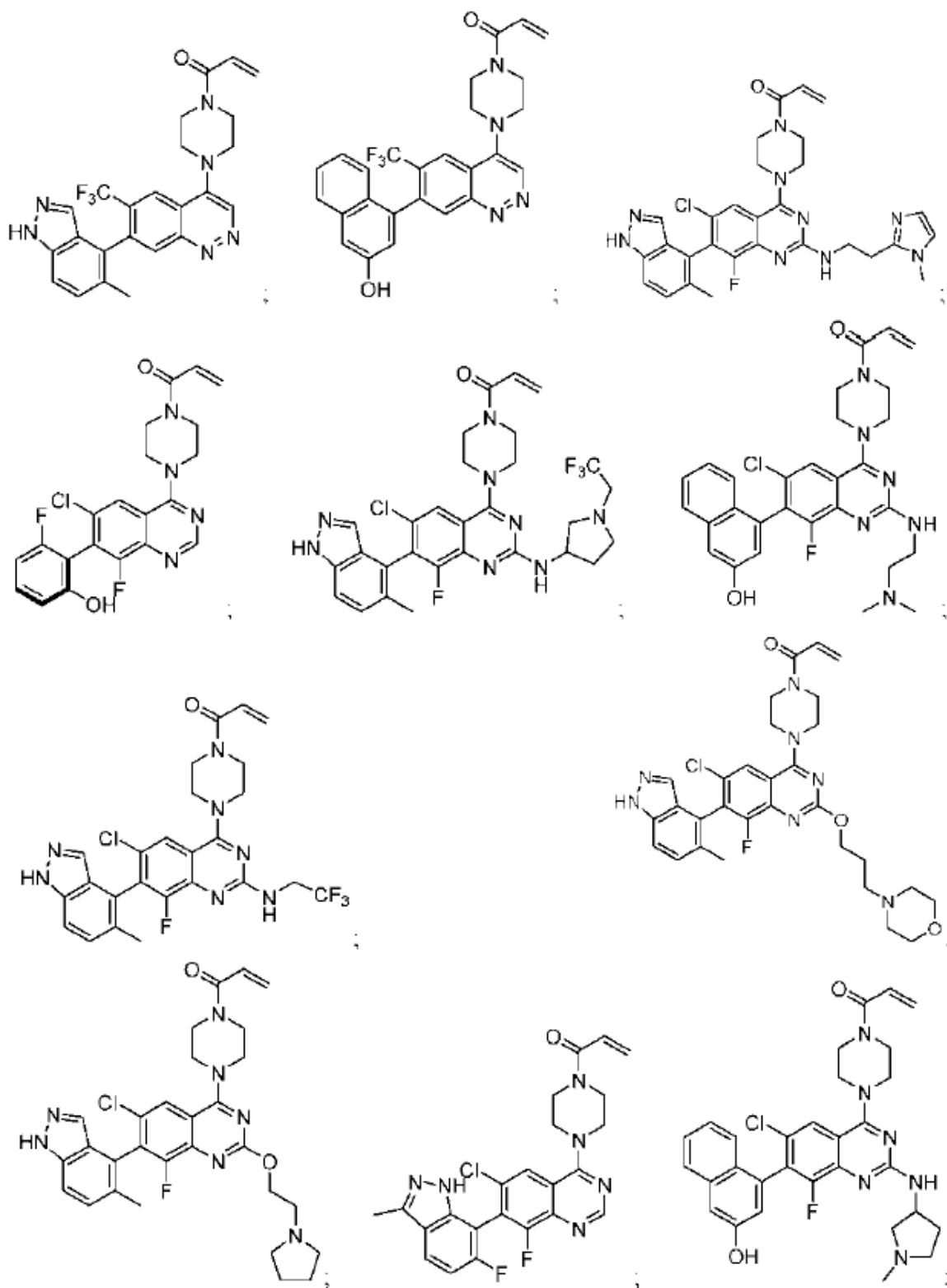


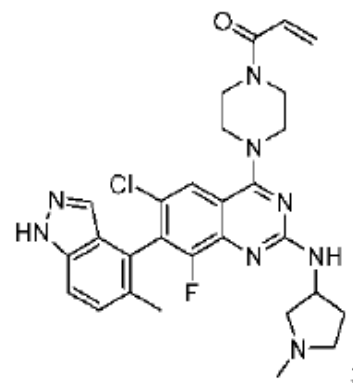
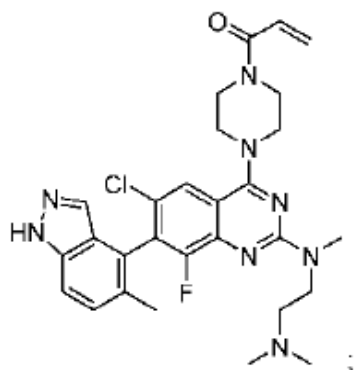
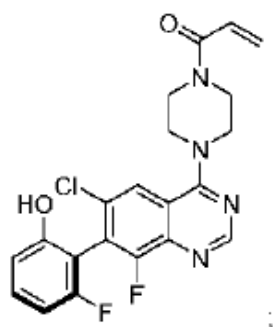
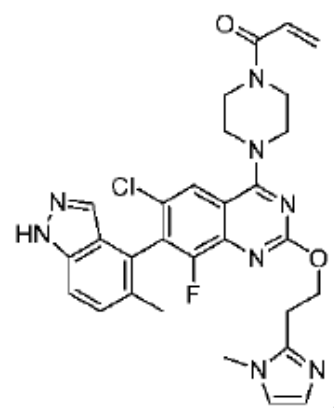
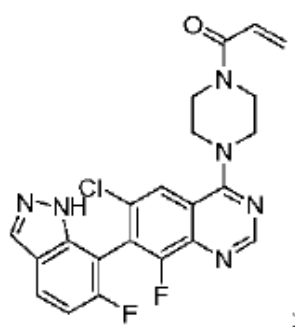
