



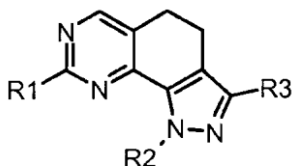
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102219** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)**C07D 487/04** (2006.01)
C07D 295/135 (2006.01)
C07D 295/155 (2006.01)
C40B 40/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2009 07645	(72) Винахідник(и): Карузо Мікеле (ІТ), Берія Італо (ІТ), Браска Марія Габрієлла (ІТ), Фергюсон Рон (ІТ), Постері Елена (ІТ), Вальсазіна Барбара (ІТ)
(22) Дата подання заявки: 17.12.2007	(73) Власник(и): НЕРВІАНО МЕДІКАЛ САЙЄНСІЗ С.Р.Л., Viale Pasteur, 10, I-20014 Nerviano, Italy (ІТ)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.06.2013	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 06126902.3, 07118039.2	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2004104007 (A1), 02.12.2004 WO 03070706 (A1), 28.08.2003 EP 0533267 (A1), 24.03.1993 WO 2004073634 (A2), 02.09.2004 WO 2008018426 (A1), 14.02.2008 WO 2008018426 (A1), 14.02.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 21.12.2006, 08.10.2007	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: ЕР, ЕР	
(41) Публікація відомостей про заявку: 26.10.2009, Бюл.№ 20	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.06.2013, Бюл.№ 12	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/ЕР2007/064096, 17.12.2007	

(54) ЗАМІЩЕНІ ПІРАЗОЛОХІНАЗОЛІНОВІ ПОХІДНІ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ІНГІБІТОРІВ КІНАЗИ**(57) Реферат:**

Розкриті піразолохіназолінові похідні формули (I), як визначено в описі, і їх фармацевтично прийнятні солі, спосіб їх одержання й фармацевтичні композиції, які їх містять. Сполуки за даним винаходом можна застосовувати в терапії, при лікуванні захворювань, пов'язаних з порушеною регуляцією активності протеїнкінази, наприклад раку.



(I)

UA 102219 C2

Даний винахід стосується конкретних заміщених піразолохіназолінових сполук, які модулюють активність протеїнкіназ. Тому сполуки за даним винаходом використовують при лікуванні захворювань, викликаних порушеною регуляцією активності протеїнкінази. Даний винахід також забезпечує способи одержання цих сполук, фармацевтичні композиції, які містять ці сполуки, і способи лікування захворювань з використанням фармацевтичних композицій, які містять ці сполуки.

Застосування мітотичних інгібіторів у терапії ракових захворювань є широко розповсюдженою клінічною стратегією для лікування широкого діапазону ракових захворювань у людини. Таксани (Паклітаксел і Доцетаксел) і алкалоїди барвінку (Вінкрестин і Вінбластин) діють або шляхом стабілізації, або шляхом дестабілізації мікротрубочок з катастрофічними наслідками в клітинах, що проходять через мітоз. Вони являють собою першочергову терапію для деяких типів пухлин і терапію другої черги при цисплатин-резистентному раку яєчників, молочної залози, легені, сечового міхура і стравоходу (Таксани). Однак через роль мікротрубочок у таких процесах, як рух клітин, фагоцитоз і аксональний транспорт, часто при використанні таких засобів спостерігаються деякі токсичні ефекти, такі як периферична невропатія. Проходження через мітоз обов'язкове для всіх проліферуючих клітин, і, отже, терапевтичні методи лікування раку, які націлені на мішені в мітозі, як правило, є застосовними для широкого ряду різних пухлин. Деякі протеїнкінази грають ключові ролі в гармонічному функціонуванні клітинного циклу, і деякі з них вже є об'єктом для прицільно діючої терапії в онкології, включаючи Cdk-2 і Aurora-A. Правильність мітозу має величезне значення, і деякі "контрольні точки" існують у нормальних клітинах для підтримання цілісності хромосом протягом клітинного циклу. Ці контрольні точки часто зникають у процесі онкогенної трансформації, і це дозволяє раковим клітинам виносити анеуплоїдію і хромосомну нестабільність. Інгібування мітозу в пухлинних клітинах з "підданими ризику контрольними точками" повинно мати катастрофічні наслідки, тому що ракові клітки намагаються просувати аберантний мітоз.

Сімейство Polo-подібних кіназ, що включає 4 серинових/треонінових кінази (Plk-1-4), переважно пов'язане з входженням у, проходженням через і виходом з мітозу. Ці кінази характеризуються тим, що мають N-кінцевий кіназний домен і унікальний C-кінцевий "Polo-Box" домен. Цей домен є відповідальним за націлювання кінази на різні мітотичні структури (центросоми, кінетохори, полюси веретен, група гранул у площині екватора веретена), і часова і просторова регуляція Plks мають важливе значення для проходження через мітоз (див. огляд van Vugt і Medema, *Oncogene* 2005, 24(17):2844-59; Barr et al., *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004, 5(6):429-40; Dai і Cogswell, *Prog Cell Cycle Res.* 2003, 5:327-34; Glover et al., *Genes Dev.* 1998, 12(24):3777-87). Найбільш охарактеризованим членом цього сімейства є Plk-1, і її активність пов'язана з деякими процесами в ході мітозу, включаючи G2/M перехід, за допомогою регуляції Cdk-1 активності різними шляхами (активація Cdc25c, ядерна транслокація цикліну B, інактивація Myt-1 і Wee-1) (Inoue et al., *EMBO J.* 2005, 24(5): 1057-67; van Vugt et al., *J Biol Chem.* 2004, 9(35):36841-54; Watanabe et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004, 101(13):4419-24 2004; Nakajima et al., *J Biol Chem.* 2003, 278(28):25277-80; Toyoshima-Morimoto et al., *J Biol Chem.* 2002, 277(50):48884-8; Bartholomew et al., *Mol Cell Biol.* 2001 21(15):4949-59; KB.ian et al., *Mol Biol Cell.* 2001, 12(6):1791-9; Roshak et al., *Cell Signal.* 2000, 12(6):405-11); дозрівання і розділення центросоми; регуляцію хромосомально-плечової когезії в профазі і відділення сестринської хроматиди при переході метафаза/анафаза; активацію Анафаза Промотуючого Комплексу, щоб дати початок мітотичному виходу; цитокінез. Plk-1 надмірно експресується в деяких пухлинних клітинах, включаючи карциному молочної залози, яєчників, недрібноклітинну карциному легені, карциному товстої кишки, голови і шиї, ендометріальні і езофагеальні карциноми, і її надмірну експресію часто співвідносять з поганим прогнозом.

Порушення функції Plk-1 різними шляхами в пухлинних клітинах (сірк і антисмислове видалення, домінуючі негативні білки і імуновиснаження) приводить до аберантного мітозу з наступною мітотичною катастрофою, викликаючи при цьому "опосередковане контрольними точками" зупинення клітинного циклу в нормальних клітинах. Таким чином, фармакологічна атенуація функції Plk-1 може мати терапевтичну користь при лікуванні різних типів раку.

Суть винаходу

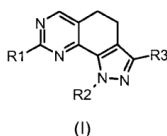
Конденсовані біциклічні піримідинові похідні для лікування гіперпроліферативних захворювань розкриті в WO 96/40042 на ім'я Pfizer Inc.

Конденсовані поліциклічні піримідинові похідні як інгібітори протеїнкінази також розкриті в WO 98/58926 і WO 98/28281, обидва на ім'я Celltech Therapeutics Ltd. Конденсовані трициклічні піразольні сполуки, відомі з рівня техніки як інгібітори протеїнкінази, розкриті в WO 03/070236 і WO 03/070706, на ім'я Pharmacia Italia S.P.A. і Pharmacia Corp., відповідно.

Піразолохіназолінові похідні, які мають активність інгібування кінази, також розкриті в WO 04/104007, на ім'я самого заявника. Деякі специфічні сполуки зазначеного вище WO 04/104007 виключені з загальної формули, представленої в даній заявці.

Незважаючи на ці розробки, усе ще залишається потреба в ефективних засобах для лікування зазначеного захворювання. До даного часу авторами даного винаходу виявлено, що сполуки формули (I), описані нижче, є інгібіторами кіназ і, таким чином, є корисними в терапії як протипухлинні засоби, і вони не мають зазначених вище недоліків у тому, що стосується токсичності і побічних ефектів, які пов'язані з існуючими в даний час протипухлинними засобами.

Відповідно, першою метою даного винаходу є забезпечення заміщеної піразолохіназолінової сполуки, представленої формулою (I):



де

R1 являє собою ортозаміщений ариламино;

R2 являє собою водень або необов'язково заміщену групу, вибрану з лінійного або розгалуженого C₁-C₆-алкілу, лінійного або розгалуженого C₂-C₆-алкенілу, лінійного або розгалуженого C₂-C₆-алкінілу, C₃-C₆-циклоалкілу і гетероциклілу;

R3 являє собою CO-OR' або CO-NR'R'', де R' і R'', кожен незалежно, являють собою водень або необов'язково заміщену групу, вибрану з лінійного або розгалуженого C₁-C₆-алкілу, C₃-C₆-циклоалкілу і гетероциклілу, або R' і R'', узяті разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть утворювати необов'язково заміщену гетероциклільну групу, яка необов'язково містить один додатковий гетероатом, вибраний з N, O або S, за умови, що:

етил 1-метил-8-(2-метоксифеніламіно)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксилат і 1-метил-8-(2-метоксифеніламіно)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксамід

виключаються; і її ізомерів, таутомерів, гідратів, сольватів, комплексів, метаболітів, проліків, носіїв, N-оксидів і фармацевтично прийнятних солей.

Даний винахід також забезпечує способи синтезу заміщених піразолохіназолінових сполук, представлених формулою (I), які одержують з використанням способу, який складається зі стандартних синтетичних перетворень.

Даний винахід також забезпечує спосіб лікування захворювань, викликаних і/або пов'язаних з порушеною регуляцією активності протеїнкінази, зокрема сімейства PLK, протеїнкінази C у різних ізоформах, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-I, STK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, PBK, weel кінази, Src, Abl, Akt, MAPK, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, сімейства Cdk/циклінових кіназ, більш конкретно PLK-1 і PLK-3, який включає введення ссавцю, що потребує цього, ефективної кількості заміщеної піразолохіназолінової сполуки, представленої формулою (I), визначеної вище.

Петеважний спосіб за даним винаходом призначений для лікування захворювання, викликаного і/або пов'язаного з порушеною регуляцією активності протеїнкінази, вибраного з групи, яка включає рак, клітинно-проліферативні розлади, вірусні інфекції, аутоімунні і нейродегенеративні розлади.

Інший переважний спосіб за даним винаходом призначений для лікування специфічних типів раку, включаючи, але не обмежуючись цим: карциному, таку як карцинома сечового міхура, молочної залози, товстої кишки, нирки, печінки, легені, включаючи дрібноклітинний рак легені, стравоходу, жовчного міхура, яєчника, підшлункової залози, шлунка, цервікальну, щитовидної залози, передміхурової залози і шкіри, включаючи сквамозно-клітинну карциному; гематопоетичні пухлини лімфоїдної лінії, включаючи лейкоз, гострий лімфоцитарний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, В-клітинну лімфому, Т-клітинну лімфому, лімфому Ходжкіна, неходжкінську лімфому, волосисто-клітинну лімфому і лімфому Беркетта; гематопоетичні пухлини мієлоїдної лінії, включаючи гострі і хронічні мієлогенні лейкози, мієлодиспластичний синдром і промієлоцитарний лейкоз; пухлини мезенхімального походження, включаючи фібросаркому і рабдоміосаркому; пухлини центральної і периферичної нервової системи, включаючи астроцитому, нейробластому, гліому і шванноми; інші пухлини, включаючи меланому, семіному, тератоканциному, остеосаркому, xeroderma pigmentosum, кератоксантому, фолікулярний рак щитовидної залози і саркому Капоши.

Ще один переважний спосіб за даним винаходом призначений для лікування специфічних клітинно-проліферативних розладів, таких як, наприклад, доброякісна гіперплазія

передміхурової залози, сімейний аденоматозний поліпоз, нейрофіброматоз, псоріаз, проліферація клітин гладких м'язів судин, пов'язана з атеросклерозом, фіброзом легень, артритом, гломерулонефритом і післяопераційним стенозом і рестенозом.

Ще один переважний спосіб за даним винаходом призначений для лікування вірусних інфекцій, зокрема попередження розвитку СНІДу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Крім того, спосіб за даним винаходом також забезпечує інгібування пухлинного ангіогенезу і метастазів, а також лікування відторгнення трансплантата органа і хвороби "хазяїн проти трансплантата".

Даний винахід також забезпечує фармацевтичну композицію, яка включає одну або декілька сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний ексципієнт, носій або розріджувач.

Даний винахід, крім того, забезпечує фармацевтичну композицію, яка включає сполуку формули (I), у сполученні з відомим протираковими лікуваннями, такими як режим радіаційної терапії або хіміотерапії, у сполученні з цитостатичними або цитотоксичними засобами, засобами типу антибіотиків, алкілюючими засобами, антиметаболітами, гормональними засобами, імунологічними засобами, засобами типу інтерферону, інгібіторами циклооксигенази (наприклад, інгібіторами COX-2), інгібіторами металопротеази матриксу, інгібіторами теломерази, інгібіторами тирозинових кіназ, засобами проти рецептора фактора росту, анти-HER засобами, анти-EGFR засобами, засобами проти ангіогенезу (наприклад, інгібіторами ангіогенезу), інгібіторами фарнезилтрансферази, інгібіторами шляху сигнальної трансдукції gas-raf, інгібіторами клітинного циклу, іншими інгібіторами cdk, засобами, що зв'язують тубулін, інгібіторами топоізомерази I, інгібіторами топоізомерази II і подібними засобами.

Докладний опис винаходу

Якщо не визначене інше, що стосується сполук формули (I) як таких, а також будь-якої фармацевтичної композиції, що їх містить, або будь-якого терапевтичного лікування з використанням таких сполук, даний винахід включає всі гідрати, сольвати, комплекси, метаболіти, проліки, носії, N-оксиди і фармацевтично прийнятні солі сполук за даним винаходом.

Метаболіт сполуки формули (I) являє собою будь-яку сполуку, у яку ця сама сполука формули (I) перетворюється *in vivo*, наприклад, при введенні ссавцю, що потребує цього. Типово, але, не вважаючи, однак, це обмежуючим прикладом, при введенні сполуки формули (I) це саме похідне може бути перетворене в різні сполуки, наприклад, включаючи похідні, які мають кращою розчинність, такі як гідроксильовані похідні, які швидше виводяться з організму. Отже, залежно від виникаючого таким чином метаболічного шляху, будь-яке з цих гідроксильованих похідних можна розглядати як метаболіт сполуки формули (I).

Проліки являють собою будь-які ковалентно зв'язані сполуки, що *in vivo* вивільняють активний вихідний лікарський засіб відповідно до формули (I).

N-оксиди являють собою сполуки формули (I), у яких азот і кисень зв'язані через донорно-акцепторний зв'язок.

Якщо в сполучі за даним винаходом присутні хіральний центр або інша форма ізомерного центра, мається на увазі, що в цьому випадку усі форми такого ізомеру або ізомерів, включаючи енантіомери і діастереомери, включені в дану заявку. Сполуки, які містять хіральний центр, можна використовувати як рацемічну суміш, енантіомерно збагачену суміш, або рацемічну суміш можна розділити, застосовуючи добре відомі методики, і окремих енантіомер можна використовувати в чистому вигляді. У випадках, коли сполуки містять ненасичені вуглець-вуглецеві подвійні зв'язки, обидва ізомери, цис (Z) і транс (E), входять в обсяг даного винаходу.

У випадках, коли сполуки можуть існувати в таутомерних формах, таких як кетоенольні таутомери, передбачається, що кожна таутомерна форма є включеною в даний винахід, незалежно від того, чи існують вони в рівновазі або переважно в одній формі.

У даному описі, якщо не визначене інше, під терміном "ортозаміщений ариламіно", що представляє R¹, мається на увазі будь-яка арильна група, зв'язана з іншою частиною молекули через групу -(NH)-, при цьому зазначений ариламіно є заміщеним в ортоположенні, а також необов'язково заміщеним в інших вільних положеннях.

Під терміном "арил" маються на увазі карбоциклічні або гетероциклічні групи, що містять від 1 до 2 кільцевих груп, або конденсовані, або зв'язані одна з одною за допомогою простих зв'язків, у яких щонайменше одне з кілець є ароматичним; у випадку його присутності, будь-яке ароматичне гетероциклічне кільце, також зазначене як гетероарильна група, включає 5-6-членне кільце, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, NH, O або S. Прикладами арильних груп, відповідно до даного винаходу, є, наприклад, феніл, біфеніл, α - або β -нафтил, дигідронафтил, тієніл, бензотієніл, фурил, бензофураніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, тіазоліл,

ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, ізоіндоліл, пуриніл, хіноліл, ізохіноліл, дигідрохінолініл, хіноксалініл, бензодіоксоліл, інданіл, інденіл, тριαзоліл і подібні.

Термін "лінійний або розгалужений C₁-C₆-алкіл", який відповідно охоплює C₁-C₄-алкіл, має на увазі будь-яку з груп, таких як, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил і подібні.

Під терміном "лінійний або розгалужений C₂-C₆-алкеніл" мається на увазі будь-яка з груп, таких як, наприклад, вініл, аліл, 1-пропеніл, ізопропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 2-пентеніл, 1-гексеніл і подібні.

Під терміном "лінійний або розгалужений C₂-C₆-алкініл" мається на увазі будь-яка з груп, таких як, наприклад, етиніл, 2-пропініл, 4-пентиніл і подібні.

Під терміном "C₃-C₆-циклоалкіл" мається на увазі, якщо не зазначене інше, 3-6-членне моноциклічне кільце, що складається тільки з вуглецевих атомів, яке може містити один або декілька подвійних зв'язків, але не має повністю сполученої π-електронної системи. Прикладами циклоалкільних груп, без обмеження, є циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклопентен, циклогексан, циклогексен і циклогексадієн.

Під терміном "гетероцикліл" (також відомим як "гетероциклоалкіл") мається на увазі 3-7-членне насичене або частково ненасичене карбоциклічне кільце, в якому один або декілька вуглецевих атомів заміщені гетероатомами, такими як азот, кисень і сірка. Необмежуваними прикладами гетероциклічних груп є, наприклад, піран, піролідін, піролін, імідазолін, імідазолідин, піразолідин, піразолін, тіазолін, тіазолідин, дигідрофуран, тетрагідрофуран, 1,3-діоксолан, піперидин, піперазин, морфолін і подібні.

Відповідно до даного винаходу, якщо не зазначене інше, будь-яка з зазначених вище груп R₁, R₂, R₃, R' і R'', необов'язково, може бути заміщеною в будь-якому з вільних положень однією або декількома групами, наприклад, 1-6 групами, незалежно вибраними з наступних: галоген, нітро, оксогрупи (=O), ціано, C₁-C₆-алкіл, поліфторований алкіл, поліфторований алкокси, алкеніл, алкініл, гідроксіалкіл, арил, ариалкіл, гетероцикліл, C₃-C₆-циклоалкіл, гідрокси, алкокси, арилокси, гетероциклілокси, метилендіокси, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, циклоалкенілокси, гетероциклілкарбонілокси, алкіліденаміноокси, карбокси, алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, циклоалкілоксикарбоніл, гетероциклілоксикарбоніл, аміно, уреїдо, алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, діариламіно, гетероцикліламіно, форміламіно, алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероциклілкарбоніламіно, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, ариламінокарбоніл, гетероцикліламінокарбоніл, алкоксикарбоніламіно, гідроксіамінокарбоніл-алкоксііміно, алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно, гетероциклілсульфоніламіно, форміл, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, циклоалкілкарбоніл, гетероциклілкарбоніл, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, аміносульфоніл, алкіламіносульфоніл, діалкіламіносульфоніл, ариламіносульфоніл, гетероцикліламіносульфоніл, арилтіо, алкілтіо, фосфонат і алкілфосфонат.

У свою чергу, де це є придатним, кожен із зазначених вище замісників може бути додатково заміщений однією або декількома з зазначених вище груп.

У зв'язку з цим, під терміном "атом галогену" мається на увазі атом фтору, хлору, бром або йоду.

Під терміном "ціано" мається на увазі залишок -CN.

Під терміном "нітро" мається на увазі група -NO₂.

Під терміном "алкеніл" або "алкініл" мається на увазі будь-яка з зазначених вище C₂-C₆-алкільних груп з лінійним або розгалуженим ланцюгом, які містять також подвійний або потрійний зв'язок. Необмежуваними прикладами алкенільних або алкінільних груп за даним винаходом є, наприклад, вініл, аліл, 1-пропеніл, ізопропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 2-пентеніл, 1-гексеніл, етиніл, 2-пропініл, 4-пентиніл і подібні.

Під терміном "поліфторований алкіл" або "алкокси" мається на увазі будь-яка з зазначених вище C₁-C₆-алкільних або алкоксигруп із лінійним або розгалуженим ланцюгом, які заміщені більше ніж одним атомом фтору, такі як, наприклад, трифторметил, трифторетил, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропіл, трифторметокси і подібні.

Під терміном "алкокси", "арилокси", "гетероциклілокси" і їх похідними мається на увазі будь-яка з зазначених вище C₁-C₆-алкільних, арильних або гетероциклільних груп, зв'язаних з іншою частиною молекули через атом кисню (-O-).

З усього вищесказаного фахівцям у даній галузі повинно бути зрозуміло, що будь-яку групу, яка має назву, що складається з декількох частин, таку як, наприклад, ариламіно, варто розглядати так, що назва групи стандартно складена з частин, з яких ця група утворена,

наприклад, з аміногрупи, яка потім була заміщена арилом, де арил має значення, визначене вище.

Подібним чином, будь-який з термінів, таких як, наприклад, алкілтіо, алкіламіно, діалкіламіно, алкоксикарбоніл, алкокси карбоніламіно, гетероциклікарбоніл, гетероциклікарбоніламіно, циклоалкілоксикарбоніл і подібні, включають групи, де алкільні, алкокси, арильні, C₃-C₆-циклоалкільні і гетероциклільні фрагменти мають значення, визначені вище.

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) включають кислотно-адитивні солі з неорганічними або органічними кислотами, наприклад, азотною, хлористоводневою, бромистоводневою, сірчаною, перхлорною, фосфорною, оцтовою, трифтороцтовою, пропіоною, гліколевою, молочною, щавлевою, маленовою, яблучною, малеїною, винною, лимонною, бензойною, коричною, мигдальною, метансульфоною, ізетіоною і саліциловою кислотою. Переважно, кислотно-адитивну сіль сполук за даним винаходом вибирають з гідрохлориду або мезилату.

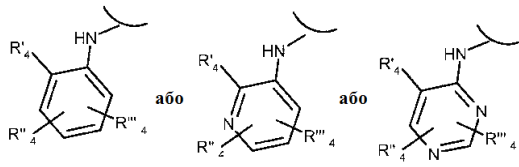
Фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) також включають солі з неорганічними або органічними основами, наприклад, гідроксидами, карбонати або бікарбонати лужних або лужноземельних металів, зокрема натрію, калію, кальцію, амонію або магнію, ациклічні або циклічні аміни, переважно метиламін, етиламін, діетиламін, триетиламін, піперидин і подібні.

Переважаючий клас сполук формули (I) являють собою сполуки, у яких:

R₃ являє собою CO-OH або CO-NR'R'', де R' і R'' мають значення, визначені вище.

Інший переважний клас сполук формули (I) являють собою сполуки, у яких:

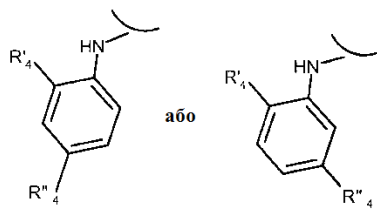
R₁ являє собою ортозаміщений ариламіно формули:



де R', R'' і R''' незалежно вибрані з групи, яка включає: галоген, нітро, ціано, C₁-C₆-алкіл, поліфторований алкіл, поліфторований алкокси, алкеніл, алкініл, гідроксіалкіл, арил, ариалкіл, гетероцикліл, C₃-C₆-циклоалкіл, гідрокси, алкокси, арилокси, гетероциклілокси, метилендіокси, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, циклоалкенілокси, гетероциклікарбонілокси, алкіліденаміноокси, карбокси, алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, циклоалкілоксикарбоніл, гетероциклілоксикарбоніл, аміно, уреїдо, алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, діариламіно, гетероцикліламіно, форміламіно, алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероциклікарбоніламіно, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, ариламінокарбоніл, гетероцикліламінокарбоніл, алкоксикарбоніламіно, гідроксіамінокарбоніл, алкоксііміно, алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно, гетероциклілсульфоніламіно, форміл, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, циклоалкілкарбоніл, гетероциклікарбоніл, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, аміносульфоніл, алкіламіносульфоніл, діалкіламіносульфоніл, ариламіносульфоніл, гетероцикліламіносульфоніл, арилтіо, алкілтіо, фосфонат і алкілфосфонат.

Наступний переважний клас сполук формули (I) являють собою сполуки, у яких:

R₁ являє собою ортозаміщений ариламіно формули:



де R', R'' мають значення, визначені вище, і

R₂ являє собою необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл або C₂-C₆-алкеніл з лінійним або розгалуженим ланцюгом.

Особливо переважний клас сполук формули (I) являють собою сполуки, у яких:

R₃ являє собою CO-NR'R'', де R' і R'' мають значення, визначені вище.

Конкретні переважні сполуки формули (I) являють собою сполуки, перераховані нижче (значення кодів дивіться в розділі Приклади):

1) 1-метил-8-(2-метилфеніламіно)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксамід (A4B1C1Z);

- 2) 1-метил-8-(2-метиламінофеніламіно)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A27B1C1Z);
- 3) 8-(2-ацетилфеніламіно)-1-(2-фторетил)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A2B2C1Z);
- 5 4) 8-[2-ацетил-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A39B1C1Z);
- 5) 8-[2-ацетил-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-1-(2-фторетил)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A39B2C1Z);
- 10 6) 1-метил-8-(2-трифторметоксифеніламіно)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A45B1C1Z);
- 7) 1-метил-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A51B1C1Z);
- 8) етил 1-метил-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат (A51B1C2Z);
- 15 9) 1-метил-8-[2-метокси-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A85B1C1Z);
- 10) 8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-1-(2-фторетил)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A51B2C1Z);
- 11) 1-метил-8-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A48B1C1Z);
- 20 12) 1-метил-8-(2-трифторметокси-5-піперазин-1-ілфеніламіно)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A97B1C1Z);
- 13) 1-метил-8-[2-метил-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A98B1C1Z);
- 25 14) 1-метил-8-[5-(4-піролідін-1-ілпіперидин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A99B1C1Z);
- 15) метиламід 1-метил-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбонової кислоти (A51B1C4Z);
- 16) метиламід 1-метил-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-метоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбонової кислоти (A85B1C4Z);
- 30 17) 1-метил-8-[2-метил-5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)-феніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A87B1C1Z);
- 18) 1-метил-8-[2-метил-4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)-феніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A86B1C1Z);
- 35 19) 1-метил-8-{2-трифторметокси-5-[(1-метилпіперидин-4-карбоніл)-аміно]-феніламіно}-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A82B1C1Z);
- 20) етил 1-метил-8-(2-трифторметоксифеніламіно)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат (A45B1C2Z);
- 21) 8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат калію (A51B1C3Z);
- 40 22) 8-(2-трифторметоксифеніламіно)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат калію (A45B8C3Z);
- 23) 1-(2-гідроксіетил)-8-(2-трифторметоксифеніламіно)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A45B5C 1Z);
- 45 24) 1-етил-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A51B7C1Z);
- 25) (2,2,2-трифторетил)амід 1-метил-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбонової кислоти (A51B1Z);
- 50 26) 1-(2-гідроксіетил)-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A51B5C1Z);
- 27) 8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-1-вініл-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A51B10C1Z);
- 28) 1-(2-хлоретил)-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A51B9C1Z);
- 55 29) 8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A51B8C1Z);
- 30) 1-(2-гідроксіетил)-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат калію (A51B5C3Z);

31) етил 1-(2-гідроксietил)-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксилат (A51B5C2Z);

32) 1-метил-8-[5-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксамід (A113B1C1Z);

5 33) 1-метил-8-[5-(1-метилпіперидин-4-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксамід (A114B1C1Z);

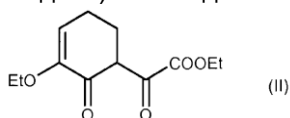
34) 8-(5-бром-2-трифторметоксифеніламіно)-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксамід (A49B1C1Z) і

10 35) 8-(5-бром-2-трифторметоксифеніламіно)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксамід (A49B8C1Z).

Для посилання на будь-яку конкретну сполуку формули (I) за даним винаходом, необов'язково у формі фармацевтично прийнятної солі, дивіться експериментальний розділ і формулу винаходу.

15 Даний винахід також забезпечує спосіб одержання сполук формули (I), визначених вище, де спосіб відрізняється тим, що включає:

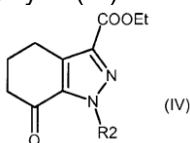
стадія 1) взаємодія сполуки формули (II):



з гідразинівим похідним формули (III):

20 R2-NHNNH2 (III)

де R2 має значення, визначене вище, у присутності оцтової кислоти з одержанням сполуки формули (IV):

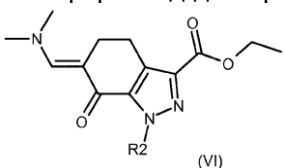


25 де R2 має значення, визначене вище; або алкілювання сполуки формули (IV), де R2 являє собою водень, з використанням сполук формули (V):

R2-Y (V)

30 де Y являє собою придатну відщеплювану групу, таку як мезил, тозил, галоген, і R2 має значення, визначене вище, але відмінне від водню, з одержанням сполуки формули (IV), де R2 має значення, визначене вище, але відмінне від водню;

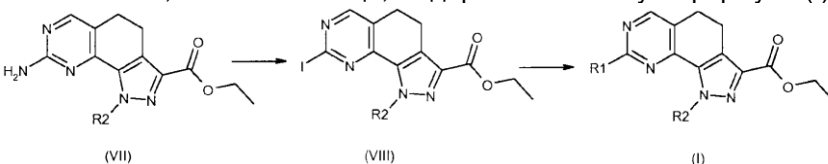
стадія 2) взаємодія сполуки формули (IV) з диметилформамід-ди-трет-бутилацеталем або диметилформамід-діізопропілацеталем з одержанням сполуки формули (VI):



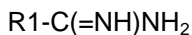
35 де R2 має значення, визначене вище;

стадія 3) взаємодія сполуки формули (VI), відповідно до будь-якої з альтернативних стадій (стадія 3a) або (стадія 3b):

40 стадія 3a) з гуанідином з одержанням сполуки формули (VII), де R2 має значення, визначене вище; перетворення аміногрупи одержаної сполуки формули (VII) у йод і потім взаємодія одержаного йодопохідного формули (VIII) з ортозаміщеним ариламином формули R1-H (IX), де R1 має значення, визначене вище, з одержанням сполуки формули (I):

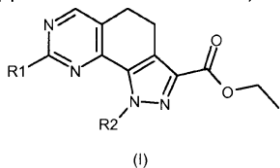


де R1 і R2 мають значення, визначені вище;
стадія 3b) з гуанідиновим похідним формули (X):



(X)

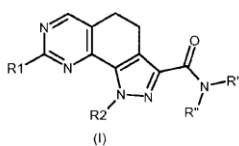
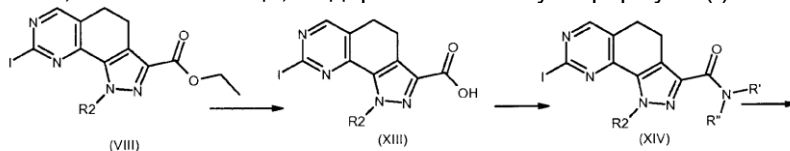
де R1 має значення, визначене вище, з одержанням сполуки формули (I)



де R1 і R2 мають значення, визначені вище, і, необов'язково, перетворення її в інші похідні формули (I) і/або в їх фармацевтично прийнятні солі.

Даний винахід також забезпечує спосіб одержання сполуки формули (I), визначеної вище, де спосіб відрізняється тим, що включає:

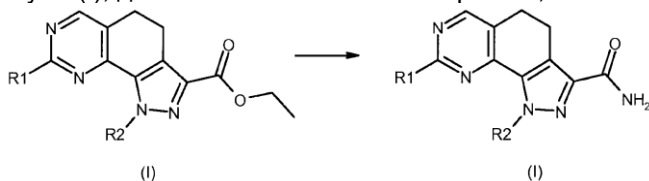
стадія 4) перетворення етоксикарбонільної групи сполуки формули (VIII), визначеної вище, у сполуку формули (XIII) або відповідну сіль за допомогою кислотного або лужного гідролізу; перетворення одержаної сполуки формули (XIII) або відповідної солі в сполуку формули (XIV) за допомогою реакції, яка проходить при лужних умовах, і в присутності придатного агента конденсації, з аміном формули R'R''-NH (XI), де R' і R'' мають значення, визначені вище; взаємодія сполуки формули (XIV) з ортозаміщеним ариламином формули R1-H (IX), де R1 має значення, визначене вище, з одержанням сполуки формули (I):



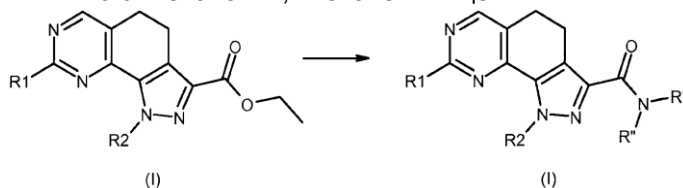
де R1 і R2 мають значення, визначені вище, і, необов'язково, її перетворення в інші похідні формули (I) і/або в їх фармацевтично прийнятні солі.

Як визначено вище, спосіб одержання формули (I), які одержують згідно зі способом, який є предметом даного винаходу, на зручним чином перетворити в інші сполуки формули (I), здійснюючи взаємодії відповідно до добре відомих умов синтезу, при цьому як приклади можливих перетворень можна вказати наступні:

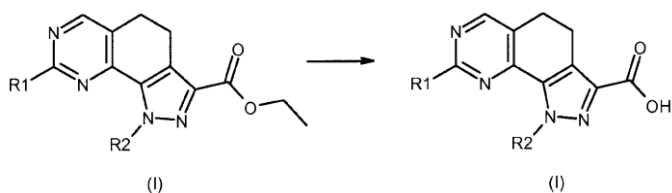
а) перетворення сполуки формули (I), де R3 являє собою етоксикарбоніл, у сполуку формули (I), де R3 являє собою амінокарбоніл, шляхом обробки гідроксидом амонію:



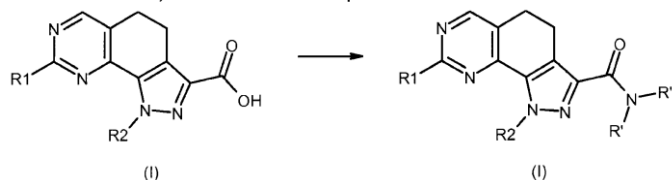
б) перетворення сполуки формули (I), де R3 являє собою етоксикарбоніл, у сполуку формули (I), де R3 являє собою групу CO-NR'R'', шляхом обробки аміном формули R'R''-NH (XI), де R' і R'' мають значення, визначені вище:



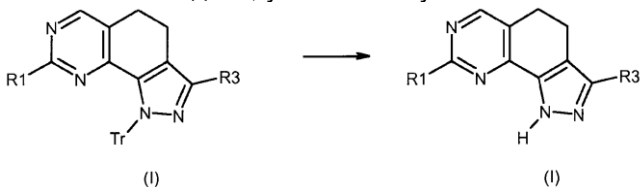
в) перетворення сполуки формули (I), де R3 являє собою етоксикарбоніл, у сполуку формули (I), де R3 являє собою групу CO-OH або відповідну сіль, за допомогою кислотного або лужного гідролізу:



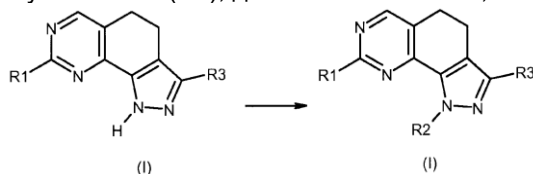
- d) перетворення сполуки формули (I), де R3 являє собою CO-OH або відповідну сіль, у сполуки формули (I), де R3 являє собою групу CO-NR'R'', за допомогою реакції з аміном формули R'R''-NH (XI) у лужних умовах і в присутності придатного агента конденсації, де R' і R'' мають значення, визначені вище:



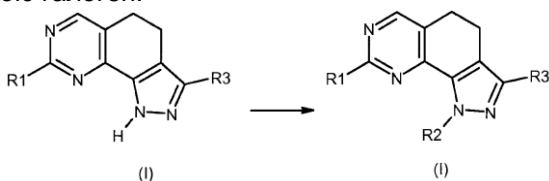
- е) перетворення сполуки формули (I), де R2 являє собою тритил, у сполуку формули (I), де R2 являє собою водень, у кислотних умовах:



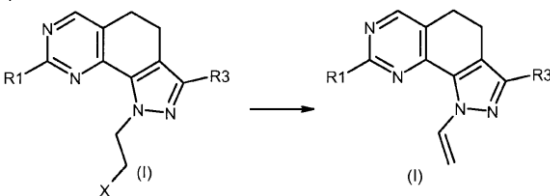
- 10 f) перетворення сполуки формули (I), де R2 являє собою водень, у сполуку формули (I), де R2 має значення, визначене вище, але відмінне від водню, за допомогою реакції зі спиртом формули R2-OH (XII), де R2 має значення, визначене вище, але відмінне від водню:



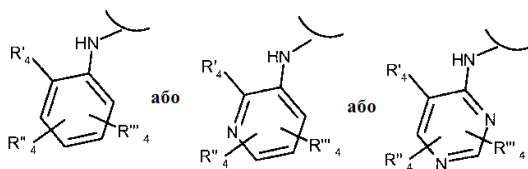
- 15 g) перетворення сполуки формули (I), де R2 являє собою водень, у сполуку формули (I), де R2 має значення, визначене вище, але відмінне від водню, за допомогою реакції зі сполукою формули R2-X (XV), де R2 має значення, визначене вище, але відмінне від водню, і X являє собою галоген:



- 20 h) перетворення сполуки формули (I), де R2 являє собою галогенетил, у сполуку формули (I), де R2 являє собою вініл:



- i) перетворення сполуки формули (I), де R1 являє собою ортозаміщений ариламино формули:



де R'_4 або R''_4 , або R'''_4 являє собою бром, у сполуку формули (I), де R'_4 або R''_4 , або R'''_4 являє собою групу $-NR'R''$, за допомогою обробки аміном формули $R'R''-NH$ (XI), де R' і R'' мають значення, визначені вище.

Описаний вище спосіб, у будь-якому із зазначених вище варіантів, є аналогічним способу, який можна здійснити відповідно до добре відомих в даній галузі способів.

Відповідно до стадії (стадія 1) способу, сполуку формули (II) піддавали взаємодії з гідразинним похідним формули (III) у присутності оцтової кислоти, таким чином, одержували сполуку формули (IV). Переважне здійснення реакції при кімнатній температурі.

Необов'язково, сполуку формули (IV), де R_2 являє собою водень, піддавали взаємодії з придатною сполукою формули (V) у присутності основи, такої як гідрид натрію або триетиламін, або карбонат цезію, у придатному розчиннику, наприклад, дихлорметані, тетрагідрофурані, діоксані або диметилформаміді, при температурі в діапазоні від кімнатної температури до 100°C , так, щоб одержати сполуку (IV), де R_2 має значення, визначене вище, але відмінне від водню.

Відповідно до стадії (стадія 2) способу, сполуку формули (IV) піддавали взаємодії з диметилформамід-ди-трет-бутилацеталем або диметилформамід-діізопропілацеталем, у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, диметилформамід, так, щоб одержати сполуку формули (VI). Переважне здійснення реакції при температурі в діапазоні від кімнатної температури до близько 80°C .

Відповідно до стадії (стадія 3a) способу, сполуку формули (VI) піддавали взаємодії з гуанідином або солями гуанідину так, щоб одержати сполуку формули (VII) за допомогою утворення піримідинового кільця. Сполуки формули (I), де R_1 представляє ортозаміщену ариламіногрупу, можна одержати за допомогою відповідних йодопохідних формули (VIII), які, у свою чергу, одержують за допомогою відповідних сполук формули (VII).

Одержання йодопохідних формули (VIII) можна здійснити в придатному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, діетиловий ефір або диметоксіетан, при температурі в діапазоні від кімнатної температури до близько 80°C і протягом часу від близько 2 до близько 48 годин.

Наступне перетворення йодопохідного формули (VIII) у сполуку формули (I) можна здійснити в присутності ортозаміщеного ариламіну формули R_1-H (IX) у придатному розчиннику, такому як диметилформамід, диметоксіетан або ацетонітрил, і в присутності каталітичних кількостей ацетату паладію, (2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафталіну (BINAP) і основи, такої як карбонат калію, фосфат калію або карбонат цезію, при температурі в діапазоні від кімнатної температури до 110°C і протягом часу від близько 2 до близько 24 годин.

Відповідно до стадії (стадія 3b) способу, сполуку формули (VI) піддавали взаємодії з гуанідиновими похідними формули (X), так, щоб одержати відповідну сполуку формули (I) за допомогою утворення піримідинового кільця. Кожну з описаних вище реакцій проводять відповідно до загальноприйнятих способів. Як приклад, реакції з гуанідином або його солями, такими як гідрохлорид, карбонат або нітрат, або з гуанідиновим похідним формули (X), як зазначено в стадіях (стадія 3a) або (стадія 3b), здійснюють у диметилформаміді при температурі в діапазоні від 80°C до температури кипіння зі зворотним холодильником звичайно в присутності карбонату калію.

Відповідно до стадії (стадія 4) способу, сполуку формули (VIII) можна перетворити в карбоновокислотні похідні формули (XIII) або відповідну сіль в умовах лужного або кислотного гідролізу, добре відомих у даній галузі.

Сполуки формули (XIII) можна перетворити в карбоксамідопохідні формули (XIV), де R' і R'' мають значення, визначені вище. Реакцію здійснюють у присутності хлориду амонію або придатного первинного або вторинного аміну формули (XI), у лужних умовах, переважно з N, N-діізопропіл-N-етиламіном або триетиламіном, у придатному розчиннику, такому як дихлорметан, диметилформамід, тетрагідрофуран або діоксан, і в присутності придатного агента конденсації, такого як N, N'-дициклогексилкарбодіімід (DCC), N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімідгідрохлорид (EDCI) або тетрафторборат O-(бензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилізоуронію (TBTU); також можуть бути потрібні каталітичні кількості гексафторфосфату (бензотриазол-1-ілокси)трипіролідинофосфонію (PyBOP) або N-гідроксибензотриазолу.

Наступне перетворення сполуки формули (XIV) у сполуку формули (I) можна здійснити в придатному розчиннику, такому як диметилформамід, диметоксіетан або ацетонітрил, і в присутності ортозаміщеного ариламіну формули R1-H (IX), каталітичних кількостей ацетату паладію, (2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафталіну (BINAP) і основи, такої як карбонат калію, фосфат калію або карбонат цезію, при температурі у діапазоні від кімнатної температури до 110 °C і протягом часу від близько 2 до близько 24 годин.

Як зазначено раніше, сполуки формули (I), одержані, як зазначено вище, можна легко перетворити в деякі інші сполуки формули (I) за даним винаходом.

Як приклад, сполуки формули (I), що містять R3 як етоксикарбонільну групу або навіть як алкоксикарбонільну групу, можна перетворити в різні похідні згідно зі способами, добре відомими з рівня техніки, для перетворення карбоксієфірної групи (-COOR) у карбоксаміди (-CONH₂), N-заміщені карбоксаміди (-CONHR'), N, N-дизаміщені карбоксаміди (-CONR'R'') і карбонові кислоти (-COOH), наприклад, як зазначено в перетворенні (a), (b) і (c).

Робочі умови добре відомі з рівня техніки і можуть включати, наприклад, перетворення карбоксієфірної групи в карбоксамідну групу, взаємодію з аміаком або гідроксидом амонію в присутності придатного розчинника, такого як нижчий спирт, диметилформамід або їх суміші; переважно реакцію здійснюють з гідроксидом амонію в суміші метанол/диметилформамід, при температурі в межах від близько 50 °C до близько 100 °C.

Аналогічні робочі умови застосовні для одержання N-заміщених карбоксамідів або N, N-дизаміщених карбоксамідів, де придатний первинний або вторинний амін використовують замість аміаку або гідроксиду амонію.

Альтернативно, карбоксієфірні групи можна перетворити в карбоксамід або N-заміщені карбоксаміди, або N, N-дизаміщені карбоксаміди в лужних умовах, таких як бісриметилсиліламід літію, 1n розчин у ТГФ, використовуючи хлорид амонію або придатний первинний або вторинний амін; переважно реакцію здійснюють у тетрагідрофурані при температурі в межах від 20 °C до температури кипіння зі зворотним холодильником.

Подібним чином, карбоксієфірні групи можна перетворити в карбоновокислотні похідні з використанням умов лужного або кислотного гідролізу, добре відомих з рівня техніки.

Відповідно до перетворення (d) способу, сполуки формули (I), де R3 являє собою карбонову кислоту (-COOH), можна перетворити в карбоксамідопохідні (-CONR'R''), де R' і R'' мають значення, визначені вище.