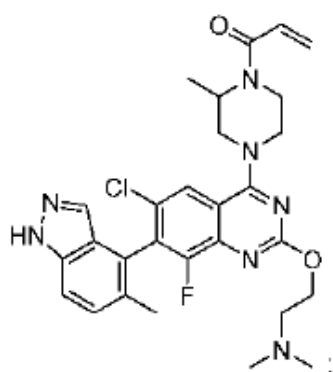
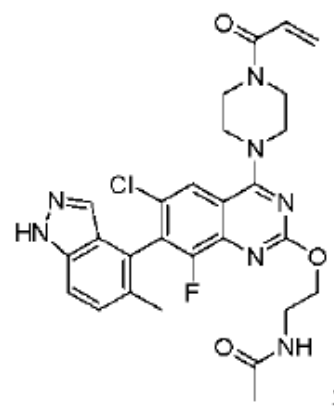
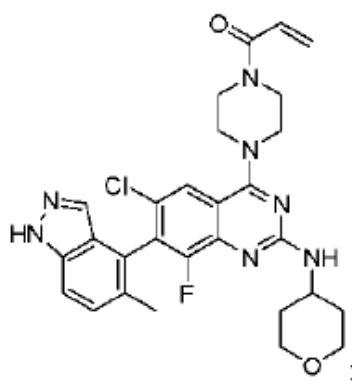
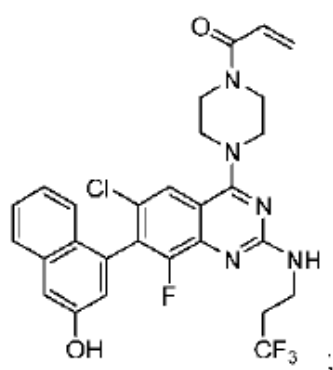
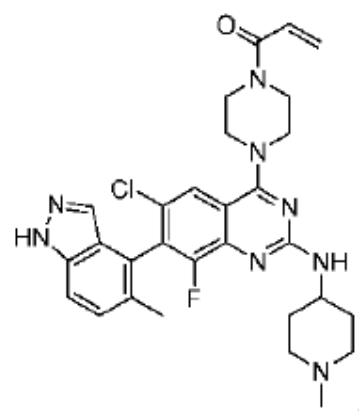
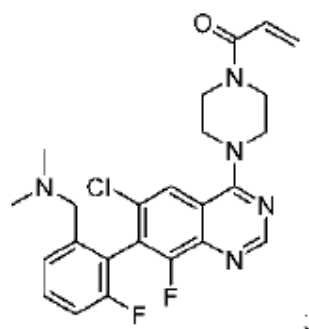
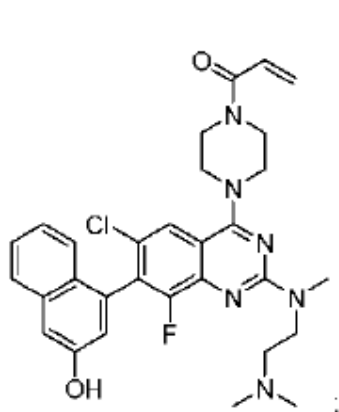