Реакцію здійснюють у присутності хлориду амонію або придатного первинного або вторинного аміну формули (XI), у лужних умовах, переважно з N, N-діізопропіл-N-етиламіном або триетиламіном, у придатному розчиннику, такому як дихлорметан, диметилформамід, тетрагідрофуран або діоксан, і в присутності придатного агента конденсації, такого як N, N'-дициклогексилкарбодіімід (DCC), гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду (EDCI) або тетрафторборат O-(бензотриазол-1-іл)-N, N', N'-тетраметилізоуронію (TBTU); також можуть знадобитися каталітичні кількості гексафторфосфату (бензотриазол-1-ілокси)трипіролідинофосфонію (PyBOP) або N-гідроксибензотриазолу.

Відповідно до перетворення (e), тритильну групу сполук формули (I) видаляють у кислотних умовах, наприклад, з використанням трифтороцтової кислоти й у присутності придатного розчинника, такого як дихлорметан, щоб одержати відповідну сполуку формули (I), де R2 являє собою водень.

Відповідно до перетворення (f) способу, сполуки формули (I), де R2 являє собою водень, піддають взаємодії зі спиртом формули R2-OH (XII), де R2 має значення, визначене вище, але відмінне від водню, у присутності ди-трет-бутилазидикарбоксилату і трифенілфосфіну або трифенілфосфіну на полімерному носії, у придатному розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран, щоб одержати відповідні сполуки формули (I).

Відповідно до перетворення (g) способу, сполуки формули (I), де R2 являє собою водень, піддають взаємодії зі сполукою формули R2-X (XV), де R2 має значення, визначене вище, але відмінне від водню, і X являє собою галоген, переважно хлор, бром або йод, у присутності основи, такої як карбонат цезію, у придатному розчиннику, такому як, наприклад, диметилформамід, щоб одержати відповідні сполуки формули (I).

Відповідно до перетворення (h) способу, сполуки формули (I), де R2 являє собою галогенетил, переважно хлоретил, обробляють основою, переважно DBU, при температурі в межах від 20 °C до 80 °C, щоб одержати відповідні сполуки формули (I), де R2 являє собою вініл.

Відповідно до перетворення (i) способу, перетворення сполуки формули (I), де R1 являє собою ортозаміщений ариламіно, що містить у якому-небудь положенні бром, у сполуку формули (I), де R1 являє собою ортозаміщений ариламіно, що містить у якому-небудь

положенні групи $-NR'R''$, можна здійснити різними шляхами, відповідно до традиційних способів. Переважно, його здійснюють у придатному розчиннику, такому як тетрагідрофуран або діоксан, шляхом обробки аміном формули $R'R''-NH$ (XI) і в присутності каталітичних кількостей трис(добензиліденацетон)дипаладію, 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N, N-диметиламіно)біфенілу і основи, такої як $LiN(TMS)_2$, при температурі в діапазоні від кімнатної температури до температури кипіння зі зворотним холодильником і протягом часу в межах від 1 до близько 24 годин.

З вищесказаного фахівцям у даній галузі повинно бути зрозуміло, що сполука формули (I), що містить функціональну групу, яку потім можна дериватизувати до іншої функціональної групи, здійснюючи обробку згідно зі способами, добре відомими з рівня техніки, що приводять, таким чином, до інших сполук формули (I), входить в обсяг даного винаходу.

Відповідно до будь-якого варіанта способу одержання сполук формули (I), вихідні речовини і будь-які інші реагенти є відомими або їх можна легко одержати відповідно до відомих способів. Як приклад, коли вихідна речовина для одержання сполук формули (II) є комерційно доступною, сполуки формули (II) можна одержати, як описано в зазначеному вище WO 04/104007. Сполуки формули (III), (V), (XII) і (XV) є комерційно доступними. Деякі сполуки формули (IX), (X) і (XI) є комерційно доступними, інші були одержані, див. представлені нижче приклади 28-35 і 43-44.

З вищесказаного фахівцям у даній галузі повинно бути зрозуміло, що при одержанні сполук формули (I) відповідно до кожного з зазначених вище варіантів способу, необов'язкові функціональні групи у вихідних речовинах або їх проміжних сполуках, які можуть викликати небажані побічні реакції, необхідно придатним чином захистити, відповідно до традиційних методів. Також, перетворення цих останніх у вільні незахищені сполуки можна здійснити відповідно до відомих процедур.

Повинно бути зрозуміло, що, якщо сполуки формули (I), одержані згідно зі способом, описаним вище, одержують у вигляді суміші ізомерів, їх розділення з використанням традиційних методів на окремі ізомери формули (I) входить в обсяг даного винаходу.

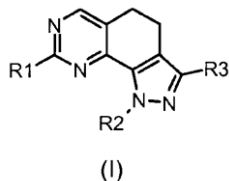
Традиційні методи розділення рацематів включають, наприклад, фракціоновану кристалізацію діастереізомерних сольових похідних або препаративну хіральну ВЕРХ.

Крім того, сполуки формули (I) за даним винаходом також можуть бути одержані відповідно до методів комбінаторної хімії, добре відомих з рівня техніки, наприклад, шляхом здійснення зазначених вище взаємодій між деякими проміжними сполуками паралельним і/або послідовним чином і з використанням умов твердофазного синтезу (SPS).

Загальні відомості по одержанню сполук формули (I) за даним винаходом відповідно до методів комбінаторної хімії дивіться в експериментальній частині.

Які-небудь конкретні приклади, що стосуються одержання сполук формули (I) за даним винаходом і їх перетворення в інші сполуки формули (I), дивіться в експериментальній частині.

Отже, наступним об'єктом даного винаходу є бібліотека двох або більше сполук формули (I)



де

R1 являє собою ортозаміщений ариламино;

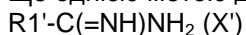
R2 являє собою водень або необов'язково заміщену групу, вибрану з лінійного або розгалуженого C_1-C_6 -алкілу, лінійного або розгалуженого C_2-C_6 -алкенілу, лінійного або розгалуженого C_2-C_6 -алкінілу, C_3-C_6 -циклоалкілу і гетероциклілу;

R3 являє собою $CO-OR'$ або $CO-NR'R''$, де R' і R'' , кожен незалежно, являють собою водень або необов'язково заміщену групу, вибрану з лінійного або розгалуженого C_1-C_6 -алкілу, C_3-C_6 -циклоалкілу і гетероциклілу, або R' і R'' , узяті разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть утворювати необов'язково заміщену гетероциклільную групу, яка необов'язково містить один додатковий гетероатом, вибраний з N, O або S, за умови, що:

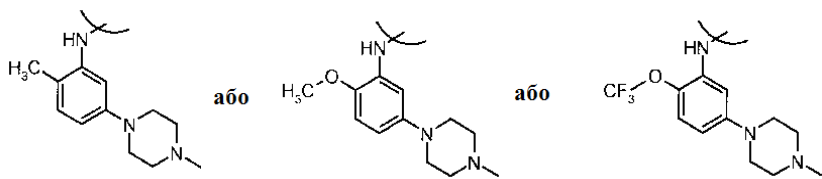
етил 1-метил-8-(2-метоксифеніламіно)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксилат і 1-метил-8-(2-метоксифеніламіно)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксамід виключаються;

і їх ізомери, таутомери, гідрати, сольвати, комплекси, метаболіти, проліки, носії, N-оксиди і фармацевтично прийнятні солі.

Ще однією метою даного винаходу є забезпечення проміжної сполуки формули (X'):



або формули (IX'):
R1'-H, (IX')
де R1' являє собою



5 Фармакологія

Сполуки формули (I) є активними як інгібітори протеїнкінази і тому є корисними, наприклад, для обмеження нерегульованої проліферації пухлинних клітин.

У терапії їх можна використовувати для лікування різних пухлин, таких як зазначені вище, а також для лікування інших клітинно-проліферативних розладів, таких як доброякісна гіперплазія передміхурової залози, сімейний аденоматозний поліпоз, нейрофіброматоз, псоріаз, проліферація клітин гладких м'язів судин, пов'язана з атеросклерозом, фіброз легень, артрит, гломерулонефрит і післяопераційний стеноз і рестеноз.

Інгібуючу активність передбачуваних інгібіторів PLK-1 і активність вибраних сполук визначали з використанням аналізу, описаного нижче.

15 Короткі форми й аббревіатури, використовувані в даній заявці, мають наступні значення:

Кі	Кюрі
DMSO	диметилсульфоксид
кДа	кілоДальтон
мікроКі	мікрокюрі
мг	міліграм
мкг	мікрограм
нг	нанограм
л	літр
мл	мілілітр
мкл	мікролітр
М	молярний
мМ	мілімолярний
мкМ	мікромолярний
нМ	наномолярний
Et	етил

Клонування, експресія й очищення рекомбінантного PLK-1 кіназного домену

20 PLK-1 кіназний домен (відповідний залишкам 2-345 повнорозмірної послідовності, див. Swiss-Prot номер доступу P53350) був ампліфікований з використанням ПЛР із повнорозмірного людського PLK-1 гена, закупленого в iMaGenes у вигляді клону IRATp970A078D.

Ампліфікацію здійснювали з використанням прямого олігонуклеотиду:

25 5'GGGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTTATTCGAAAACCTGTATTTTCAGGGCCCTAGT
GCTGCAGTGAAGTGCAGGGAAG3' [SEQ ID NO: 1]

і зворотного олігонуклеотиду:

5'GGGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTCACTATTTATTGAGGACT GTGAGGGGCTT-
3' [SEQ ID NO: 2].

30 З метою клонування, олігонуклеотиди включали atBt сайти для одержання attB-фланкованого ПЛР продукту, придатного для клонування, використовуючи Gateway® технологію (Invitrogen). Крім того, з метою очищення, прямий праймер включав TEV® сайт розщеплення (Amersham Biosciences). Одержаний ПЛР продукт клонували в pDONR221 плазмиду і потім переносили в бакуловірусний експресуючий вектор pVL1393 (Invitrogen), Gateway®-модифікований. З метою експресії й очищення, His мітку додавали по N-кінцю PLK кіназного домену. Клонування здійснювали відповідно до протоколів, описаних в керівництві Gateway®.

35 Бакуловіруси одержували шляхом котрансфекції клітин комахи Sf9 з вектором експресії і вірусною ДНК із використанням набору для трансфекції BaculoGold® (Pharmingen). Вірусний супернатант витягали через 5 днів і піддавали 3 циклам ампліфікації для збільшення титру

вірусу. Рекombінантний білок одержували шляхом інфікування клітин комахи High5. Після інфікування протягом 48 годин клітки витягали, осаджували шляхом центрифугування і заморожували при -80 °C. Для очищення рекombінантного білка осад після центрифугування розморожували, ресуспендували в лізисному буфері (PBS, NaCl 150 mM, CHAPS 0,1 %, DTT 20 mM, гліцерин 10 %, інгібітори протеази) і лізували шляхом обробки ультразвуком. Лізат очищали за допомогою центрифугування і завантажували на афінну колонку Nichel. Після ретельного промивання рекombінантний білок розщеплювали і елюювали шляхом інкубації з TEV® протеазою.

Біохімічний аналіз визначення активності інгібіторів

PLK-1 кінази

Інгібуючу активність передбачуваних інгібіторів PLK-1 і активність вибраних сполук визначали з використанням аналізу трансфосфорилювання. Специфічні пептидні або білкові субстрати трансфосфорилювали за допомогою їх специфічної серинової-треонінової або тирозинової кінази, у присутності АТФ, що відслідковується за допомогою ³³P-γ-АТФ, і в присутності їх власного оптимального буфера і кофакторів.

По закінченні реакції фосфорилювання більше ніж 98 % холодного АТФ і радіоактивного АТФ була захоплено надлишковою кількістю іонообмінної смоли dowex; смола потім осаджувалася на дно реакційного планшета під дією сили тяжіння.

Супернатант, що містить фосфорилований субстрат, потім витягали і переносили на рахункову пластинку, потім оцінювали за допомогою β-ліцильника.

Реагенти/умови аналізу

i. Підготовка смоли Dowex

Відважували 500 г мокрої смоли (SIGMA, виготовлена по спеціальному замовленню смола DOWEX 1×8 200-400 меш, 2,5 кг) і розбавляли до 2 л у 150 мм форміату натрію, pH 3,00.

Смолі давали осісти (кілька годин) і потім супернатант зливали.

Після трьох промивань, як зазначено вище, протягом двох днів, смолі давали осісти, супернатант зливали і додавали два об'єми 150 мм натрійформіатного буфера на об'єм осаду. Потім вимірювали pH, який повинен бути близько 3,00. Промита смола є стабільною більше ніж протягом тижня; підготовлену для використання смолу зберігали при 4 °C до використання.

ii. Кіназний буфер (KB)

Кіназний буфер складався з 50 mM HEPES pH 7,9, що містить 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 3 мкМ NaVO₃ і 0,2 мг/мл BSA, 10 mM β-гліцерофосфату.

iii Умови аналізу

Кіназний аналіз здійснювали з кінцевою концентрацією ферменту PLK-1 3 нМ, у присутності 40 мкМ АТФ, 3 нМ ³³P-γ-АТФ і 85 мкМ субстрату альфа-казеїну, SIGMA, # C-3240.

Автоматизований аналіз Dowex

1) 3х суміші ферменту (одержаної в кіназному буфері 3X), 5 мкл/ямку,

2) 3х суміші субстрату й АТФ (одержаної в ddH₂O), разом з ³³P-γ-АТФ, 5 мкл/ямку,

3) 3х випробовуваної сполуки (розведеної в ddH₂O-3 % DMSO), 5 мкл/ямку.

Розведення сполук і схема аналізу описані нижче

i. Розведення сполук

10 mM вихідних розчинів випробовуваних сполук у 100 % DMSO розподіляли в 96-ямкові мікротитрувальні планшети формату 12×8.

Для дослідження % інгібування підготовляли планшети з окремими розведеннями при 1 mM, 100 мкМ і 10 мкМ у 100 % DMSO, потім розбавляли при 3X концентрації (30, 3 і 0,3 мкМ) у ddH₂O, 3 % DMSO. Для розведень використовували Multimek 96 (Beckman) і сполуку додавали через піпетку в планшети для випробувань.

Для визначення ІK₅₀ сполуки одержували у вигляді 1 mM, 100 % DMSO розчинів, додавали в першу колонку мікротитрувального планшета (A1-G1), 100 мкл.

Biomek 2000 (Beckman) використовували для серійних 1:3 розведень у воді, 3 % DMSO, від колонки A1 до A10 і для всіх семи сполук у планшеті. У стандартному експерименті найвища концентрація всіх сполук складала 30 мкМ, і потім розбавляли з одержанням кінцевої випробовуваної суміші до 10 мкМ.

ii. Схема аналізу

384-ямкові планшети з V-подібним дном (планшети для випробувань) підготовляли з розведенням сполуки 5 мкл (3X) і потім поміщали на роботизовану установку Plate Trak 12 (Perkin Elmer; робот мав одну головку для піпетування з 384 наконечниками для початку аналізу плюс одну головку з 96 наконечниками для розподілу смоли) разом з одним резервуаром для суміші ферменту (3X) і одним для суміші АТФ (3X). На початку експерименту робот аспірував 5 мкл суміші АТФ, робив повітряний простір усередині наконечників (3 мкл) і аспірував 5 мкл

суміші PLK-1. Наступний розподіл у планшети давав початок кіназної реакції після 3 циклів змішування, здійснюваних за допомогою робота.

У цей момент відновлювали потрібну концентрацію для всіх реагентів.

Робот здійснював інкубацію планшетів протягом 60 хвилин при кімнатній температурі і потім зупиняв реакцію шляхом піпетування 70 мкл суспензії смоли dowex у реакційну суміш. Відразу після додавання смоли здійснювали три цикли змішування.

Ще один цикл змішування здійснювали після зупинення всіх планшетів, цього разу з використанням нормальних наконечників: планшетах потім давали вистоятися протягом близько однієї години для максимального захоплення АТФ. У цей момент 20 мкл супернатанту переносили в 384-ямкові планшети Optiplates (Perkin-Elmer), з 70 мкл Microscint 40 (Perkin-Elmer); після 5 хвилин струшування на орбітальному шейкері планшети зчитували з використанням лічильника радіоактивності Perkin-Elmer Top Count.

iii. Аналіз даних

Дані аналізували з використанням адаптованого для цього пакета програм "Assay Explorer", який забезпечував або % інгібування для первинних аналізів, або сигмоїдальні припасування кривих десяти розведень для визначення IK_{50} для вторинних аналізів/рутинних методів підтвердження успіху експерименту.

Біохімічний аналіз визначення активності інгібіторів

Aurora-2 кінази

In vitro аналіз інгібування кінази здійснювали в такий же спосіб, як описано для ферменту PLK-1.

i. Кіназний буфер (KB) для Aurora-2

Кіназний буфер складався з 50 mM HEPES, pH 7,0, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 3 мкМ $NaVO_3$ і 0,2 мг/мл BSA.

ii. Умови аналізу для Aurora-2 (кінцеві концентрації)

Кіназний аналіз здійснювали з використанням концентрації ферменту 2,5 нМ, 10 мкМ АТФ, 1 нМ ^{33}P - γ -АТФ і 8 мкМ субстрату, що складається з 4 LRRWSLG повторів.

Аналіз інгібування активності Cdk2/Циклін А

Кіназна реакція: 1,5 мкМ субстрату гістон H1, 25 мкМ АТФ (0,2 мкМі P33 γ -АТФ), 30 нг бакуловірус-коекспресованого Cdk2/Циклін А, 10 мкМ інгібітору в кінцевому об'ємі 100 мкл буфера (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, 7,5 mM DTT) додавали в кожну ямку 96-ямкового планшета з U-подібним дном. Після інкубації протягом 10 хвилин при 37 °C реакцію зупиняли за допомогою 20 мкл EDTA 120 mM.

Захоплення: 100 мкл переносили з кожної ямки в MultiScreen планшет для забезпечення можливості зв'язування субстрату з фосфоцелюлозним фільтром. Планшети потім промивали 3 рази за допомогою PBS, що не містить Ca^{++}/Mg^{++} , 150 мкл/ямку, і фільтрували з використанням системи фільтрації MultiScreen.

In vitro аналіз клітинної проліферації

Клітини A2780 раку яєчників людини і MCF7 раку молочної залози людини (1250 клітин/ямку) висівали в білі 384-ямкові планшети в повне середовище (RPMI 1640 або EMEM плюс 10 % фетальної бичачої сироватки) і обробляли сполуками, розчиненими в 0,1 % DMSO, через 24 години після висівання. Клітини інкубували при 37 °C і 5 % CO_2 і через 72 години планшети обробляли з використанням набору для аналізу CellTiter-Glo (Promega), додержуючись інструкцій виготовлювача.

CellTiter-Glo являє собою гомогенний метод, оснований на визначенні кількості присутнього АТФ, індикатора метаболічно активних клітин. Кількість АТФ визначають з використанням системи на основі люциферази і D-люциферину, які забезпечують генерацію світла. Люмінесцентний сигнал є пропорційним кількості клітин, присутніх у культурі.

Коротко, 25 мкл/ямку розчину реагенту додавали в кожну ямку і після 5 хвилин струшування мікропланшети зчитували з використанням люмінометра. Люмінесцентний сигнал є пропорційним кількості клітин, присутніх у культурі.

Беручи до уваги описані вище аналізи інгібування, в результаті було визначено, що сполуки формули (I) за даним винаходом мають чудову активність інгібування PLK, типово з IK_{50} менше ніж 0,07 мкМ.

Дивіться, як приклад, представлену нижче Таблицю А, яка включає експериментальні дані для деяких репрезентативних сполук формули (I) за даним винаходом (значення кодів див. у розділі Приклади), які були випробувані в біохімічному аналізі як інгібітори PLK-1 і в аналізі проліферації клітин A2780 (IK_{50} мкМ), у порівнянні зі сполукою, відомою з рівня техніки як найближчий аналог, що описаний у зазначеному вище WO 04/104007, стор. 105, Таблиця IX, сполука B08-X00-M00(C01)-D03.

Таблиця А

Код	PLK-1 IK_{50} (мкМ) Біохімічний аналіз	A2780 IK_{50} (мкМ) Аналіз клітинної проліферації
Посилальна сполука	0,070	1,1
A85B1C1Z	0,010	0,010
A97B1C1Z	0,002	0,020
A51B5C1Z	0,003	0,042
A4B1C1Z	0,014	0,80
A51B2C1Z	0,005	0,013
A51B10C1Z	0,001	0,010
A45B2C1Z	0,026	0,50
A98B1C3Z	0,005	1,30
A51B1C1Z	0,001	0,008
A51B1C3Z	0,010	0,086
A51B9C1Z	0,013	0,031
A85B1C4Z	0,026	0,10
A113B1C1Z	0,008	0,036
A101B1C1Z	0,046	0,520
A47B1C1Z	0,007	0,147

До подиву, інгібіторна активність сполук за даним винаходом відносно PLK-1 виявилася значно вище, ніж активність посилальної сполуки.

Таким чином, несподівано виявилось, що нові сполуки за даним винаходом мають активність інгібування PLK-1, яка суттєво вище активності структурно близької сполуки попереднього рівня техніки, описаної в зазначеному вище WO 04/104007, і, таким чином, є особливо корисними для використання в терапії, проти проліферативних розладів, пов'язаних із залежною від зміненого клітинного циклу кіназною активністю.

Сполуки за даним винаходом можна вводити або як окремих засіб, або, альтернативно, у сполученні з відомим протираковим лікуванням, такими як режим радіаційної терапії або хіміотерапії, у сполученні з цитостатичними або цитотоксичними засобами, засобами типу антибіотиків, алкілюючими засобами, антиметаболітами, гормональними засобами, імунологічними засобами, засобами типу інтерферону, інгібіторами циклооксигенази (наприклад, інгібіторами COX-2), інгібіторами металопротеази матриксу, інгібіторами теломерази, інгібіторами тирозинових кіназ, засобами проти рецептора фактора росту, анти-HER засобами, анти-EGFR засобами, засобами проти ангиогенезу (наприклад, інгібіторами ангиогенезу), інгібіторами фарнезилтрансферази, інгібіторами шляху сигнальної трансдукції gas-raf, інгібіторами клітинного циклу, іншими інгібіторами cdk, засобами, що зв'язують тубулін, інгібіторами топоізомерази I, інгібіторами топоізомерази II і подібними засобами.

Якщо їх формулюють у вигляді фіксованої дози, такі комбіновані продукти включають сполуки за даним винаходом в дозах, що знаходяться в межах, які описані нижче, і інший фармацевтично активний засіб у дозах, що знаходяться в межах, які вважаються прийнятними.

Сполуки формули (I) можна використовувати послідовно з відомими протираковими засобами, коли комбінована композиція не є прийнятною.

Сполуки формули (I) за даним винаходом, придатні для введення ссавцю, наприклад, людині, можна вводити з використанням звичайних шляхів введення, і рівень доз залежить від віку, маси тіла, стану пацієнта і шляху введення. Наприклад, придатна доза, прийнята для перорального введення сполуки формули (I), може знаходитися в межах від близько 10 до близько 500 мг у розрахунку на дозу, від 1 до 5 разів на день. Сполуки за даним винаходом можна вводити в різних лікарських формах, наприклад, перорально, у формі таблеток, капсул, таблеток з цукровим або плівковим покриттям, рідких розчинів або суспензій; ректально у формі супозиторіїв; парентерально, наприклад, внутрішньом'язово або через внутрішньовенну і/або інтратекальну, і/або інтраспінальну ін'єкцію або інфузію.

Даний винахід також включає фармацевтичні композиції, що включають сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль в асоціації з фармацевтично прийнятним ексципієнтом, який може являти собою носій або розріджувач.

Фармацевтичні композиції, що містять сполуки за даним винаходом, звичайно одержують, додержуючись традиційних способів, і вводять у придатній фармацевтичній формі. Наприклад, тверді пероральні форми можуть містити, разом з активною сполукою, розріджувачем,

наприклад, лактозу, декстрозу, сахарозу, целюлозу, кукурудзяний крохмаль або картопляний крохмаль; мастильні речовини, наприклад, діоксид кремнію, тальк, стеаринову кислоту, стеарат магнію або кальцію і/або поліетилєнглїколі; сполучні, наприклад, крохмалі, аравїйську камедь, желатин, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу або полівїнілпїролідон; розпушувачі, наприклад, крохмаль, альгінову кислоту, альгірати або натрієвї крохмалєвї глїколат; шипучі суміші; барвники; підсолоджувачі; змочувальні речовини, такі як лецитин, полісорбати, лаурилсульфати; і, як правило, нетоксичні і фармакологічно неактивні речовини, використовувані у фармацевтичних композиціях. Ці фармацевтичні препарати можуть бути одержані відомим способом, наприклад, шляхом змішування, гранулювання, таблетування, способами нанесення цукрового покриття або нанесення плівкового покриття.

Рідкі дисперсії для перорального введення можуть являти собою, наприклад, сиропи, емульсії і суспензії. Як приклад, сиропи можуть містити, як носій, сахарозу або сахарозу з гліцерином і/або манїтом і сорбітом.

Суспензії й емульсії можуть містити, як приклади носіїв, природну смолу, агар, альгінат натрію, пектин, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу або полівїніловий спирт. Суспензія або розчини для внутрішньом'язових ін'єкцій містять, разом з активною сполукою, фармацевтично прийнятний носій, наприклад, стерильну воду, маслинову олію, етилолеат, глїколі, наприклад, пропіленглїколь, і, якщо це бажано, придатну кількість лїдокаїнгїдрохлориду.

Розчини для внутрішньовенних ін'єкцій або інфузій можуть містити, як носій, стерильну воду або, переважно, вони можуть бути у формі стерильних водних ізотонічних фізіологічних розчинів, або вони можуть містити пропіленглїколь як носій.

Супозиторії можуть містити, разом з активною сполукою, фармацевтично прийнятний носій, наприклад, масло какао, поліетилєнглїколь, поверхнево-активну речовину на основі складного ефіру поліоксіетїлену і жирних кислот сорбітану або лецитин.

Для кращої ілюстрації даного винаходу, без якого-небудь його обмеження, представлені наступні приклади.

Приклади

Синтетичне одержання деяких сполук формули (I) за даним винаходом описане в наступних прикладах. Усі сполуки зручним чином і однозначно позначені з використанням кодової системи (див. таблицю IV нижче), деякі з них перераховані і зазначені також відповідно до їх хімічної назви, тоді як інші зручним чином і однозначно позначені з використанням кодової системи, разом з їх даними ¹H-ЯМР або даними ВЕРХ/Мас. (див. таблиці V-XX нижче). Кожен код, який однозначно визначає одну конкретну сполуку формули (I), складається з чотирьох одиниць A-B-C-Z.

Код A представляє будь-який R1 замісник, як у формулі (I), приєднаний до іншої частини молекули в положенні 8; кожна група A представлена за допомогою відповідної хімічної формули в таблиці I нижче, що також указує точку її приєднання до іншої частини молекули.

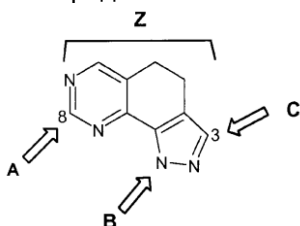
Код B представляє R2 групу, приєднану до іншої частини молекули через атом азоту піразолу, як у формулі (I). Кожна група B представлена за допомогою відповідної хімічної формули в таблиці II нижче, що також указує точку її приєднання до іншої частини молекули.

Код C представляє групу R3, приєднану до іншої частини молекули в положенні 3, як у формулі (I). Кожна група C представлена за допомогою відповідної хімічної формули в таблиці III нижче, що також указує точку її приєднання до іншої частини молекули.

Кожна специфічна група A B і C представлена і послідовно пронумерована в представлених нижче таблицях I, II і III, відповідно.

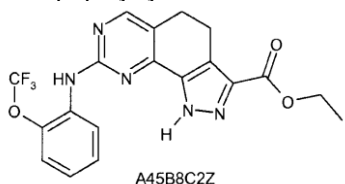
Нарешті, код Z стосується центрального ядра молекули (I). З вищесказаного фахівцям у даній галузі повинно бути зрозуміло, що Z заміщений групою R1 (код A), R2 (код B) і R3 (код C), як визначено у формулі (I), також указуючи положення інших замісників.

Тому систему кодів, використовувану в даній заявці для деяких сполук формули (I), можна коротко представити в такий спосіб:



Тільки як приклад, який не призначений для обмеження обсягу даного винаходу, сполука A45B8C2Z (див. приклад) являє собою піразолохіназолїнове похідне формули (I), де центральне ядро представлене фрагментом Z, R1 являє собою групу формули A45 з таблиці I,

R2 являє собою групу формули В8 з таблиці II, R3 являє собою групу формули C2 з таблиці III, що має формулу:



Таблиця I

Код	A	Код	A	Код	A
A1		A15		A29	
A2		A16		A30	
A3		A17		A31	
A4		A18		A32	
A5		A19		A33	
A6		A20		A34	
A7		A21		A35	
A8		A22		A36	
A9		A23		A37	
A10		A24		A38	
A11		A25		A39	
A12		A26		A40	
A13		A27		A41	
A14		A28		A42	

Код	A	Код	A	Код	A
A43		A57		A71	
A44		A58		A72	
A45		A59		A73	
A46		A60		A74	
A47		A61		A75	
A48		A62		A76	
A49		A63		A77	
A50		A64		A78	
A51		A65		A79	
A52		A66		A80	
A53		A67		A81	
A54		A68		A82	
A55		A69		A83	
A56		A70		A84	

Код	A	Код	A	Код	A
A85		A99		A113	
A86		A100		A114	
A87		A101		A115	
A88		A102		A116	
A89		A103		A117	
A90		A104		A118	
A91		A105		A119	
A92		A106		A120	
A93		A107			
A94		A108			
A95		A109			
A96		A110			
A97		A111			
A98		A112			

Таблица II

Код	В	Код	В
B1		B11	
B2		B12	
B3		B13	
B4		B14	
B5		B15	
B6			
B7			
B8	$H^{-}Z$		
B9			
B10			

Таблица III

Код	С
C1	
C2	
C3	
C4	
C5	
C6	
C7	
C8	

Таблиця IV

A1B1C1Z	A32B1C1Z	A48B1C1Z	A80B1C3Z	A97B1C1Z	A51B13C1Z
A2B1C1Z	A33B1C1Z	A39B1C4Z	A81B1C3Z	A98B1C2Z	A115B1C1Z
A3B1C1Z	A34B1C1Z	A48B1C2Z	A82B1C1Z	A98B1C3Z	A116B1C1Z
A4B1C1Z	A35B1C2Z	A50B1C1Z	A83B1C1Z	A98B1C1Z	A117B1C1Z
A5B1C1Z	A36B1C1Z	A35B1C3Z	A51B6C1Z	A49B8C2Z	A51B14C1Z
A6B1C1Z	A35B1C1Z	A51B1C2Z	A84B1C1Z	A49B7C2Z	A118B1C1Z
A7B1C2Z	A37B1C2Z	A51B1C3Z	A85B1C2Z	A49B7C1Z	A51B15C1Z
A8B1C2Z	A37B1C3Z	A51B1C1Z	A85B1C3Z	A49B7C3Z	A85B1C8Z
A8B1C3Z	A37B1C1Z	A52B1C1Z	A85B1C1Z	A99B1C1Z	A51B8C2Z
A8B1C1Z	A38B1C2Z	A53B1C1Z	A86B1C1Z	A100B1C1Z	A51B8C3Z
A7B1C1Z	A2B2C1Z	A54B1C1Z	A87B1C1Z	A101B1C1Z	A102B5C1Z
A9B1C1Z	A39B1C1Z	A55B1C1Z	A88B1C1Z	A104B1C2Z	A103B5C1Z
A10B1C1Z	A39B2C1Z	A56B1C1Z	A51B8C1Z	A105B1C1Z	
A11B1C1Z	A40B1C1Z	A57B1C1Z	A89B1C4Z	A106B1C1Z	
A12B1C2Z	A40B2C1Z	A58B1C1Z	A89B1C6Z	A107B1C1Z	
A13B1C1Z	A39B1C2Z	A59B1C1Z	A51B2C1Z	A108B1C1Z	
A14B1C1Z	A39B1C3Z	A60B1C1Z	A51B7C1Z	A109B1C1Z	
A15B1C1Z	A41B1C1Z	A61B1C1Z	A90B1C2Z	A110B1C1Z	
A16B1C1Z	A42B1C1Z	A62B1C1Z	A90B1C3Z	A111B1C1Z	
A17B1C1Z	A43B1C4Z	A63B1C1Z	A91B1C1Z	A112B1C1Z	
A18B1C1Z	A44B1C1Z	A64B1C1Z	A92B1C1Z	A49B8C3Z	
A19B1C1Z	A45B1C1Z	A65B1C1Z	A93B1C1Z	A49B8C1Z	
A20B1C1Z	A45B1C2Z	A66B1C1Z	A85B1C4Z	A51B5C2Z	
A21B1C2Z	A45B6C2Z	A67B1C1Z	A51B1C4Z	A51B5C3Z	
A22B1C1Z	A45B8C2Z	A68B1C1Z	A89B1C1Z	A51B5C1Z	
A23B1C2Z	A45B3C1Z	A69B1C1Z	A48B1C4Z	A51B8C1Z	
A24B1C1Z	A45B2C1Z	A70B1C1Z	A89B1C3Z	A51B9C1Z	
A25B1C1Z	A45B8C3Z	A71B1C1Z	A102B1C1Z	A51B10C1Z	
A21B1C3Z	A45B8C1Z	A72B1C1Z	A103B1C1Z	A113B1C1Z	
A21B1C1Z	A45B4C1Z	A73B1C1Z	A51B1C7Z	A114B1C1Z	
A26B1C1Z	A45B5C1Z	A74B1C1Z	A49B1C2Z	A49B6C1Z	
A27B1C1Z	A43B1C2Z	A75B1C1Z	A49B1C3Z	A49B4C1Z	
A28B1C1Z	A43B1C5Z	A76B1C1Z	A49B1C1Z	A51B4C1Z	
A29B1C1Z	A43B1C1Z	A77B1C1Z	A94B1C1Z	A49B11C1Z	
A30B1C1Z	A46B1C1Z	A78B1C1Z	A95B1C1Z	A51B11C1Z	
A31B1C1Z	A47B1C1Z	A79B1C1Z	A96B1C1Z	A51B12C1Z	

Сполуки за даним винаходом, одержані згідно з наступними прикладами, також були охарактеризовані за допомогою аналітичних даних ¹H ЯМР або ВЕРХ/МС; дані ВЕРХ/МС одержували, додержуючись одного зі способів 1, 2, 3 і 4.

5 ВЕРХ/МС Аналітичний спосіб 1

Устаткування для ВЕРХ складалося з системи ВЕРХ Waters Аскв.uity™, яка була оснащена детектором 2996 Waters PDA і одним квадрупольним мас-спектрометром Micromass мод. ZQ, оснащеним джерелом іонізації електроспресом (ESI). Контроль устаткування, збір даних і обробку даних здійснювали за допомогою Empower і програми MassLynx 4.0.

10 ВЕРХ здійснювали при 45 °С, при швидкості потоку 0,8 мл/хв., використовуючи колонку ВЕН С18 1,7 мкм Waters Аскв.uity HPLC (2,1×50 мм). Рухома фаза А являла собою буфер мурашиної кислоти 0,1 % рН=3,3 з ацетонітрилом (98:2), і рухома фаза В являла собою Н₂О/ацетонітрил (5:95); використовували градієнт від 5 до 95 % В протягом 2 хвилин, потім утримування при 95 % В протягом 0,1 хвилини. Об'єм проби, що вводиться, був 2 мкл. Роботу мас-спектрометра здійснювали в режимі позитивної і негативної іонізації, капілярна напруга була встановлена при 3,5 кв (ES⁺) і 28 В (ES⁻); температура джерела складала 120 °С; напруга на конусі була 14 В (ES⁺) і 2,8 кв (ES⁻); був установлений режим повної розгортки, масовий діапазон від 100 до 800 аму (атомних одиниць маси).

20 ВЕРХ/МС Аналітичний спосіб 2

Устаткування для ВЕРХ складалося з системи ВЕРХ Waters 2795 Alliance HT, яка була оснащена детектором 2996 Waters PDA і одним квадрупольним мас-спектрометром Micromass мод. ZQ, оснащеним джерелом іонізації електроспреєм (ESI). Контроль устаткування, збір даних і обробку даних здійснювали за допомогою Empower і програми MassLynx 4.0.

5 ВЕРХ здійснювали при 30 °С при швидкості потоку 1,0 мл/хв., використовуючи колонку C18, 3 мкм Phenomenex (4,6×50 мм). Рухома фаза А являла собою буфер ацетату амонію 5 мМ рН=5,2 з ацетонітрилом (95:5), і рухома фаза В являла собою Н₂О/ацетонітрил (5:95); використовували градієнт від 10 до 90 % В протягом 8 хвилин, потім рівномірне підвищення до 100 % В протягом 1,0 хвилин. Об'єм проби, що вводиться, був 10 мкл. Роботу мас-спектрометра здійснювали в режимі позитивної і негативної іонізації, капілярна напруга була встановлена при 10 3,5 кв (ES⁺) і 28 В (ES⁻); температура джерела складала 120 °С; напруга на конусі була 14 В (ES⁺) і 2,8 кв (ES⁻); був установлений режим повної розгортки, масовий діапазон від 100 до 800 аму (атомних одиниць маси).

ВЕРХ/МС Аналітичний спосіб 3

15 Устаткування для ВЕРХ складалося з системи ВЕРХ Waters Аскв.uity™, яка була оснащена детектором 2996 Waters PDA і одним квадрупольним мас-спектрометром Micromass мод. ZQ, оснащеним джерелом іонізації електроспреєм (ESI). Контроль устаткування, збір даних і обробку даних здійснювали за допомогою Empower і програми MassLynx 4.0.

20 ВЕРХ здійснювали при 45 °С, при швидкості потоку 0,8 мл/хв., використовуючи колонку ВЕН C18 1,7 мкм Waters Аскв.uity HPLC (2,1×50 мм). Рухома фаза А являла собою буфер гідроксиду амонію 0,05 % рН=10 з ацетонітрилом (95:5), і рухома фаза В являла собою Н₂О/ацетонітрил (5:95); використовували градієнт від 5 до 95 % В протягом 2 хвилин, потім утримування при 95 % В протягом 0,1 хвилини. Об'єм проби, що вводиться, був 2 мкл. Роботу мас-спектрометра здійснювали в режимі позитивної і негативної іонізації, капілярна напруга була встановлена при 25 3,5 кв (ES⁺) і 28 В (ES⁻); температура джерела складала 120 °С; напруга на конусі була 14 В (ES⁺) і 2,8 кв (ES⁻); був установлений режим повної розгортки, масовий діапазон від 100 до 800 аму (атомних одиниць маси).

ВЕРХ/МС Аналітичний спосіб 4

30 Устаткування для ВЕРХ складалося з системи ВЕРХ Waters 2790, яка була оснащена детектором 2996 Waters PDA і одним квадрупольним мас-спектрометром Micromass мод. ZQ, оснащеним джерелом іонізації електроспреєм (ESI). Контроль устаткування, збір даних і обробку даних здійснювали за допомогою Empower і програми MassLynx 4.0.

35 ВЕРХ здійснювали при 25 °С, при швидкості потоку 1 мл/хв., використовуючи колонку RP 18 Waters X Terra (3,0×20 мм). Рухома фаза А являла собою буфер гідроксиду амонію 0,05 % рН=10 з ацетонітрилом (95:5), і рухома фаза В являла собою Н₂О/ацетонітрил (5:95); використовували градієнт від 10 до 90 % В протягом 4 хвилин, потім утримування при 90 % В протягом 1 хвилини. Об'єм проби, що вводиться, був 10 мкл. Роботу мас-спектрометра здійснювали в режимі позитивної і негативної іонізації, капілярна напруга була встановлена при 40 2,5 кв; температура джерела складала 120 °С; напруга на конусі була 10 В; був установлений режим повної розгортки, масовий діапазон від 100 до 800 аму (атомних одиниць маси).

Деякі сполуки формули (I) за даним винаходом, одержані відповідно до представлених нижче прикладів, були очищені за допомогою препаративної ВЕРХ.

Робочі умови визначені нижче:

ВЕРХ/МС Препаративний спосіб 1

45 Устаткування для ВЕРХ складалося з системи ВЕРХ Waters 2790, яка була оснащена детектором 2996 Waters PDA і одним квадрупольним мас-спектрометром Micromass мод. ZQ, оснащеним джерелом іонізації електроспреєм (ESI). Контроль устаткування, збір даних і обробку даних здійснювали за допомогою Empower і програми MassLynx 4.0.

50 ВЕРХ здійснювали при 25 °С, при швидкості потоку 20 мл/хв., використовуючи колонку RP 18 Waters X Terra 10 мкм (19×250 мм). Рухома фаза А являла собою буфер гідроксиду амонію 0,05 % рН=10 з ацетонітрилом (95:5), і рухома фаза В являла собою ацетонітрил; використовували градієнт від 10 до 90 % В протягом 15 хвилин, потім утримання при 90 % В протягом 3 хвилин. Об'єм проби, що вводиться, був 10 мкл.

55 Роботу мас-спектрометра здійснювали в режимі позитивної і негативної іонізації, капілярна напруга була встановлена при 2,5 кв; температура джерела складала 120 °С; напруга на конусі була 10 В; був установлений режим повної розгортки, масовий діапазон від 100 до 800 аму (атомних одиниць маси).

ВЕРХ/МС Препаративний спосіб 2

60 Устаткування для ВЕРХ складалося з системи ВЕРХ Waters 2790, яка була оснащена детектором 2996 Waters PDA і одним квадрупольним мас-спектрометром Micromass мод. ZQ,

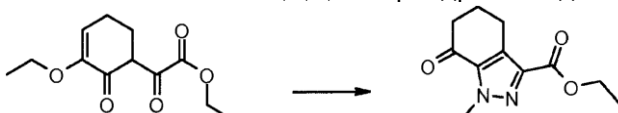
оснащеним джерелом іонізації електроспреем (ESI). Контроль устаткування, збір даних і обробку даних здійснювали за допомогою Empower і програми MassLynx 4.0.

ВЕРХ здійснювали при 25 °С, при швидкості потоку 20 мл/хв., використовуючи колонку RP 18 Waters X Terra 10 мкм (19×250 мм). Рухома фаза А являла собою 0,1 % трифтороцтової кислоти у воді/ацетонітрилі (95:5), і рухома фаза В являла собою ацетонітрил; використовували градієнт від 10 до 90 % В протягом 15 хвилин, потім утримування при 90 % В протягом 3 хвилин. Об'єм проби, що вводиться, був 10 мкл.

Роботу мас-спектрометра здійснювали в режимі позитивної і негативної іонізації, капілярна напруга була встановлена при 2,5 кВ; температура джерела складала 120 °С; напруга на конусі була 10 В; був установлений режим повної розгортки, масовий діапазон від 100 до 800 аму (атомних одиниць маси).

Приклад 1

Етил 1-метил-7-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-3-карбоксилат



30 г (0,125 моль) етил (3-етокси-2-оксоциклогекс-3-ен-1-іл)(оксо)ацетату розчиняли в 150 мл льодяної оцтової кислоти і додавали 6,5 мл метилгідазину (0,125 моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Розчинник потім випарювали і неочищену речовину повторно розчиняли у воді, підлугували за допомогою 30 % розчину NH_4OH і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар потім сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок кристалізували з діетилового ефіру з одержанням 19,2 г (вихід 68 %) зазначеної в заголовку сполуки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч.: 1,12 (т, $J=6,89$ Гц, 3H) 1,51 (т, $J=6,94$ Гц, 3H) 2,06-2,58 (м, 4H) 3,57 (м, 1H) 3,86 (кв., $J=6,83$ Гц, 2H) 4,38 (кв., $J=6,94$ Гц, 2H) 6,09 (м, 1H).

Згідно з тим же способом, але використовуючи придатним чином заміщене гідазинове похідне, одержували наступні сполуки:

етил 1-(2-гідроксietил)-7-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-3-карбоксилат

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч.: 1,3 (т, $J=7,20$ Гц, 3H) 1,9-2,9 (3м, 6H) 3,7 (м, 2H) 4,3 (кв., $J=7,20$ Гц, 2H) 4,53 (т, $J=5,85$, 2H) 4,77 (т, $J=5,73$, OH);

етил 1-(2-фторетил)-7-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-3-карбоксилат;

етил 1-етил-7-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-3-карбоксилат

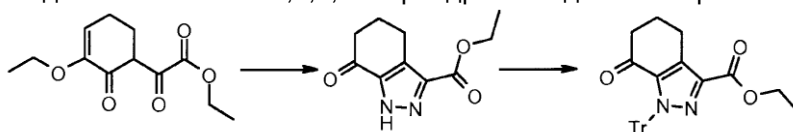
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч.: 1,32 (т, $J=7,13$ Гц, 3H) 1,38-1,42 (м, 3H) 2,73-2,79 (м, 2H) 2,90-2,96 (м, 2H) 4,30 (кв., $J=7,07$ Гц, 2H) 4,81 (кв., $J=7,19$ Гц, 2H) 6,59 (ушир.с, 2H) 8,19 (с, 1H);

етил 1-ізопропіл-7-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-3-карбоксилат.

Приклад 2

Етил 7-оксо-1-третил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-3-карбоксилат

Стадія 1. Етил 7-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-3-карбоксилат



10,0 г (42 ммоль) етил (3-етокси-2-оксоциклогекс-3-ен-1-іл)(оксо)ацетату розчиняли в 100 мл етанолу, додавали 2,1 мл гідазингідрату і розчин перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом одного дня. Розчинник потім випарювали і залишок повторно розчиняли з дихлорметаном. Органічний шар промивали водою, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Неочищену речовину розтирали в порошок з діетиловим ефіром і фільтрували з одержанням 6,0 г зазначеної в заголовку сполуки (вихід 70 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч.: 1,28 (т, $J=7,07$ Гц, 3H) 2,04 (м, 2H) 2,51 (м, 2H) 2,87 (т, $J=6,10$ Гц, 2H) 4,27 (кв., $J=7,11$ Гц, 2H) 14,39 (с, 1H).