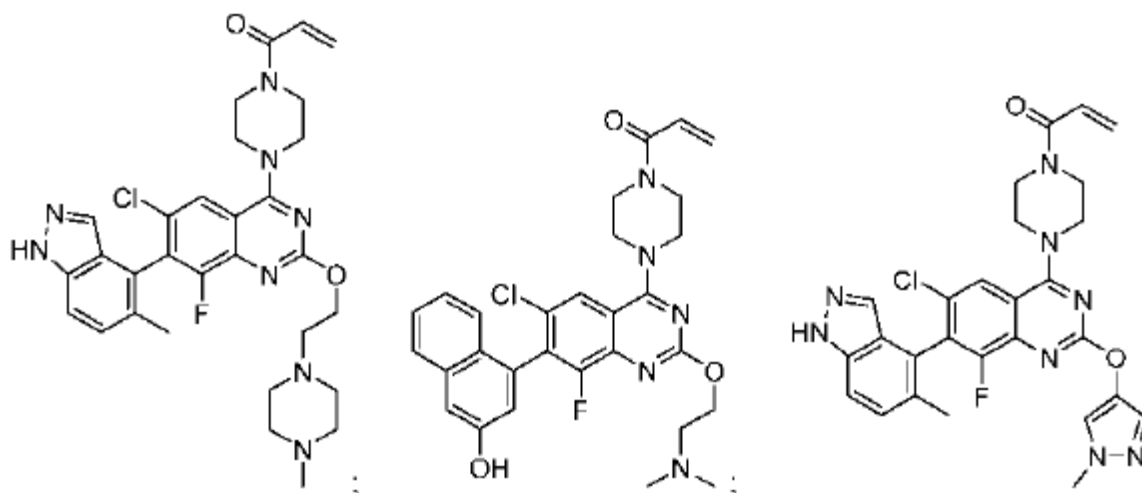




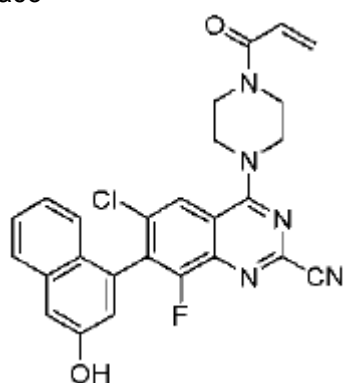




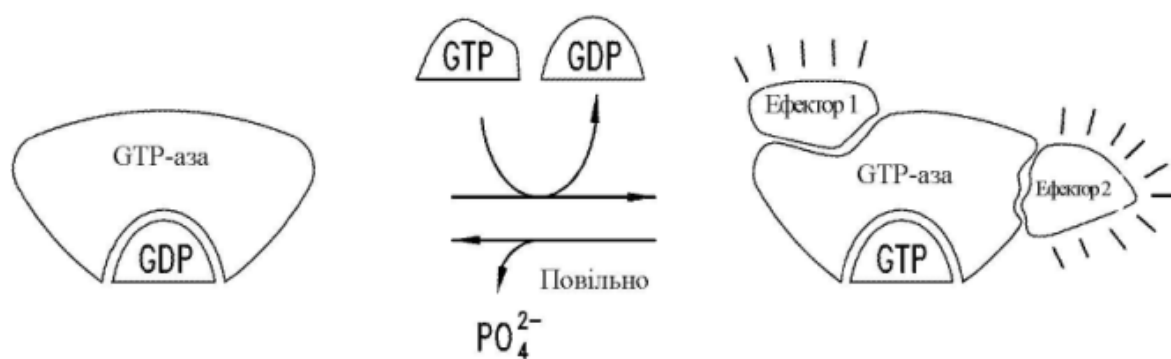




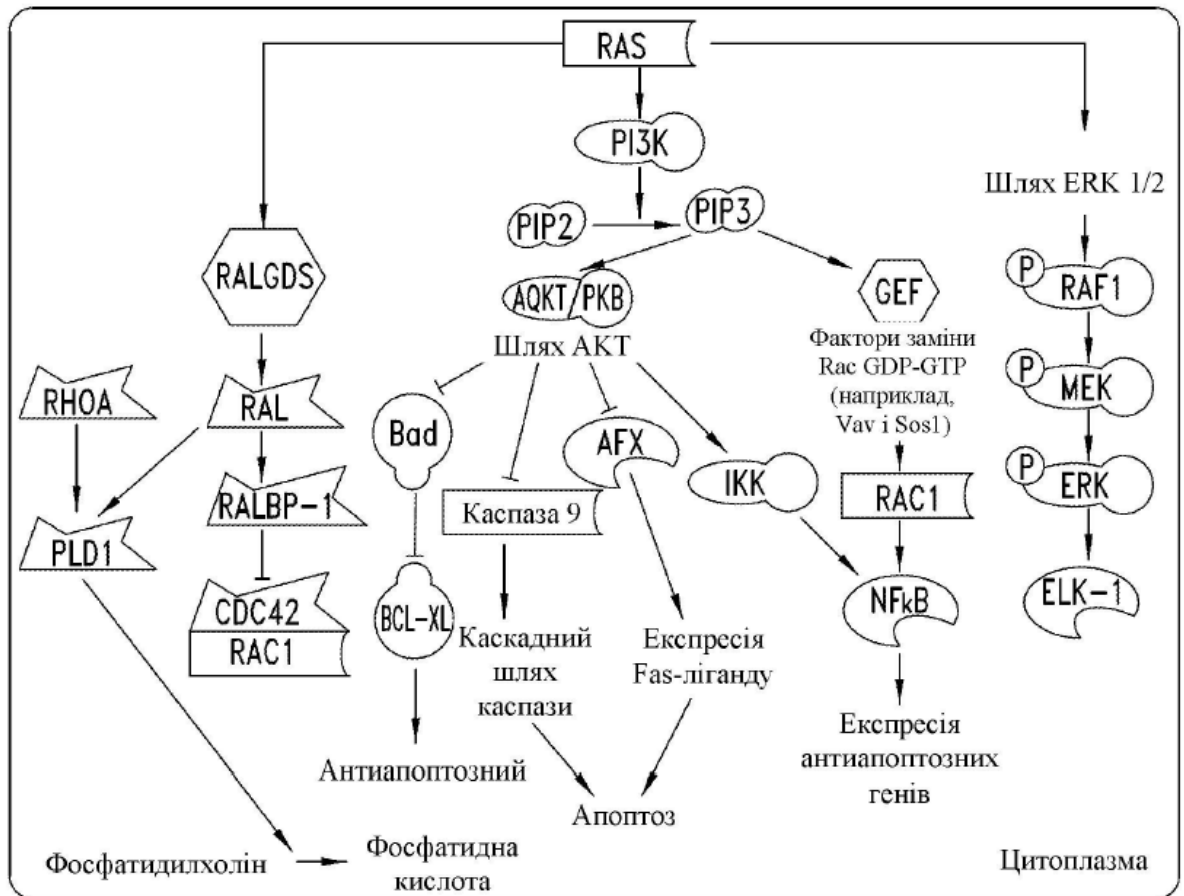
або



- 5 66. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким із пп. 1-65 і фармацевтично прийнятний носій.
67. Фармацевтична композиція за п. 66, де фармацевтичну композицію складено для перорального введення.
68. Фармацевтична композиція за п. 67, де фармацевтичну композицію складено для ін'єкції.
- 10 69. Спосіб лікування раку, при цьому спосіб включає введення суб'єкту, що потребує цього, ефективної кількості фармацевтичної композиції за п. 66.
70. Спосіб за п. 69, де рак опосередкований G12C-мутацією в KRAS, G12C-мутацією в HRAS або G12C-мутацією в NRAS.
- 15 71. Спосіб за п. 69, де рак являє собою гемабластоз, рак підшлункової залози, МґН-асоційований поліпоз, колоректальний рак або рак легені.



Фігура 1



Фігура 2

Онкоген	Тип пухлини	Сумарна частота мутацій (всі пухлини)
Bcr-Abl	90% CML	<1%
EGFR	10% NSCLC	<5%
ALK	5% NSCLC	<1%
B-Raf	66% випадків меланоми	<5%
Flt3	25% AML	<1%
PI3k α	25% пухлин молочної залози, 25% пухлин ендометрію, 15% CRC	15-20%
K-Ras	>80% пухлин підшлункової залози, >40% пухлин товстої кишки, >20% пухлин легені	~20%

Фігура 3

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601