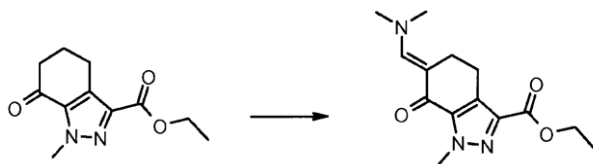
Стадія 2. Етил 7-оксо-1-третил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-3-карбоксилат

2,08 г (10,0 ммоль) етил 7-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-3-карбоксилату розчиняли в 100 мл дихлорметану і 0,76 мл триетиламіну і додавали 3,07 г (11,0 ммоль) трифенілметилхлориду. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Потім розчин розбавляли дихлорметаном і промивали водою. Органічний шар обробляли за допомогою безводного Na_2SO_4 і упарювали досуха. Кінцевий продукт одержували за допомогою кристалізації з діетилового ефіру (3,24 г, вихід 72 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч.: 1,25 (т, $J=7,01$ Гц, 3H) 2,16 (м, 2H) 2,48 (м, 2H) 2,98 (т, $J=6,10$ Гц, 2H) 4,25 (кв., $J=7,01$ Гц, 2H) 6,92-7,33 (2м, 15H).

Приклад 3

Етил 6-[(диметиламіно)метилєн]-1-метил-7-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-3-карбоксилат



16 г (72 ммоль) етил 1-метил-7-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-3-карбоксилату розчиняли в 100 мл диметилформаміду і додавали 32 мл диметилформамід-ди-трет-бутилацетатю. Суміш перемішували при 60 °С протягом 8 годин. Розчинник потім випарювали у вакуумі і продукт кристалізували з етанолу з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (17,96 г, вихід 90 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч.: 1,31 (т, $J=7,07$ Гц, 3H) 2,83 (м, 2H) 2,92 (м, 2H) 3,13 (с, 6H) 4,14 (с, 3H) 4,24 (кв., $J=7,07$ Гц, 2H) 7,49 і 7,52 (2с, 1H).

Здійснюючи обробку відповідно до того ж способу, одержували наступні сполуки:

Етил 6-[(диметиламіно)метилєн]-7-оксо-1-третил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-3-карбоксилат

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч.: 1,30 (т, $J=7,07$ Гц, 3H) 2,75 (м, 2H) 2,91 (м, 2H) 2,94 (с, 6H) 4,21 (кв., $J=7,07$ Гц, 2H) 6,90-7,30 (м, 15H) 7,47 і 7,54 (2с, 1H);

Етил 6-[(диметиламіно)метилєн]-1-(2-гідроксіетил)-7-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-3-карбоксилат

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч.: 2,80 (т, $J=6,34$ Гц, 2H) 2,88 (т, $J=6,21$, 2H) 3,70 (м, 2H) 4,24 (кв., $J=7,07$ Гц, 3H) 4,58 (т, $J=5,97$ Гц, 2H) 4,79 (ушир.с, OH) 7,47 (ушир.с, 1H);

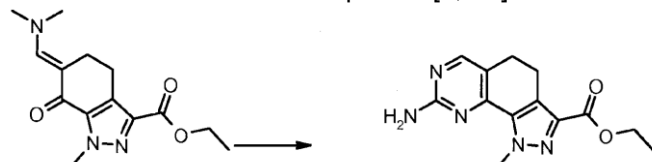
Етил 6-[(диметиламіно)метилєн]-1-(2-фторетил)-7-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-3-карбоксилат;

Етил 6-[(диметиламіно)метилєн]-1-етил-7-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-3-карбоксилат;

Етил 6-[(диметиламіно)метилєн]-1-ізопропіл-7-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-3-карбоксилат.

Приклад 4

Етил 8-аміно-1-метил-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат



До розчину 16,62 г (60 ммоль) етил 6-[(диметиламіно)метилєн]-7-оксо-1-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-3-карбоксилату в 0,5 л ДМФА додавали 27 г (150 ммоль) гуанідинкарбонату. Суміш перемішували при 110 °С протягом ночі. Після охолодження суміш вливали у воду (2,5 л) і перемішували протягом 30 хвилин. Осад фільтрували, промивали водою і сушили з одержанням 26,83 г зазначеної в заголовку сполуки (91 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч.: 1,32 (т, $J=7,07$ Гц, 3H) 2,76 (м, 2H) 2,93 (м, 2H) 4,25 (кв., $J=7,07$ Гц, 2H) 4,30 (с, 3H) 6,57 (ушир.с, 2H) 8,19 (м, 1H).

Здійснюючи обробку відповідно до того ж способу, одержували наступні сполуки:

Етил 8-аміно-1-третил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч.: 1,29 (т, $J=7,07$ Гц, 3H) 2,62 (м, 2H) 2,98 (м, 2H) 4,26 (кв., $J=7,07$ Гц, 2H) 6,45 (ушир.с, 2H) 7,06-7,45 (м, 15H) 7,94 (с, 1H);

Етил 8-аміно-1-(2-гідроксіетил)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч.: 1,32 (т, $J=7,07$ Гц, 3H) 2,76 (т, $J=7,68$ Гц, 2H) 2,94 (т, $J=7,50$ Гц, 2H) 3,79-3,88 (м, 2H) 4,30 (кв., $J=7,07$ Гц, 2H) 4,80 (т, $J=5,79$ Гц, 1H) 4,84 (т, $J=5,97$ Гц, 2H) 6,55 (с, 2H) 8,19 (с, 1H);

Етил 8-аміно-1-(2-фторетил)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат;

Етил 8-аміно-1-етил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч.: 1,32 (т, $J=7,13$ Гц, 3H) 1,38-1,42 (м, 3H) 2,73-2,79 (м, 2H) 2,90-2,96 (м, 2H) 4,30 (кв., $J=7,07$ Гц, 2H) 4,81 (кв., $J=7,19$ Гц, 2H) 6,59 (ушир.с, 2H) 8,19 (с, 1H);

Етил 8-аміно-1-ізопропіл-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат;

етил 8-(5-бром-2-трифторметоксифеніламіно)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат (A49B8C2Z)

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.ч.: 1,34 (т, J=7,13 Гц, 3H) 2,89 (м, 2H) 2,99 (м, 2H) 4,33 (кв., J=7,13 Гц, 2H) 7,34 (м, 2H) 8,31 (с, 1H) 8,43 (м, 1H) 8,70 (с, 1H) 9,06 (с, 1H) 14,28 (ушир.с, 1H);

етил 8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат (A51B8C2Z)

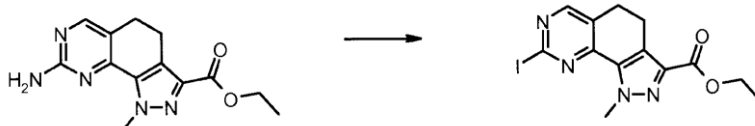
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.ч.: 1,32 (т, J=7,1 Гц, 3H) 2,25 (с, 3H) 2,46 (м, 4H) 2,84 (м, 2H) 2,98 (м, 2H) 3,15 (м, 4H) 4,19 (с, 3H) 4,31 (кв., J=7,1 Гц, 2H) 6,79 (м, 1H) 7,20 (м, 1H) 7,30 (м, 1H) 8,38 (ушир.с, 1H) 8,94 (с, 1H);

етил 8-[2-метокси-5-бромфеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат (A118B1C2Z)

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.ч.: 1,32 (т, J=7,07 Гц, 3H) 2,88 (д, J=7,93 Гц, 2H) 2,96-3,03 (м, 2H) 3,88 (с, 3H) 4,30 (кв., J=7,15 Гц, 2H) 4,34 (с, 3H) 7,03 (д, J=8,78 Гц, 1H) 7,19 (дд, J=8,66, 2,44 Гц, 1H) 8,26 (с, 1H) 8,37 (д, J=2,44 Гц, 1H) 8,47 (с, 1H).

Приклад 5

Етил 8-йод-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат



До ретельно перемішуваної суспензії етил 8-аміно-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилату (9,0 г, 33 ммоль) у диметоксітані (0,7 л), в атмосфері N₂, послідовно додавали йодид цезію (8,6 г, 33 ммоль), бісублімований йод (4,19 г, 16,5 ммоль), йодид міді (2,0 г, 10 ммоль) і ізопентилнітрит (6,62 мл, 49,5 ммоль). Реакційну суміш ретельно перемішували при 65-70 °C протягом 3 годин. Після охолодження в бані лід-вода тверду речовину відфільтровували. Фільтрат розбавляли дихлорметаном (2,0 л), промивали 30 % розчином гідроксиду амонію (150 мл), тиосульфатом натрію (300 мл), насиченим сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували з одержанням 5,69 г зазначеної в заголовку сполуки (вихід 46 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.ч.: 1,28 (т, J=7,07 Гц, 3H) 2,81-3,07 (2т, J=8,90 Гц, 4H) 4,24 (с, 3H) 4,27 (кв., J=7,07 Гц, 2H) 8,5 (ушир.с, 1H).

Здійснюючи обробку відповідно до цього способу, одержували наступні сполуки:

етил 8-йод-1-третил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.ч.: 1,28 (т, J=7,07 Гц, 3H) 2,77 (м, 2H) 3,06 (м, 2H) 4,28 (кв., J=7,07 Гц, 2H) 7,06-7,28 (м, 15H) 8,21 (с, 1H);

етил 8-йод-1-(2-гідроксіетил)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат;

етил 8-йод-1-(2-фторетил)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат;

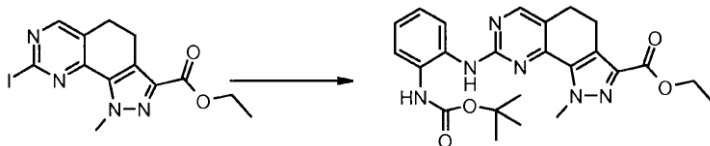
етил 8-йод-1-етил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.ч.: 1,28-1,35 (м, 3H) 1,42 (т, J=7,19 Гц, 3H) 2,89-2,97 (м, 2H) 2,99-3,05 (м, 2H) 4,26-4,34 (м, 2H) 4,69 (кв., J=7,19 Гц, 2H) 8,48 (с, 1H);

етил 8-йод-1-ізопропіл-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат.

Приклад 6

Етил 1-метил-8-(2-трет-бутоксикарбоніламінофеніламіно)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат (A12B1C2Z)



Ацетат паладію [Pd(OAc)₂] (101 мг, 0,45 ммоль), (+)-BINAP (280 мг, 0,45 ммоль) і диметилформамід (65 мл) завантажували в круглодонну колбу після її продування аргонном. З колби відкачували газ і знову заповнювали аргонном. Суміш перемішували в атмосфері аргону протягом 30 хвилин і додавали до суміші 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)аніліну (2,6 г, 12,5 ммоль), етил 8-йод-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилату (1,6 г, 4,16 ммоль) і карбонату калію (5,74 г, 41,6 ммоль) у диметилформаміді (50 мл). Одержану суміш перемішували при 70 °C протягом 6 годин в атмосфері аргону. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували на шарі целіту. Розчинник концентрували, неочищену тверду речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат 60/40) з одержанням 1,18 г (61 % вихід) зазначеної в заголовку сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 1,32 (т, J=7,1 Гц, 3H) 1,46 (с, 9H) 2,84 (м, 4H) 2,96 (м, 2H) 4,20 (с, 3H) 4,30 (кв., J=7,1 Гц, 2H) 7,12 (м, 2H) 7,51 (м, 1H) 7,71 (м, 1H) 8,38 (с, 1H) 8,65 (с, 1H) 8,60 (с, 1H).

Здійснюючи обробку відповідно до описаного вище способу, одержували наступні сполуки:

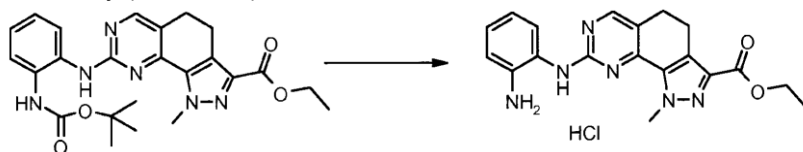
5

Таблиця V

Код	Дані ЯМР
A45B1C2Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 1,30 (т, J=7,1 Гц, 3H) 2,84 (м, 2H) 2,97 (м, 2H) 4,18 (с, 3H) 4,29 (кв., J=7,1 Гц, 2H) 7,23 (м, 1H) 7,40 (м, 2H) 7,85 (м, 1H) 8,38 (с, 1H) 9,08 (с, 1H)
A43B1C2Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 1,30 (т, J=7,07 Гц, 3H) 2,86 (м, 2H) 2,99 (м, 2H) 4,23 (с, 3H) 4,30 (кв., J=7,07 Гц, 2H) 7,61 (м, 1H) 7,64 (м, 1H) 7,91 (м, 1H) 8,41 (с, 1H) 9,25 (с, 1H)
A48B1C2Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 1,30 (т, J=7,1 Гц, 3H) 2,23 (с, 3H) 2,47 (м, 4H) 2,80 (м, 2H) 2,95 (м, 2H) 3,15 (м, 4H) 4,16 (с, 3H) 4,28 (кв., J=7,1 Гц, 2H) 6,87 (д, J=2,7 Гц, 1H) 6,96 (дд, J=9,1 і 2,7 Гц, 1H) 7,48 (д, J=9,1 1H) 8,30 (ушир.с, 1H) 8,79 (с, 1H)
A51B1C2Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 1,32 (т, J=7,1 Гц, 3H) 2,25 (с, 3H) 2,46 (м, 4H) 2,84 (м, 2H) 2,98 (м, 2H) 3,15 (м, 4H) 4,19 (с, 3H) 4,31 (кв., J=7,1 Гц, 2H) 6,79 (м, 1H) 7,20 (м, 1H) 7,30 (м, 1H) 8,38 (ушир.с, 1H) 8,94 (с, 1H)
A39B1C2Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 1,31 (т, J=7,1 Гц, 3H) 2,25 (с, 3H) 2,47 (м, 4H) 2,54 (с, 3H) 2,90 (м, 2H) 2,99 (м, 2H) 3,37 (м, 4H) 4,30 (кв., J=7,1 Гц, 2H) 4,36 (с, 3H) 6,61 (дд, J=9,27 і 2,56 Гц, 1H) 7,86 (д, J=9,27 Гц, 1H) 8,28 (д, J=2,56 Гц, 1H) 8,53 (ушир.с, 1H) 12,12 (с, 1H)
A85B1C2Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 1,31 (т, J=7,07 Гц, 3H) 2,23 (с, 3H) 2,44-2,48 (м, 4H) 2,83 (т, J=7,62 Гц, 2H) 2,97 (т, J=7,87 Гц, 2H) 2,99-3,02 (м, 4H) 3,78 (с, 3H) 4,29 (кв., J=7,07 Гц, 2H) 4,28 (с, 3H) 6,59 (дд, J=8,78, 2,93 Гц, 1H) 6,91 (д, J=8,90 Гц, 1H) 7,68 (д, J=2,80 Гц, 1H) 8,11 (с, 1H) 8,39 (с, 1H)
A90B1C2Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 1,30 (т, J=7,07 Гц, 3H) 2,28 (ушир.с, 3H) 2,83 (т, J=7,68 Гц, 2H) 2,96 (т, J=7,38 Гц, 2H) 3,20 (ушир.с, 2H) 4,17 (с, 3H) 4,28 (кв., J=7,15 Гц, 2H) 7,25-7,30 (м, 1H) 7,29 (ушир.с, 1H) 7,41 (д, J=9,75 Гц, 1H) 8,34 (с, 1H) 9,31 (с, 1H)
A45B6C2Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 1,28 (т, J=7,07 Гц, 3H) 2,77 (м, 2H) 3,06 (м, 2H) 4,28 (кв., J=7,07 Гц, 2H) 7,06-7,28 (м, 16H) 7,40 (м, 2H) 7,85 (м, 1H) 8,38 (с, 1H) 9,08 (с, 1H)
A49B1C2Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 1,31 (т, J=7,13 Гц, 3H) 2,83-2,89 (м, 2H) 2,94-3,01 (м, 2H) 4,26 (с, 3H) 4,30 (кв., J=7,13 Гц, 2H) 7,37 (д, J=0,85 Гц, 2H) 8,26 (т, J=1,28 Гц, 1H) 8,45 (с, 1H) 9,29 (с, 1H)
A98B1C2Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 1,30 (т, J=7,07 Гц, 3H) 2,12 (с, 3H) 2,22 (с, 3H) 2,42-2,47 (м, 4H) 2,80 (т, J=7,68 Гц, 2H) 2,92-2,97 (м, 2H) 3,03-3,08 (м, 4H) 4,14 (с, 3H) 4,28 (кв., J=7,15 Гц, 1H) 6,67 (дд, J=8,29, 2,56 Гц, 1H) 7,01 (д, J=2,56 Гц, 1H) 7,05 (д, J=8,78 Гц, 1H) 8,30 (с, 1H) 8,68 (с, 1H)
A49B7C2Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 1,25 (т, J=7,13 Гц, 3H) 1,32 (т, J=7,07 Гц, 3H) 2,84-2,89 (м, 2H) 2,95-3,01 (м, 2H) 4,30 (кв., J=7,15 Гц, 2H) 4,64 (кв., J=7,19 Гц, 2H) 7,37-7,41 (м, 1H) 7,41-7,45 (м, 1H) 8,07 (д, J=2,20 Гц, 1H) 8,45 (с, 1H) 9,29 (с, 1H)
A49B6C2Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 1,29 (т, J=7,07 Гц, 3H) 2,77 (м, 2H) 3,06 (м, 2H) 4,28 (кв., J=7,07 Гц, 2H) 7,06-7,28 (м, 15H) 7,28-7,38 (м, 2H) 8,33 (с, 1H) 8,58 (с, 1H)
A113B1C2Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 1,31 (т, J=7,07 Гц, 3H) 2,29 (с, 3H) 2,43-2,49 (м, 2H) 2,55-2,60 (м, 2H) 2,80-2,88 (м, 2H) 2,94-3,00 (м, 2H) 3,00-3,05 (м, 2H) 4,15 (с, 3H) 4,29 (кв., J=7,07 Гц, 2H) 6,13-6,21 (м, 1H) 7,25-7,31 (м, 1H) 7,32-7,38 (м, 1H) 7,83 (д, J=2,19 Гц, 1H) 8,39 (с, 1H) 9,10 (с, 1H)
A114B1C2Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 1,31 (т, J=7,13 Гц, 3H) 1,74-1,87 (м, 2H) 1,99-2,08 (м, 2H) 2,80-2,89 (м, 6H) 2,95-3,01 (м, 2H) 3,02-3,14 (м, 2H) 3,49-3,56 (м, 2H) 4,20 (с, 3H) 4,29 (кв., J=7,11 Гц, 2H) 7,10 (дд, J=8,29, 2,32 Гц, 1H) 7,36-7,41 (м, 1H) 7,71 (д, J=2,19 Гц, 1H) 8,40 (с, 1H) 9,12 (с, 1H)

Приклад 7

Гідрохлорид етил 1-метил-8-(2-амінофеніламіно)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилату (A7B1C2Z)

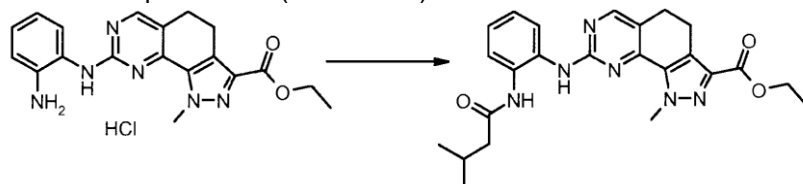


0,85 г (1,83 ммоль) етил 1-метил-8-(2-трет-бутоксикарбоніламінофеніламіно)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилату розчиняли в 50 мл дихлорметану, до розчину додавали 30 мл 4н розчину HCl у діоксані. Розчин перемішували при кімнатній температурі 2 години і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок кристалізували з діетилового ефіру з одержанням 0,70 г зазначеної в заголовку сполуки (вихід 96 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.ч.: (у вигляді вільної основи) 1,32 (т, *J*=7,1 Гц, 3H) 2,82 (м, 4H) 2,96 (м, 2H) 4,19 (с, 3H) 4,28 (кв., *J*=7,1 Гц, 2H) 4,85 (ушир.с, 2H) 6,58 (м, 1H) 6,76 (м, 1H) 6,90 (м, 1H) 7,32 (м, 1H) 8,32 (с, 1H) 8,52 (с, 1H).

Приклад 8

Етил 1-метил-8-[2-(3-метилбутириламіно)-феніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат (A35B1C2Z)



До розчину гідрохлориду етил 1-метил-8-(2-амінофеніламіно)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилату (0,25 г, 0,62 ммоль) і DIPEA (0,44 мл, 2,56 ммоль) у метиленхлориді (25 мл) в атмосфері азоту додавали ізовалерилхлорид (0,076 мл, 0,62 ммоль), розчинений у метиленхлориді (1 мл). Через 1 годину реакційну суміш концентрували. Флеш-хроматографія на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол 98:2) давала 140 мг зазначеної в заголовку сполуки (вихід 44 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.ч.: 0,93 (д, *J*=6,6 Гц, 6H) 1,32 (т, *J*=7,07 Гц, 3H) 2,06 (м, 1H) 2,24 (д, *J*=12 Гц, 2H) 2,84 (м, 2H) 2,97 (м, 2H) 4,18 (с, 3H) 4,30 (кв., *J*=7,12 Гц, 1H) 7,21 (м, 1H) 7,23 (м, 1H) 7,43 (д, *J*=7,7 Гц, 1H) 7,80 (д, *J*=7,7 Гц, 1H) 8,37 (с, 1H) 8,47 (ушир.с, 1H) 9,68 (ушир.с, 1H).

Здійснюючи обробку відповідно до описаного вище способу, після одержання хлорангідриду карбонової кислоти з відповідної карбонової кислоти, одержували наступні сполуки:

Таблиця VI

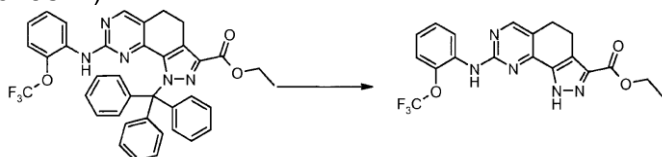
Код	Дані ЯМР
A21B1C2Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч.: 1,30 (т, <i>J</i> =7,07 Гц, 3H) 2,07 (с, 3H) 2,83 (м, 2H) 2,95 (м, 2H) 4,18 (с, 3H) 4,28 (кв., <i>J</i> =7,07 Гц, 1H) 7,09 (м, 1H) 7,17 (м, 1H) 7,48 (д, <i>J</i> =7,7 Гц, 1H) 7,77 (д, <i>J</i> =1,1 Гц, 1H) 8,37 (с, 1H) 8,58 (ушир.с, 1H) 9,62 (ушир.с, 1H)
A38B1C2Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч.: 1,32 (т, <i>J</i> =7,19 Гц, 3H) 2,07 (с, 3H) 2,85 (м, 2H) 2,97 (м, 2H) 3,55 (кв., <i>J</i> =1,22 Гц, 2H) 4,16 (с, 3H) 4,29 (кв., <i>J</i> =7,19 Гц, 1H) 7,15 (м, 1H) 7,22 (м, 1H) 7,60 (дд, <i>J</i> =7,93 1,46 Гц, 1H) 7,73 (дд, <i>J</i> =7,93 1,46 Гц, 1H) 8,39 (с, 1H) 8,59 (ушир.с, 1H) 9,82 (ушир.с, 1H)
A37B1C2Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч.: 1,32 (т, <i>J</i> =7,07 Гц, 3H) 2,84 (м, 2H) 2,96 (м, 2H) 3,38 (с, 3H) 4,20 (с, 3H) 4,30 (кв., <i>J</i> =7,07 Гц, 1H) 6,09 (м, 1H) 6,89 (м, 1H) 7,02 (м, 1H) 7,16 (м, 1H) 7,23 (м, 1H) 7,53 (м, 1H) 7,80 (м, 1H) 8,38 (с, 1H) 8,70 (с, 1H) 9,56 (с, 1H)
A8B1C2Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч.: 1,32 (т, <i>J</i> =7,07 Гц, 3H) 2,84 (м, 2H) 2,97 (м, 2H) 4,21 (с, 3H) 4,29 (кв., <i>J</i> =7,07 Гц, 1H) 6,17 (м, 1H) 6,89 (м, 1H) 6,98 (м, 1H) 7,17 (м, 1H) 7,25 (м, 1H) 7,52 (м, 1H) 7,83 (м, 1H) 8,37 (с, 1H) 8,72 (с, 1H) 9,68 (с, 1H) 11,78 (с, 1H)

Продовження таблиці VI

A23B1C2Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 1,32 (т, J=7,07 Гц, 3H) 1,82 (м, 2H) 1,98 (м, 1H) 2,28 (м, 1H) 2,66 (м, 2H) 2,74 (м, 2H) 2,87 (м, 2H) 3,99 (с, 3H) 4,10 (с, 2H) 4,18 (с, 3H) 4,29 (кв., J=7,07 Гц, 1H) 4,52 (м, 1H) 7,09 (м, 1H) 7,0-7,91 (м, 12H) 8,08, 8,26 (с, 1H) 8,58, 8,70 (с, 1H) 9,50, 9,70 (с, 1H)
A104B1C2Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 1,32 (т, J=7,07 Гц, 3H) 1,82 (м, 2H) 1,98 (м, 1H) 2,28 (м, 1H) 2,66 (м, 2H) 2,74 (м, 2H) 2,87 (м, 2H) 3,99 (с, 3H) 4,10 (с, 2H) 4,18 (с, 3H) 4,29 (кв., J=7,07 Гц, 1H) 4,52 (м, 1H) 7,09 (м, 1H) 7,0-7,91 (м, 12H) 8,08, 8,26 (с, 1H) 8,58, 8,70 (с, 1H) 9,50, 9,70 (с, 1H)

Приклад 9

Етил 8-(2-трифторметоксифеніламіно)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат (A45B8C2Z)

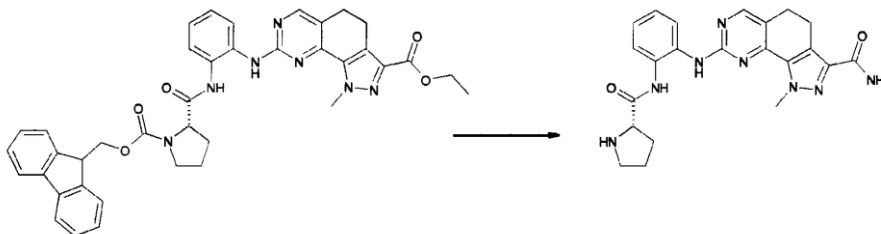


Етил 1-третил-8-(2-трифторметоксифеніламіно)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат (140 мг, 0,21 ммоль) у ДХМ (10 мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (1 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок знову розчиняли в дихлорметані і промивали насиченим розчином NaHCO₃. Органічний шар потім сушили над Na₂SO₄ і розчинник випарювали досуха. Неочищену тверду речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат 60/40) з одержанням продукту з кількісним виходом, 88 мг зазначеної в заголовку сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 1,33 (т, J=7,1 Гц, 3H) 2,87 (м, 2H) 2,99 (м, 2H) 4,32 (кв., J=7,1 Гц, 2H) 7,17 (м, 1H) 7,40 (м, 2H) 8,20 (м, 1H) 8,37 (с, 1H) 8,70 (с, 1H).

Приклад 10

8-{2-[(*S*)-піролідин-2-карбоніл)-аміно]-феніламіно}-1-метил-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A25B1C1Z)



Етил 8-{2-[(*S*)-*N*-фос-піролідин-2-карбоніл)-аміно]-феніламіно}-1-метил-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат (200 мг, 0,29 ммоль) суспендували в суміші 20 мл етанолу і 20 мл 30 % розчину NH₄OH. Температуру суміші підтримували при 65 °C при перемішуванні протягом 12 годин у закритій посудині. Розчинник потім випарювали досуха, залишок повторно розчиняли за допомогою дихлорметану і промивали водою. Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і упарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол 94/6) з одержанням 60 мг (вихід 47 %) зазначеної в заголовку сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 1,25 (м, 1H) 1,45 (м, 1H) 1,61 (м, 1H) 1,92 (м, 1H) 2,21 (м, 1H) 2,69 (м, 1H) 2,80 (м, 2H) 2,95 (м, 2H) 3,64 (м, 1H) 3,98 (с, 3H) 7,12 (м, 1H) 7,23 (м, 2H) 7,33 (м, 1H) 7,45 (м, 1H) 8,02 (м, 1H) 8,36 (с, 1H).

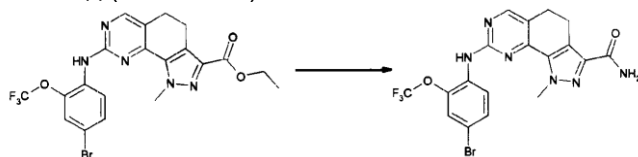
Здійснюючи обробку відповідно до цього способу, одержували наступні сполуки:

Таблиця VII

Код	Дані ЯМР
A36B1C1Z	^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч.: 1,25 (м, 1H) 1,45 (м, 1H) 1,61 (м, 1H) 1,92 (м, 1H) 2,21 (м, 1H) 2,69 (м, 1H) 2,80 (м, 2H) 2,95 (м, 2H) 3,64 (м, 1H) 3,98 (с, 3H) 7,12 (м, 1H) 7,23 (м, 2H) 7,33 (м, 1H) 7,45 (м, 1H) 8,02 (м, 1H) 8,36 (с, 1H)
A45B1C1Z	^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч.: 2,82 (м, 2H) 2,99 (м, 2H) 4,17 (с, 3H) 7,23 (м, 2H) 7,39 (м, 2H) 7,46 (ушир.с, 1H) 7,89 (м, 1H) 8,38 (с, 1H) 9,05 (с, 1H)
A7B1C1Z	^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч.: 2,79 (м, 4H) 2,97 (м, 2H) 4,16 (с, 3H) 4,85 (ушир.с, 2H) 6,58 (м, 1H) 6,75 (м, 1H) 6,90 (м, 1H) 7,23 (ушир.с, 1H) 7,34 (м, 1H) 7,44 (ушир.с, 1H) 8,31 (с, 1H) 8,49 (с, 1H)

Приклад 11

1-Метил-8-(2-трифторметокси-4-бромфеніламіно)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A43B1C1Z)



Етил 1-метил-8-(2-трифторметокси-4-бромфеніламіно)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат (330 мг, 0,64 ммоль) суспендували в 10 мл тетрагідрофурану. Додавали хлорид амонію (106 мг, 2,0 ммоль) і 1н розчин $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ у ТГФ (4,0 мл, 4,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 години. Розчинник потім випарювали досуха, залишок суспендували у воді і фільтрували з одержанням 288 мг (вихід 93 %) зазначеної в заголовку сполуки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч.: 2,81 (м, 2H) 2,98 (м, 2H) 4,19 (с, 3H) 7,24 (ушир.с, 1H) 7,42 (ушир.с, 1H) 7,60 (м, 1H) 7,62 (м, 1H) 7,92 (м, 1H) 8,39 (с, 1H) 9,19 (с, 1H).

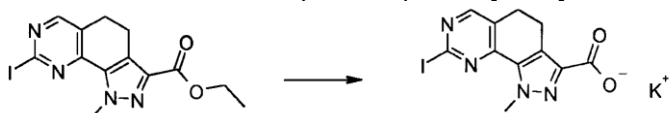
Здійснюючи обробку відповідно до цього способу, одержували наступні сполуки:

Таблиця VIII

Код	Дані ЯМР
A43B1C4Z	^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч.: 2,73 (д, $J=4,76$ Гц, 3H) 2,82 (м, 2H) 2,98 (м, 2H) 4,19 (с, 3H) 7,60 (м, 1H) 7,62 (м, 1H) 7,92 (м, 1H) 8,08 (кв., $J=4,16$ Гц, 1H) 8,39 (с, 1H) 9,20 (с, 1H)
A43B1C5Z	^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч.: 2,24 (с, 3H) 2,38 (м, 4H) 3,31 (м, 4H) 3,62 (м, 2H) 3,80 (м, 2H) 4,17 (с, 3H) 7,59 (дд, $J=8,78$ і $2,32$ Гц, 1H) 7,62 (м, 1H) 7,91 (д, $J=8,78$ Гц, 1H) 8,08 (кв., $J=4,76$ Гц, 1H) 8,39 (с, 1H) 9,20 (с, 1H)
A48B1C1Z	^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч.: 2,23 (с, 3H) 2,46 (м, 4H) 2,77 (м, 2H) 2,95 (м, 2H) 3,15 (м, 4H) 4,13 (с, 3H) 6,86 (д, $J=2,7$ Гц, 1H) 6,96 (дд, $J=9,1$ і $2,7$ Гц, 1H) 7,23 (ушир.с, 1H) 7,42 (ушир.с, 1H) 7,51 (д, $J=9,1$ Гц, 1H) 8,28 (ушир.с, 1H) 8,75 (с, 1H)

Приклад 12

8-Йод-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат калію



Етил 8-йод-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат (384 мг, 1 ммоль) суспендували в безводному етанолі (10 мл) і обробляли за допомогою 1,5М розчину гідроксиду калію в етанолі (6,6 мл, 10 ммоль) при кімнатній температурі протягом ночі. Осад, що утворився, збирали за допомогою фільтрації з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (323 мг, вихід 82 %) у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч.: 2,79 (м, 2H) 2,96 (м, 2H) 4,10 (с, 3H) 8,34 (с, 1H).

Здійснюючи обробку відповідно до описаного вище способу, одержували наступні сполуки:

8-йод-1-третил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилат калію

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч.: 2,66 (м, 2H) 3,04 (м, 2H) 7,15-7,25 (м, 15H) 8,10 (с, 1H);

- 8-аміно-1-третил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксилат калію
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 2,54 (м, 2H) 2,94 (м, 2H) 4,99 (ушир.с, 2H) 7,12-7,18 (м, 15H) 8,57 (с, 1H);
- 8-аміно-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксилат калію
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 2,70 (м, 2H) 2,94 (м, 2H) 4,10 (с, 3H) 4,98 (ушир.с, 2H) 8,55 (с, 1H).

Таблиця IX

Код	Дані ЯМР
A21B1C3Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,1 (с, 3H) 2,72 (м, 2H) 2,94 (м, 2H) 4,06 (с, 3H) 7,07 (м, 1H) 7,17 (м, 1H) 7,47 (д, J=1,1 Гц, 1H) 7,81 (д, J=1,1 Гц, 1H) 8,26 (с, 1H) 8,48 (ушир.с, 1H) 9,73 (ушир.с, 1H)
A35B1C3Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 0,94 (д, J=6,6 Гц, 6H) 2,09 (м, 1H) 2,25 (д, J=7,3 Гц, 2H) 2,72 (м, 2H) 2,93 (м, 2H) 4,06 (с, 3H) 7,08 (м, 1H) 7,23 (м, 1H) 7,40 (д, J=1,1 Гц, 1H) 7,84 (д, J=1,1 Гц, 1H) 8,26 (с, 1H) 8,32 (ушир.с, 1H) 9,72 (ушир.с, 1H)
A37B1C3Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,72 (м, 2H) 2,94 (м, 2H) 3,90 (с, 3H) 4,10 (с, 3H) 6,06 (м, 1H) 6,83 (м, 1H) 6,97 (м, 1H) 7,08 (м, 1H) 7,20 (м, 1H) 7,59 (м, 1H) 7,85 (м, 1H) 8,27 (с, 1H) 8,58 (с, 3H) 9,61 (с, 1H) 12,10 (с, 1H)
A8B1C3Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,70 (м, 2H) 2,92 (м, 2H) 4,05 (с, 3H) 6,17 (м, 1H) 6,91 (ушир.д, 1H) 6,98 (ушир.д, 1H) 7,13 (м, 1H) 7,22 (м, 1H) 7,52 (д, J=1,1 Гц, 1H) 7,87 (д, J=1,1 Гц, 1H) 8,25 (с, 1H) 8,58 (с, 1H) 9,98 (с, 1H) 12,10 (с, 1H)
A39B1C3Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,23 (с, 3H) 2,32 (с, 3H) 2,45 (м, 4H) 2,76 (м, 2H) 2,95 (м, 2H) 3,34 (м, 4H) 4,20 (с, 3H) 6,57 (д, J=8,5 Гц, 1H) 7,83 (ушир.д, J=8,5 Гц, 1H) 8,32 (ушир.с, 1H) 8,41 (с, 1H) 12,04 (с, 1H)
A45B8C3Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,74 (м, 2H) 2,89 (м, 2H) 7,12 (м, 1H) 7,36 (м, 2H) 8,26 (с, 1H) 8,28 (ушир.с, 1H) 8,54 (ушир.с, 1H) 12,10 (с, 1H)
A51B1C3Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,22 (с, 3H) 2,44 (м, 4H) 2,71 (м, 2H) 2,91 (м, 2H) 3,13 (м, 4H) 4,04 (с, 3H) 6,72 (дд, J=8,5 і 3,0 Гц, 1H) 7,18 (дд J=8,5 і 3,0 Гц, 1H) 7,36 (д, J=3,0 Гц, 1H) 8,26 (ушир.с, 1H) 8,65 (с, 1H)
A85B1C3Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,22 (с, 3H) 2,46 (м, 4H) 2,72 (м, 2H) 2,93 (м, 2H) 3,01 (м, 4H) 3,79 (с, 3H) 4,15 (с, 3H) 6,56 (дд, J=8,9 і 2,7 Гц, 1H) 6,90 (д J=8,9, 1H) 7,81 (д, J=2,7 Гц, 1H) 8,30 (ушир.с, 1H) 8,55 (с, 1H)
A48B1C3Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,22 (м, 3H) 2,42-2,49 (м, 4H) 2,60 (ушир.с, 2H) 2,87 (т, J=7,87 Гц, 2H) 3,08 (ушир.с, 4H) 4,04 (с, 3H) 6,76 (ушир.с, 1H) 6,87 (ушир.с, 1H) 7,49-7,56 (м, 1H) 8,02 (ушир.с, 1H) 8,57 (ушир.с, 1H)
A90B1C3Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,24 (м, 3H) 2,45 (м, 4H) 2,60 (м, 2H) 2,87 (м, 2H) 3,08 (м, 4H) 4,03 (с, 3H) 7,01-7,34 (м, 2H) 8,23 (ушир.с, 1H) 8,55 (ушир.с, 1H)
A49B1C3Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,78 (т, 2H) 2,96 (т, 2H) 4,16 (с, 3H) 7,35 (м, 2H) 8,34 (д, J=1,83 Гц, 1H) 8,38 (с, 1H) 9,11 (с, 1H)
A98B1C3Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,13 (с, 3H) 2,21 (с, 3H) 2,41-2,46 (м, 4H) 2,69 (т, J=7,62 Гц, 2H) 2,92 (т, J=7,62 Гц, 2H) 3,02-3,08 (м, 4H) 4,02 (с, 3H) 6,65 (дд, J=8,41, 2,56 Гц, 1H) 7,04 (д, J=8,78 Гц, 1H) 7,07 (д, J=2,44 Гц, 1H) 8,21 (с, 1H) 8,47 (с, 1H)
A80B1C3Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 1,35 (с, 9H) 2,78 (т, J=7,68 Гц, 2H) 2,94 (т, J=7,44 Гц, 2H) 3,96 (с, 3H) 7,17-7,26 (м, 3H) 7,42-7,46 (м, 1H) 8,27 (с, 1H) 8,51 (с, 1H) 12,77 (ушир.с, 1H)
A81B1C3Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,76 (т, J=7,68 Гц, 2H) 2,92 (т, J=7,74 Гц, 2H) 4,11 (с, 3H) 7,20 (дд, J=8,90 Гц, 2H) 7,27 (ддд, J=7,44, 1,22 Гц, 1H) 7,35 (дд, J=7,80, 1,60 Гц, 1H) 7,40 (ддд, J=7,62, 1,71 Гц, 1H) 7,45 (дд, J=8,78, 5,61 Гц, 2H) 7,64 (д, J=7,07 Гц, 1H) 8,24 (с, 1H) 8,56 (с, 1H) 12,78 (ушир.с, 1H)
A49B8C3Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,73 (м, 2H) 2,90 (м, 2H) 7,23 (м, 1H) 7,28 (м, 1H) 8,28 (ушир.с, 1H) 8,52 (с, 1H) 8,77 (ушир.с, 1H)

Продовження таблиці IX

A51B8C3Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,22 (с, 3H) 2,44 (м, 4H) 2,71 (м, 2H) 2,91 (м, 2H) 3,13 (м, 4H) 6,72 (дд, J=8,5 і 3,0 Гц, 1H) 7,18 (дд, J=8,5 і 3,0 Гц, 1H) 7,36 (д, J=3,0 Гц, 1H) 8,26 (ушир.с, 1H) 8,65 (с, 1H)
A118B1C3Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,76 (т, J=7,62 Гц, 2H) 2,96 (т, J=7,62 Гц, 2H) 3,89 (с, 3H) 4,21 (с, 3H) 7,02 (д, J=8,78 Гц, 1H) 7,15 (дд, J=8,66, 2,56 Гц, 1H) 8,03 (с, 1H) 8,37 (с, 1H) 8,48 (д, J=2,44 Гц, 1H)

Приклад 13

8-Йод-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксамід



5

Суспензію 8-йод-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксилату калію (394 мг, 1,0 ммоль) у безводному диметилформаміді (10 мл) обробляли N-етил-N',N'-діізопропілкарбодіімідгідрохлоридом (EDCI) (287 мг, 1,5 ммоль) і 1H-1,2,3-бензотриазол-1-атом амонію (304 мг, 2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом

10

ночі. Реакційну суміш розбавляли водою й осад, що утворився, збирали за допомогою фільтрації з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (320 мг, вихід 90 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 2,99 (м, 4H) 4,25 (с, 3H) 7,31 (с, 1H) 7,51 (с, 1H) 8,47 (с, 1H).

Здійснюючи обробку відповідно до описаного вище способу і використовуючи придатний амін, одержували наступні сполуки:

15

8-аміно-1-метил-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 2,68 і 2,90 (2 м, 4H) 4,28 (с, 3H) 6,50 (ушир.с, 2H) 7,32 (ушир.с, 2H) 8,15 (с, 1H);

8-йод-1-триметил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксамід

20

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 2,76 (м, 2H) 3,08 (м, 2H) 6,63 (с, 1H) 7,08-7,30 (м, 15H) 7,43 (с, 1H) 8,21 (с, 1H);

8-йод-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбонової кислоти метиламід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 2,75 (д, J=4,63 Гц, 3H) 2,90 (м, 2H) 3,03 (м, 2H) 4,24 (с, 3H) 6,14 (кв., J=4,63 Гц, 1H) 8,47 (с, 1H).

25

Таблиця X

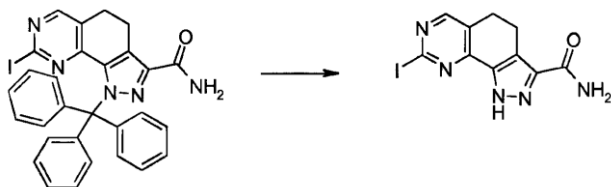
Код	Дані ЯМР
A8B1C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,80 (м, 2H) 2,98 (м, 2H) 4,19 (с, 3H) 6,17 (м, 1H) 6,941 (м, 1H) 6,96 (м, 1H) 7,16 (м, 1H) 7,25 (м, 2H) 7,45 (м, 1H) 7,52 (дд, J=1,1 і 1,4 Гц, 1H) 7,84 (дд, J=1,1 і 1,4 Гц, 1H) 8,36 (с, 1H) 8,69 (с, 1H) 9,66 (с, 1H) 11,75 (с, 1H)
A45B8C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,87 (м, 2H) 3,02 (м, 2H) 7,10 (м, 1H) 7,26 (ушир.с, 1H) 7,40 (м, 2H) 7,52 (ушир.с, 1H) 8,31 (м, 1H) 8,39 (с, 1H) 8,48 (с, 1H) 14,02 (с, 1H)
A21B1C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,09 (с, 3H) 2,81 (м, 2H) 2,99 (м, 2H) 4,18 (с, 3H) 7,10 (м, 1H) 7,19 (м, 1H) 7,25 (ушир.с, 1H) 7,46 (ушир.с, 1H) 7,49 (д, J=1,1 Гц, 1H) 7,80 (д, J=1,1 Гц, 1H) 8,37 (с, 1H) 8,57 (ушир.с, 1H) 9,64 (ушир.с, 1H)
A35B1C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 0,94 (д, J=6,6 Гц, 6H) 2,09 (м, 1H) 2,25 (д, J=7,3 Гц, 2H) 2,81 (м, 2H) 2,98 (м, 2H) 4,16 (с, 3H) 7,11 (м, 1H) 7,23 (м, 1H) 7,24 (ушир.с, 1H) 7,42 (д, J=1,1 Гц, 1H) 7,46 (ушир.с, 1H) 7,81 (д, J=1,1 Гц, 1H) 8,36 (с, 1H) 8,46 (с, 1H) 9,67 (ушир.с, 1H)
A37B1C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,80 (м, 2H) 2,97 (м, 2H) 3,88 (с, 3H) 4,18 (с, 3H) 6,10 (м, 1H) 6,89 (м, 1H) 7,02 (м, 1H) 7,15 (м, 1H) 7,24 (м, 1H) 7,25 (м, 1H) 7,46 (м, 1H) 7,52 (м, 1H) 7,81 (м, 1H) 8,36 (с, 1H) 8,68 (с, 3H) 9,56 (с, 1H)

Продовження таблиці X

A51B1C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,22 (с, 3H) 2,44 (м, 4H) 2,80 (м, 2H) 2,97 (м, 2H) 3,12 (м, 4H) 4,16 (с, 3H) 6,75 (дд, J=9,2 і 3,0 Гц, 1H) 7,19 (дд J=9,2 і 3,0 Гц, 1H) 7,24 (ушир.с, 1H) 7,30 (д, J=3,0 Гц, 1H) 7,43 (ушир.с, 1H) 8,35 (с, 1H) 8,87 (с, 1H)
A51B1C4Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,26 (с, 3H) 2,46-2,52 (м, 4H) 2,74 (д, J=4,76 Гц, 3H) 2,81 (т, J=7,74 Гц, 2H) 2,98 (т, J=7,74 Гц, 2H) 3,13-3,18 (м, 4H) 4,17 (с, 3H) 6,77 (дд, J=9,02, 3,05 Гц, 1H) 7,19-7,23 (м, 1H) 7,31 (д, J=2,93 Гц, 1H) 8,07 (кв., J=4,59 Гц, 1H) 8,36 (с, 1H) 8,89 (с, 1H)
A51B1C7Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,22 (с, 3H) 2,42-2,46 (м, 4H) 2,82 (т, J=7,68 Гц, 2H) 2,98 (т, J=7,62 Гц, 2H) 3,11-3,16 (м, 4H) 3,93-4,05 (м, 2H) 4,19 (с, 3H) 6,76 (дд, J=9,02, 2,80 Гц, 1H) 7,20 (д, J=8,54 Гц, 1H) 7,30 (д, J=2,80 Гц, 1H) 8,36 (с, 1H) 8,71 (т, J=6,46 Гц, 1H) 8,91 (с, 1H)
A85B1C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,23 (с, 3H) 2,46 (м, 4H) 2,81(м, 2H) 2,99 (м, 2H) 3,02 (м, 4H) 3,79 (с, 3H) 4,27 (с, 3H) 6,59 (дд, J=8,9 і 2,9 Гц, 1H) 6,92 (д, J=8,9, 1H) 7,26 (ушир.с, 1H) 7,46 (ушир.с, 1H) 7,73 (д, J=2,9 Гц, 1H) 8,07 (с, 1H) 8,39 (с, 1H)
A85B1C4Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,35 (м, 3H) 2,62 (м, 4H) 2,75 (д, J=4,76 Гц, 3H) 2,81 (т, J=7,62 Гц, 2H) 2,99 (т, J=7,74 Гц, 2H) 3,06 (м, 4H) 3,79 (с, 3H) 4,27 (с, 3H) 6,61 (дд, J=8,84, 2,87 Гц, 1H) 6,93 (д, J=8,90 Гц, 1H) 7,73 (д, J=2,80 Гц, 1H) 8,07 (м, 1H) 8,09 (с, 1H) 8,39 (с, 1H)
A39B1C4Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,29 (с, 3H) 2,45 (м, 4H) 2,75 (д, J=4,76 Гц, 3H) 2,85 (т, J=7,8 Гц, 2H) 3,00 (т, J=7,8 Гц, 2H) 3,41 (м, 4H) 4,33 (с, 3H) 6,60 (дд, J=9,2 і 2,3 Гц, 1H) 7,85 (д, J=9,2 Гц, 1H) 8,10 (м, 1H) 8,32 (д, J=2,3 Гц, 1H) 8,51 (с, 1H)
A48B1C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,23 (с, 3H) 2,46 (м, 4H) 2,77 (т, J=7,68 Гц, 2H) 2,95 (т, J=7,68 Гц, 2H) 3,15 (м, 4H) 4,13 (с, 3H) 6,86 (ушир.с, 1H) 6,96 (дд, J=8,62, 2,50 Гц, 1H) 7,23 (ушир.с, 1H) 7,42 (с, 1H) 7,51 (д, J=8,62 Гц, 1H) 8,28 (с, 1H)
A48B1C4Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,27 (с, 3H) 2,52 (м, 4H) 2,74 (д, J=4,76 Гц, 3H) 2,78 (т, J=7,62 Гц, 2H) 2,97 (т, J=7,62 Гц, 2H) 3,17 (м, 4H) 4,15 (с, 3H) 6,88 (м, 1H) 6,98 (дд, J=8,96, 2,74 Гц, 1H) 7,53 (д, J=9,02 Гц, 1H) 8,05 (кв., J=4,67 Гц, 1H) 8,29 (с, 1H) 8,77 (с, 1H)
A89B1C6Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,23 (с, 3H) 2,46 (м, 4H) 2,77 (м, 4H) 2,97 (с, 3H) 3,12 (м, 4H) 3,21 (с, 3H) 3,80 (с, 3H) 4,20 (с, 3H) 6,49 (дд, J=8,78, 2,56 Гц, 1H) 6,63 (д, J=2,56 Гц, 1H) 7,65 (д, J=8,78 Гц, 1H) 7,99 (с, 1H) 8,28 (с, 1H)
A89B1C4Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,27 (с, 3H) 2,52 (м, 4H) 2,74 (д, J=4,76 Гц, 3H) 2,78 (т, J=7,62 Гц, 2H) 2,97 (т, J=7,62 Гц, 2H) 3,17 (м, 4H) 3,80 (с, 3H) 4,15 (с, 3H) 6,49 (дд, J=8,78, 2,56 Гц, 1H) 6,63 (д, J=2,56 Гц, 1H) 7,65 (д, J=8,78 Гц, 1H) 7,99 (с, 1H) 8,05 (кв., J=4,67 Гц, 1H) 8,28 (с, 1H) 8,77 (с, 1H)
A89B1C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,31 (ушир.с, 3H) 2,54-2,62 (м, 4H) 2,78 (т, J=7,68 Гц, 2H) 2,94-3,00 (м, 2H) 3,12-3,19 (м, 4H) 3,82 (с, 3H) 4,23 (с, 3H) 6,51 (дд, J 8,72, 2,50 Гц, 1H) 6,65 (д, J=2,44 Гц, 1H) 7,24 (ушир.с, 1H) 7,44 (с, 1H) 7,66 (д, J=8,78 Гц, 1H) 8,01 (с, 1H) 8,30 (с, 1H)
A49B1C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,83 (т, J=1,14 Гц, 2H) 2,96-3,02 (м, 2H) 4,24 (с, 3H) 7,26 (ушир.с, 1H) 7,36 (д, J=1,10 Гц, 1H) 7,46 (ушир.с, 1H) 8,29 (дд, J=1,59, 0,98 Гц, 1H) 8,44 (с, 1H) 9,26 (с, 1H)
A98B1C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,13 (с, 3H) 2,21 (с, 3H) 2,41-2,45 (м, 4H) 2,77 (т, J=7,82 Гц, 2H) 2,96 (т, J=7,82 Гц, 2H) 3,03-3,07 (м, 4H) 4,11-4,14 (м, 3H) 6,67 (дд, J=8,35, 2,62 Гц, 1H) 7,06 (д, J=8,30 Гц, 1H) 7,04 (д, J=2,40 Гц, 1H) 7,23 (ушир.с, 1H) 7,42 (ушир.с, 1H) 8,30 (с, 1H) 8,64 (с, 1H)
A49B7C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 1,27 (т, J=7,13 Гц, 3H) 2,83 (т, J=7,62 Гц, 2H) 2,93-3,06 (м, 2H) 4,61 (кв., J=7,07 Гц, 2H) 7,26 (ушир.с, 1H) 7,39-7,46 (м, 3H) 8,09 (д, J=2,20 Гц, 1H) 8,43 (с, 1H) 9,25 (с, 1H)
A49B8C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,83 (т, J 7,74 Гц, 2H) 2,98 (м, 2H) 7,26 (ушир.с, 1H) 7,36 (д, J 1,10 Гц, 1H) 7,46 (ушир.с, 1H) 8,29 (дд, J 1,59, 0,98 Гц, 1H) 8,44 (с, 1H) 9,26 (с, 1H)

A118B1C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,84 (т, J=7,68 Гц, 2H) 3,00 (т, J=7,68 Гц, 2H) 3,88 (с, 3H) 4,32 (с, 3H) 7,03 (д, J=8,78 Гц, 1H) 7,18 (дд, J=8,66, 2,56 Гц, 1H) 7,27 (ушир.с, 1H) 7,47 (ушир.с, 1H) 8,22 (с, 1H) 8,40 (д, J=2,56 Гц, 1H) 8,46 (с, 1H)
A118B1C8Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,84 (т, J=7,72 Гц, 2H) 3,00 (т, J=7,72 Гц, 2H) 3,75 (с, 3H) 3,82 (с, 3H) 3,88 (с, 3H) 4,32-4,36 (м, 2H) 4,33 (с, 3H) 6,48 (дд, J=8,35, 2,38 Гц, 1H) 6,57 (д, J=2,44 Гц, 1H) 7,03 (д, J=8,78 Гц, 1H) 7,09 (д, J=8,29 Гц, 1H) 7,18 (дд, J=8,66, 2,44 Гц, 1H) 8,20-8,23 (м, 1H) 8,23 (с, 1H) 8,39 (д, J=2,44 Гц, 1H) 8,46 (с, 1H)
A85B1C8Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,23 (с, 3H) 2,43-2,49 (м, 4H) 2,77-2,85 (м, 2H) 2,96-3,00 (м, 2H) 3,01-3,04 (м, 4H) 4,28 (с, 3H) 4,34 (д, J=6,22 Гц, 2H) 6,48 (дд, J=8,35, 2,38 Гц, 1H) 6,57 (д, J=2,32 Гц, 1H) 6,60 (дд, J=8,90, 2,93 Гц, 1H) 6,92 (д, J=8,78 Гц, 1H) 7,09 (д, J=8,41 Гц, 1H) 7,72 (д, J=2,80 Гц, 1H) 8,08 (с, 1H) 8,20 (т, J=6,10 Гц, 1H) 8,40 (с, 1H)

Приклад 14

8-Йод-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід

- 5 8-Йод-1-третил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (291 мг, 0,5 ммоль) у ДХМ (10 мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (0,5 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали ДХМ (40 мл) і органічну фазу промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Неочищену тверду речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: ДХМ/ЕтОН 90/10) з одержанням 143 мг зазначеної в заголовку сполуки (вихід 84 %).

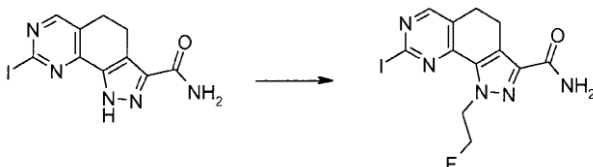
10 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 2,93 (м, 2H) 3,04 (м, 2H) 7,27 (с, 1H) 7,58 (с, 1H) 8,44 (с, 1H) 14,25 (с, 1H).

Здійснюючи обробку відповідно до цього способу, одержували наступну сполуку:

Таблиця XI

Код	Дані ЯМР
A51B8C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,22 (с, 3H) 2,45 (м, 4H) 2,84 (м, 2H) 2,99 (м, 2H) 3,17 (м, 4H) 6,71 (м, 1H) 7,17 (м, 1H) 7,22 (ушир.с, 1H) 7,29 (м, 1H) 7,49 (ушир.с, 1H) 7,61 (ушир.с, 1H) 8,31 (ушир.с, 1H) 8,36 (с, 1H) 13,94 (ушир.с, 1H)

Приклад 15

8-Йод-1-(2-фторетил)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід

- 20 Суміш 8-йод-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксаміду (104 мг, 0,3 ммоль) у ТГФ (3 мл) обробляли за допомогою трифенілфосфіну, нанесеного на смолу (0,4 г, 3 ммоль/г, 1,2 ммоль), ди-трет-бутилазидикарбоксилату (276 мг, 1,2 ммоль), 2-фторетанолу (70 мікролітрів, 1,2 ммоль) протягом 1 години при кімнатній температурі. Смолу відфільтровували і розчин концентрували. Кристалізація з діетилового ефіру давала 74 мг зазначеної в заголовку сполуки (вихід 62 %).

25 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 2,92 (м, 2H) 3,05 (м, 2H) 4,86 (м, 1H) 4,96 (м, 2H) 5,05 (м, 1H) 7,36 (с, 1H) 7,55 (с, 1H) 8,49 (с, 1H).

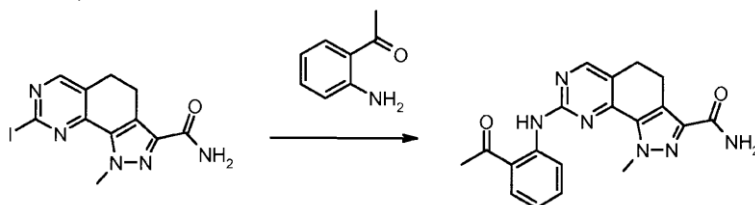
Здійснюючи обробку відповідно до описаного вище способу і використовуючи придатний спирт, одержували наступні сполуки:

Таблиця XII

Код	Дані ЯМР
A45B2C1Z	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 2,82 (м, 2H) 2,99 (м, 2H) 4,57 (м, 1H) 4,69 (м, 1H) 4,85 (м, 1H) 4,91 (м, 1H) 7,26 (м, 1H) 7,29 (ушир.с, 1H) 7,40 (м, 2H) 7,45 (ушир.с, 1H) 7,76 (м, 1H) 8,38 (с, 1H) 9,10 (с, 1H)
A45B3C1Z	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 1,29 (д, $J=6,71$ Гц, 6H) 2,78 (м, 2H) 2,95 (м, 2H) 4,60 (м, 1H) 7,23 (ушир.с, 1H) 7,27 (м, 1H) 7,31 (ушир.с, 1H) 7,40 (м, 2H) 7,73 (м, 1H) 8,36 (с, 1H) 9,06 (с, 1H)
A45B4C1Z	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 1,33 (м, 6H) 2,79 (м, 2H) 2,98 (м, 2H) 3,26 (м, 1H) 3,39 (м, 1H) 3,64 (м, 1H) 3,80 (м, 1H) 4,41 (м, 1H) 4,74 (м, 1H) 4,90 (м, 1H) 7,22 (м, 1H) 7,25 (ушир.с, 1H) 7,39 (м, 2H) 7,42 (ушир.с, 1H) 7,87 (м, 1H) 8,38 (с, 1H) 9,03 (с, 1H)
A51B2C1Z	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 2,42 (с, 3H) 2,68 (м, 4H) 2,82 (м, 2H) 2,99 (м, 2H) 3,22 (м, 4H) 4,54 (м, 1H) 4,66 (м, 1H) 4,83 (м, 1H) 4,90 (м, 1H) 6,83 (м, 1H) 7,20 (м, 1H) 7,25 (м, 1H) 7,29 (ушир.с, 1H) 7,43 (ушир.с, 1H) 8,36 (с, 1H) 8,99 (с, 1H)
A51B7C1Z	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 1,15 (т, 3H) 2,42 (с, 3H) 2,64 (м, 4H) 2,82 (м, 2H) 2,97 (м, 2H) 3,22 (м, 4H) 4,54 (кв., 2H) 6,86 (м, 1H) 7,22 (м, 1H) 7,25 (м, 1H) 7,28 (ушир.с, 1H) 7,38 (ушир.с, 1H) 8,35 (с, 1H) 8,98 (с, 1H)
A49B4C1Z	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 1,33 (м, 6H) 2,79 (м, 2H) 2,98 (м, 2H) 3,27 (м, 2H) 3,71 (м, 1H) 3,87 (м, 1H) 4,42 (м, 1H) 4,80 (м, 1H) 4,98 (м, 1H) 7,28 (м, 1H) 7,38 (ушир.с, 2H) 7,45 (м, 2H) 8,19 (с, 1H) 8,45 (с, 1H) 9,25 (с, 1H)
A51B4C1Z	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 1,33 (м, 6H) 2,54 (м, 5H) 2,77-2,81 (м, 2H) 2,93-3,03 (м, 2H) 3,12-3,27 (м, 5H) 3,37-3,46 (м, 1H) 3,55-3,65 (м, 1H) 3,71-3,82 (м, 1H) 4,37 (т, $J=2,87$ Гц, 1H) 4,66-4,77 (м, 1H) 4,84-4,94 (м, 1H) 6,80 (дд, $J=9,21$, 2,99 Гц, 1H) 7,22 (д, $J=9,02$ Гц, 1H) 7,25-7,28 (м, 2H) 7,36-7,43 (м, 1H) 8,36 (с, 1H) 8,88 (с, 1H)

Приклад 16

- 5 8-[(2-Ацетилфеніл)аміно]-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A2B1C1Z)



Ацетат паладію $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 мг, 0,09 ммоль), (+/-)-BINAP (55 мг, 0,09 ммоль) і диметилформамід (5 мл) завантажували в круглодонну колбу після її продування аргонном. З колби відкачували газ і знову заповнювали аргонном. Суміш перемішували в атмосфері аргону протягом 30 хвилин і додавали до суміші 2-ацетиланіліну (0,162 мл, 1,35 ммоль), 8-йод-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксаміду (319 мг, 0,9 ммоль), карбонату калію (1,24 г, 9 ммоль) у диметилформаміді (10 мл). Одержану суміш перемішували при 80 °C протягом 4 годин в атмосфері аргону. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували на підкладці з целіту. Розчинник концентрували, неочищену тверду речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: ДХМ/ЕтОН 90/10) з одержанням 153 мг (вихід 47 %) зазначеної в заголовку сполуки.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 2,69 (с, 3H) 2,87 (т, $J=7,68$ Гц, 2H) 3,02 (т, $J=7,68$ Гц, 2H) 4,36 (с, 3H) 7,10 (ддд, $J=8,08$, 7,10, 1,16 Гц, 1H) 7,28 (с, 1H) 7,51 (с, 1H) 7,65 (ддд, $J=8,54$, 7,19, 1,46 Гц, 1H) 8,08 (дд, $J=7,99$, 1,52 Гц, 1H) 8,52 (с, 1H) 8,75 (дд, $J=8,54$, 0,98 Гц, 1H) 11,61 (с, 1H).

Здійснюючи обробку відповідно до описаної вище процедури, одержували наступні сполуки:

Таблиця XIII

Код	Дані ЯМР
A1B1C1Z	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 2,04 (т, J=7,70 Гц, 2H) 3,01 (т, J=7,70 Гц, 2H) 4,21 (с, 3H) 7,26 (м, 1H) 7,27 (ушир.с, 1H) 7,47 (ушир.с, 1H) 7,73 (м, 1H) 7,89 (м, 1H) 8,12 (м, 2H) 10,02 (с, 1H)
A34B1C1Z	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 2,87 (т, J=7,70 Гц, 2H) 3,01 (т, J=7,70 Гц, 2H) 3,27 (с, 3H) 4,27 (с, 3H) 7,25-7,30 (ушир.с, 1H) 7,27 (м, 1H) 7,47-7,52 (ушир.с, 1H) 7,74 (м, 1H) 7,89 (м, 1H) 8,49 (м, 1H) 8,51 (м, 1H) 9,23 (с, 1H)
A39B2C1Z	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 2,23 (с, 3H) 2,45 (м, 4H) 2,54 (с, 3H) 2,86 (м, 2H) 3,02 (м, 2H) 3,34 (м, 4H) 4,87 (м, 1H) 4,99 (м, 1H) 5,06 (м, 1H) 5,13 (м, 1H) 6,61 (дд, J=9,2 і 2,5 Гц, 1H) 7,33 (ушир.с, 1H) 7,50 (ушир.с, 1H) 7,88 (ушир.д, J=9,2 Гц, 1H) 8,33 (д, 2,5 Гц, 1H) 8,53 (с, 1H) 12,13 (с, 1H)
A40B2C1Z	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 2,23 (с, 3H) 2,46 (м, 4H) 2,52 (с, 3H) 2,82 (м, 2H) 2,93 (м, 4H) 3,01 (м, 2H) 4,66 (м, 1H) 4,78 (м, 1H) 4,91 (м, 1H) 4,97 (м, 1H) 7,01 (д, J=8,0 Гц, 1H) 7,31 (ушир.с, 1H) 7,42 (т, J=8,0 Гц, 1H) 7,47 (ушир.с, 1H) 7,53 (д, J=8,0 Гц, 1H) 8,37 (с, 1H) 9,01 (с, 1H)
A2B2C1Z	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 2,68 (с, 3H) 2,87 (м, 2H) 3,02 (м, 2H) 4,88 (м, 1H) 4,99 (м, 1H) 5,08 (м, 1H) 5,13 (м, 1H) 7,10 (м, 1H) 7,33 (ушир.с, 1H) 7,50 (ушир.с, 1H) 7,65 (м, 1H) 8,07 (дд, J=8,05 і 1,5 Гц, 1H) 8,51 (с, 1H) 8,62 (дд, J=8,54 і 0,9 Гц, 1H) 11,54 (с, 1H)
A84B1C1Z	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 2,26 (с, 3H) 2,47-2,55 (м, 4H) 2,66 (с, 3H) 2,83 (т, J=7,68 Гц, 2H) 3,00 (т, J=7,68 Гц, 2H) 3,14-3,19 (м, 4H) 4,32 (с, 3H) 7,27 (ушир.с, 1H) 7,32 (дд, J=9,15, 2,68 Гц, 1H) 7,45 (д, J=2,80 Гц, 1H) 7,48 (ушир.с, 1H) 8,43 (с, 1H) 8,49 (д, J=9,15 Гц, 1H) 11,04 (с, 1H)
A39B1C1Z	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 2,23 (с, 3H) 2,45 (м, 4H) 2,55 (с, 3H) 2,85 (т, J=7,8 Гц, 2H) 3,00 (т, J=7,8 Гц, 2H) 3,35 (м, 4H) 4,35 (с, 3H) 6,63 (дд, J=9,2 і 2,5 Гц, 1H) 7,29 (ушир.с, 1H) 7,49 (ушир.с, 1H) 7,88 (ушир.д, J=9,2 Гц, 1H) 8,33 (д, J=2,5 Гц, 1H) 8,53 (с, 1H) 12,13 (с, 1H)
A40B1C1Z	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 2,23 (с, 3H) 2,46 (м, 4H) 2,57 (с, 3H) 2,81 (т, J=7,32 Гц, 2H) 2,93 (м, 4H) 3,99 (т, J=7,68 Гц, 2H) 4,24 (с, 3H) 6,96 (дд, J=8,17 Гц, 1H) 7,27 (ушир.с, 1H) 7,41 (т, J=8,17 Гц, 1H) 7,46 (ушир.с, 1H) 7,71 (ушир.д, J=8,17 Гц, 1H) 8,37 (с, 1H) 9,05 (с, 1H)
A51B6C1Z	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 2,23 (с, 3H) 2,45 (м, 4H) 2,72 (т, J=7,50 Гц, 2H) 3,06 (м, 2H) 3,09 (м, 4H) 6,55 (м, 2H) 7,08 (м, 6H) 7,14 (д, J=9,02 Гц, 1H) 7,23 (м, 9H) 7,40 (ушир.с, 1H) 7,96 (д, J=2,93 Гц, 1H) 8,26 (с, 1H)
A41B1C1Z	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 1,62 (м, 2H) 1,78 (м, 2H) 2,02 (м, 2H) 2,21 (ушир.с, 3H) 2,81 (м, 2H) 2,84 (т, J=1,14 Гц, 2H) 2,99 (т, J=7,68 Гц, 2H) 3,75 (м, 1H) 4,24 (с, 3H) 7,25 (ушир.с, 1H) 7,46 (ушир.с, 1H) 7,88 (м, 2H) 8,13 (д, J=8,54 Гц, 1H) 8,31 (д, J=7,68 Гц, 1H) 8,44 (с, 1H) 9,25 (с, 1H)
A42B1C1Z	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 1,70 (м, 2H) 1,91 (м, 2H) 2,50 (с, 3H) 2,84 (т, J=7,80 Гц, 1H) 3,01 (т, J=7,80 Гц, 2H) 3,88 (м, 1H) 3,94 (с, 3H) 4,32 (с, 3H) 7,26 (ушир.с, 1H) 7,46 (ушир.с, 1H) 7,52 (м, 2H) 8,20 (м, 1H) 8,25 (м, 1H) 8,45 (с, 1H) 9,22 (с, 1H)
A44B1C1Z	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 2,86 (т, J=7,68 Гц, 2H) 3,00 (т, J=7,8 Гц, 2H) 4,24 (с, 3H) 7,26 (ушир.с, 1H) 7,47 (ушир.с, 1H) 7,70 (дкв, J=9,08 і 2,87 Гц, 1H) 8,01 (дд, J=9,07 і 1,61 Гц, 1H) 8,50 (с, 1H) 8,99 (д, J=2,80 Гц, 1H) 9,53 (с, 1H)
A47B1C1Z	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 2,81 (т, J=7,74 Гц, 2H) 2,97 (т, J=7,8 Гц, 2H) 3,84 (с, 3H) 4,28 (с, 3H) 4,44 (д, J=5,37 Гц, 2H) 5,05 (т, J=5,55 Гц, 1H) 6,94-6,97 (м, 1H) 6,99 (м, 1H) 7,25 (ушир.с, 1H) 7,45 (ушир.с, 1H) 8,07 (м, 2H) 8,39 (с, 1H)
A113B1C1Z	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 2,76 (ушир.с, 2H) 2,80-2,85 (м, 2H) 2,91 (д, J=4,51 Гц, 3H) 2,95-3,02 (м, 2H) 3,21-3,34 (м, 1H) 3,63 (д, J=10,36 Гц, 1H) 3,73-3,82 (м, 1H) 3,96-4,05 (м, 1H) 4,14 (с, 3H) 6,22 (ушир.с, 1H) 7,28 (ушир.с, 1H) 7,32-7,35 (м, 1H) 7,37 (ушир.с, 1H) 7,40-7,45 (м, 1H) 7,93 (д, J=2,19 Гц, 1H) 8,38 (с, 0H) 9,15 (с, 1H)

Продовження таблиці XIII

A114B1C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 1,73-1,89 (м, 2H) 1,99-2,08 (м, 2H) 2,78-2,86 (м, 2H) 2,82 (д, J=4,63 Гц, 3H) 2,99 (т, J=7,50 Гц, 2H) 3,03-3,15 (м, 2H) 3,49-3,57 (м, 2H) 4,17 (с, 3H) 7,09 (дд, J=8,54, 2,11 Гц, 1H) 7,28 (ушир.с, 1H) 7,38 (дд, J=9,45, 1,04 Гц, 1H) 7,40 (ушир.с, 1H) 7,72 (д, J=2,11 Гц, 1H) 8,38 (с, 1H) 9,07 (с, 1H)
A49B6C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,72-2,78 (м, 2H) 3,06-3,12 (м, 2H) 6,26 (с, 1H) 6,56 (ушир.с, 1H) 7,08 (м, 6H) 7,23 (м, 10H) 7,33 (м, 1H) 7,41 (ушир.с, 1H) 8,33 (с, 1H) 8,59 (д, J=2,44 Гц, 1H)
A116B1C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,04 (с, 3H) 2,22 (с, 3H) 2,45 (ушир.с, 4H) 2,78-2,85 (м, 2H) 2,95-3,03 (м, 2H) 3,05-3,12 (м, 4H) 4,19 (с, 3H) 6,70 (дд, J=8,72, 2,74 Гц, 1H) 7,22 (д, J=9,02 Гц, 1H) 7,25 (ушир.с, 1H) 7,34 (д, J=2,80 Гц, 1H) 7,45 (ушир.с, 1H) 8,35 (с, 1H) 8,46 (с, 1H) 9,50 (с, 1H)
A119B1C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,79-2,84 (м, 2H) 2,87 (с, 3H) 2,95-3,02 (м, 2H) 4,17 (с, 3H) 4,47 (с, 2H) 6,82 (дд, J=9,15, 2,93 Гц, 1H) 7,25-7,29 (м, 1H) 7,32 (д, J=3,05 Гц, 1H) 7,23-7,40 (м, 5H) 8,36 (с, 1H) 9,00 (с, 1H)
A120B1C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,79-2,84 (м, 2H) 2,87 (с, 3H) 2,95-3,02 (м, 2H) 4,17 (с, 3H) 4,47 (с, 2H) 6,82 (дд, J=9,15, 2,93 Гц, 1H) 7,25-7,29 (м, 1H) 7,32 (д, J=3,05 Гц, 1H) 7,23-7,40 (м, 5H) 8,36 (с, 1H) 9,00 (с, 1H)

Таблиці, представлені нижче, показують аналітичні ВЕРХ/Мас. дані для деяких репрезентативних сполук за даним винаходом.

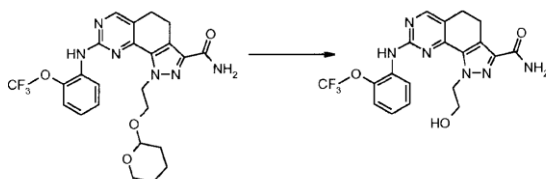
5

Таблиця XIV

Код	M+N	Час утримування	Спосіб
A3B1C1Z	389,13	2,2	4
A4B1C1Z	335,16	2,0	4
A5B1C1Z	339,14	2,0	4
A6B1C1Z	351,16	1,5	4
A9B1C1Z	425,17	2,7	4
A19B1C1Z	364,15	1,5	4
A18B1C1Z	419,23	2,1	4
A10B1C1Z	397,18	2,5	4
A11B1C1Z	346,14	1,7	4
A13B1C1Z	400,12	1,5	4
A14B1C1Z	446,27	3,8	4
A15B1C1Z	440,18	2,3	4
A16B1C1Z	406,20	2,1	4
A17B1C1Z	386,17	2,3	4
A22B1C1Z	411,19	2,6	4
A26B1C1Z	436,19	1,38	3
A20B1C1Z	429,15	1,65	3
A24B1C1Z	345,14	1,8	4
A27B1C1Z	350,17	1,8	4
A28B1C1Z	363,19	2,4	4
A29B1C1Z	367,13	2,2	4
A45B1C1Z	405,13	2,4	4
A33B1C1Z	379,15	2,4	4
A32B1C1Z	413,17	2,7	4
A30B1C1Z	412,19	2,5	4
A31B1C1Z	357,13	1,8	4
A105B1C1Z	351,37	2,4	4
A106B1C1Z	353,36	2,3	4

Приклад 17

8-(2-Трифторметоксифеніламіно)-1-(2-гідроксіетил)-4,5-дигідро-1Н-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A45B5C1Z)



5

0,085 г (0,15 ммоль) 8-(2-трифторметоксифеніламіно)-1-[2-(тетрагідропіран-2-ілоксі)етил]-4,5-дигідро-1Н-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксаміду розчиняли в 10 мл етанолу і додавали 28 мг паратолуолсульфонової кислоти (0,15 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищали за допомогою

10

флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: етилацетат/гексан 80/20) з одержанням 59 мг (вихід 90 %) зазначеної в заголовку сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.ч.: 2,80 (м, 2H) 2,98 (м, 2H) 3,67 (м, 2H) 4,66 (м, 2H) 7,22 (м, 1H) 7,24 (ушир.с, 1H) 7,39 (м, 2H) 7,43 (ушир.с, 1H) 7,87 (м, 1H) 8,36 (с, 1H) 9,0 (с, 1H).

Здійснюючи обробку відповідно до описаного вище способу, одержували наступну сполуку:

15

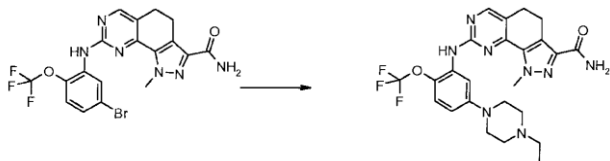
1-(2-гідроксіетил)-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1Н-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A51B5C1Z)

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.ч.: 2,24 (с, 3H) 2,46 (ушир.с, 4H) 2,80 (т, J=7,62 Гц, 2H) 2,98 (т, J=7,62 Гц, 2H) 3,15 (ушир.с, 4H) 3,64 (кв., J=5,49 Гц, 2H) 4,59 (т, J=5,79 Гц, 1H) 4,63 (т, J=5,37 Гц, 2H) 6,79 (дд, J=8,96, 2,99 Гц, 1H) 7,19-7,24 (м, 1H) 7,24 (ушир.с, 1H) 7,25 (д, J=2,93 Гц, 1H) 7,43 (с, 1H) 8,34 (с, 1H) 8,85 (с, 1H).

20

Приклад 18

8-[5-(4-Етилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-1-метил-4,5-дигідро-1Н-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A94B1C1Z)



25

Трис(дибензиліденацетон)дипаладій, Pd₂(dba)₃, (9,1 мг, 0,01 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2'-(*N,N*-диметиламіно)-біфеніл (7,8 мг, 0,02 ммоль), 8-[2-трифторметокси-5-бромфеніламіно]-1-метил-4,5-дигідро-1Н-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (200 мг, 0,41 ммоль) у ТГФ (4,5 мл) завантажували у круглодонну колбу після її продування аргонем. З колби відкачували газ і знову заповнювали аргонем. Додавали розчин LiN(TMS)₂ (1М у ТГФ, 2,7 мл) і *N*-етилпіперазин (0,125 мл, 0,98 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури і концентрували. Неочищену тверду речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: ДХМ/EtOH 90/10) з одержанням 46 мг (вихід 52 %) зазначеної в заголовку сполуки.

30

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.ч.: 1,02-1,07 (м, 3H) 2,32-2,64 (м, 6H) 2,77-2,83 (м, 2H) 2,97 (т, J=7,80 Гц, 2H) 3,14 (ушир.с, 4H) 4,16 (с, 3H) 6,76 (дд, J=9,08, 2,99 Гц, 1H) 7,17-7,22 (м, 1H) 7,24 (ушир.с, 1H) 7,31 (д, J=2,93 Гц, 1H) 7,43 (ушир.с, 1H) 8,35 (с, 1H) 8,88 (с, 1H).

35

Здійснюючи обробку відповідно до описаної вище процедури, одержували наступні сполуки:

Таблиця XV

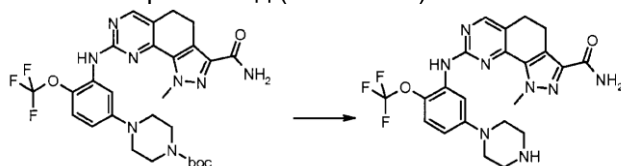
Код	Дані ЯМР
A95B1C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч.: 1,87 (д, J=12,68 Гц, 2H) 2,02 (т, J=10,79 Гц, 2H) 2,17 (с, 3H) 2,73 (д, J=10,97 Гц, 2H) 2,80 (т, J=7,68 Гц, 2H) 2,97 (т, J=7,62 Гц, 2H) 4,18 (с, 3H) 5,66 (д, J=8,05 Гц, 1H) 6,36 (дд, J=8,90, 2,80 Гц, 1H) 7,00 (д, J=2,68 Гц, 1H) 7,04 (дд, J=8,90, 1,22 Гц, 1H) 7,23 (ушир.с, 1H) 7,44 (с, 1H) 8,33 (с, 1H) 8,71 (с, 1H)

40

A96B1C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 1,42 (с, 9H) 2,80 (т, J=7,74 Гц, 2H) 2,97 (т, J=7,68 Гц, 2H) 3,07-3,14 (м, 2H) 3,41-3,47 (м, 2H) 4,16 (с, 3H) 6,77 (дд, J=9,08, 2,99 Гц, 1H) 7,22 (дкв., J=9,02, 1,34 Гц, 1H) 7,24 (ушир.с, 1H) 7,33 (не видний, 1H) 7,42 (ушир.с, 1H) 8,35 (с, 1H) 8,35 (не видний, 1H) 8,90 (с, 1H)
A99B1C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 1,65 (м, 2H) 1,90 (ушир.с, 4H) 2,08 (м, 2H) 2,74 (м, 2H) 2,80 (м, 2H) 2,98 (м, 2H) 3,05-3,34 (м, 5H) 3,78 (д, J=13,90 Гц, 2H) 4,18 (с, 3H) 6,80 (дд, J=9,21, 2,99 Гц, 1H) 7,22 (дд, J=9,02, 1,34 Гц, 1H) 7,27 (с, 1H) 7,36 (д, J=2,93 Гц, 1H) 7,40 (с, 1H) 8,36 (с, 1H) 8,91 (с, 1H)
A100B1C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 1,67 (т, J=6,89 Гц, 2H) 2,12 (с, 3H) 2,29 (м, 4H) 2,33 (м, 2H) 2,80 (т, J=7,62 Гц, 2H) 2,97 (т, J=7,80 Гц, 2H) 3,02 (д, J=5,73 Гц, 2H) 4,19 (с, 3H) 5,86 (т, J=5,61 Гц, 1H) 6,34 (дд, J=8,90, 2,80 Гц, 1H) 6,98 (д, J=2,80 Гц, 1H) 7,06 (дд, J=8,84, 1,28 Гц, 1H) 7,24 (с, 1H) 7,43 (с, 1H) 8,35 (с, 1H) 8,71 (с, 1H)
A101B1C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 1,67 (м, 2H) 2,37 (м, 8H) 2,59 (ушир.с, 2H) 2,81 (т, J=7,74 Гц, 2H) 2,98 (т, J=7,50 Гц, 2H) 3,15 (м, 4H) 4,17 (с, 3H) 6,76 (дд, J=9,15, 2,93 Гц, 1H) 7,21 (дд, J=9,08, 1,28 Гц, 1H) 7,25 (ушир.с, 1H) 7,32 (д, J=2,80 Гц, 1H) 7,43 (с, 1H) 8,36 (с, 1H) 8,89 (с, 1H)
A107B1C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 1,60 (м, 4H) 1,93 (м, 4H) 2,37 (м, 6H) 2,80 (м, 2H) 2,95 (м, 2H) 3,04 (м, 2H) 3,76 (ушир.с, 1H) 4,17 (с, 3H) 6,35 (д, J=8,41 Гц, 1H) 6,98 (д, J=2,80 Гц, 1H) 7,15 (дд, J=9,15, 1,10 Гц, 1H) 7,24 (ушир.с, 1H) 7,43 (ушир.с, 1H) 8,33 (с, 1H) 8,81 (с, 1H)
A108B1C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 0,90 (т, J=7,07 Гц, 6H) 2,45 (м, 4H) 2,79 (м, 2H) 2,91 (с, 3H) 2,96 (м, 2H) 3,37 (м, 2H) 4,16 (с, 3H) 6,48 (дд, J=9,15, 3,05 Гц, 1H) 7,02 (д, J=3,05 Гц, 1H) 7,14 (м, 1H) 7,23 (ушир.с, 1H) 7,43 (с, 1H) 8,32 (с, 1H) 8,79 (с, 1H)
A109B1C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 1,47 (м, 2H) 1,65 (м, 2H) 1,92 (м, 2H) 2,25 (м, 6H) 2,81 (м, 2H) 2,98 (м, 2H) 3,02 (м, 2H) 4,19 (с, 3H) 5,81 (м, 1H) 6,35 (дд, J=8,90, 2,80 Гц, 1H) 7,00 (д, J=2,80 Гц, 1H) 7,08 (дд, J=8,84, 1,28 Гц, 1H) 7,25 (ушир.с, 1H) 7,44 (ушир.с, 1H) 8,35 (с, 1H) 8,71 (с, 1H)
A110B1C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 1,04 (с, 6H) 1,08 (с, 6H) 1,22 (м, 3H) 1,81 (д, J=11,34 Гц, 1H) 2,19 (с, 3H) 2,81 (т, J=7,74 Гц, 2H) 2,98 (т, J=7,56 Гц, 2H) 3,47 (м, 1H) 4,19 (с, 3H) 5,59 (д, J=7,44 Гц, 1H) 6,37 (дд, J=8,90, 2,44 Гц, 1H) 7,04-7,09 (м, 2H) 7,25 (ушир.с, 1H) 7,44 (ушир.с, 1H) 8,34 (с, 1H) 8,72 (с, 1H)
A111B1C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,03 (м, 2H) 2,79 (м, 2H) 2,96 (м, 2H) 3,41 (м, 2H) 3,60 (м, 2H) 4,17 (с, 3H) 6,55 (дд, J=9,15, 2,93 Гц, 1H) 7,03 (д, J=2,56 Гц, 1H) 7,16 (д, J=8,05 Гц, 1H) 7,24 (ушир.с, 1H) 7,41 (с, 1H) 8,32 (с, 1H) 8,84 (с, 1H)
A112B1C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 1,65 (м, 1H) 2,05 (м, 1H) 2,79 (м, 2H) 2,98 (м, 2H) 3,86 (м, 1H) 4,19 (с, 3H) 5,95 (д, J=6,22 Гц, 1H) 6,37 (дд, J=8,90, 2,80 Гц, 1H) 7,03 (д, J=2,80 Гц, 1H) 7,11 (м, 1H) 7,26 (ушир.с, 1H) 7,44 (ушир.с, 1H) 8,35 (с, 1H) 8,77 (с, 1H)
A51B11C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,23 (с, 3H) 2,42-2,47 (м, 4H) 2,78 (т, J=7,80 Гц, 2H) 2,97 (т, J=7,68 Гц, 2H) 3,10-3,16 (м, 4H) 3,67 (с, 3H) 5,73 (с, 2H) 6,69 (д, J=8,54 Гц, 2H) 6,76 (дд, J=9,15, 2,93 Гц, 1H) 6,98 (д, J=8,54 Гц, 2H) 7,20 (дд, J=9,08, 1,28 Гц, 1H) 7,25 (д, J=2,93 Гц, 1H) 7,28 (с, 1H) 7,47 (с, 1H) 8,33 (с, 1H) 9,01 (с, 1H)

Приклад 19

8-(5-Піперазин-1-іл-2-трифторметоксифеніламіно)-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-
5 h]хіназолін-3-карбоксамід (A97B1C1Z)



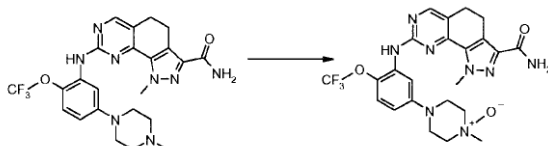
До розчину 8-[5-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксаміду (94 мг, 0,16 ммоль) у діоксані (3 мл) додавали 4М розчин HCl у діоксані (0,89 мл, 3,42 ммоль). Суміш перемішували при

кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску і неочищену речовину розбавляли Et₂O і декантували з одержанням кінцевої сполуки у вигляді гідрохлоридної солі з кількісним виходом.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 2,80 (т, J=7,68 Гц, 2H) 2,97 (т, J=7,44 Гц, 2H) 3,19-3,43 (м, 8H) 4,17 (с, 3H) 6,83 (дд, J=9,02, 3,05 Гц, 1H) 7,25-7,29 (м, 2H) 7,38 (д, J=3,05 Гц, 1H) 7,39 (ушир.с, 1H) 8,35 (с, 1H) 8,97 (ушир.с, 2H) 9,02 (с, 1H).

Приклад 20

8-(2-Трифторметокси-5-(4-метил-4-оксипіперазин-1-іл)-феніламіно)-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксамід (A102B1C1Z)



10

До розчину 8-(2-трифторметокси-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламіно)-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксаміду (50 мг, 0,1 ммоль) у суміші (1:1) ДХМ/ацетон (10 мл) додавали 0,1М розчин 3,3-диметилдіоксирану (2 мл, 0,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник видаляли при зниженому тиску і неочищену речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії (ДХМ/MeOH/7н розчин NH₃ у метанолі 9:1:0,2), з одержанням кінцевої сполуки (16 мг, 30 %) у вигляді білої твердої речовини.

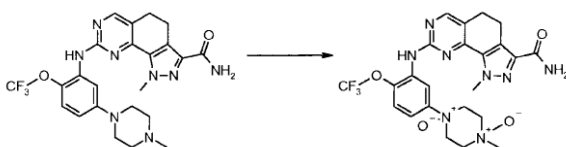
15

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 2,81 (т, J=7,68 Гц, 2H) 2,98 (т, J=7,68 Гц, 2H) 3,03 (д, J=7,68 Гц, 2H) 3,14 (с, 3H) 3,44-3,53 (м, 6H) 4,18 (с, 3H) 6,83 (дд, J=9,08, 2,99 Гц, 1H) 7,23 (д, J=1,34 Гц, 1H) 7,25 (ушир.с, 1H) 7,39 (д, J=3,05 Гц, 1H) 7,43 (с, 1H) 8,37 (с, 1H) 8,94 (с, 1H).

20

Приклад 21

8-(2-Трифторметокси-5-(4-метил-1,4-діоксипіперазин-1-іл)-феніламіно)-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксамід (A103B1C1Z)



25

До розчину 8-(2-трифторметокси-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламіно)-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксаміду (50 мг, 0,1 ммоль) у суміші (1:1) ДХМ/ацетон (10 мл) додавали 0,1М розчин 3,3-диметилдіоксирану (5 мл, 0,5 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник видаляли при зниженому тиску і неочищену речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії (ДХМ/MeOH/7н розчин NH₃ у метанолі 9:1:0,2), з одержанням кінцевої сполуки (21 мг, 40 %) у вигляді білої твердої речовини.

30

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 4,24 (с, 3H) 7,54 (дд, J=2,07, 1,46 Гц, 1H) 7,84 (дд, J=3,78, 3,41 Гц, 1H) 8,44 (с, 1H) 8,94 (д, J=2,56 Гц, 1H) 9,29 (с, 1H).

Здійснюючи обробку відповідно до описаної вище процедури, одержували наступну сполуку: 1-(2-гідроксіетил)-8-(2-трифторметокси-5-(4-метил-1,4-діоксипіперазин-1-іл)-феніламіно)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксамід (A103B5C1Z)

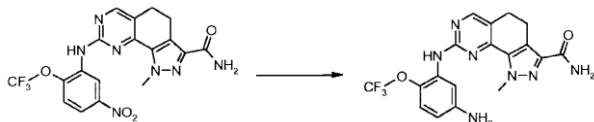
35

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 2,82 (т, J=7,62 Гц, 2H) 2,97 (т, J=7,56 Гц, 2H) 3,08 (т, J=9,57 Гц, 4H) 3,23 (с, 3H) 3,68 (кв., J=6,38 Гц, 2H) 4,25 (тд, J=11,67, 2,01 Гц, 2H) 4,52-4,76 (м, 4H) 6,53 (т, J=5,30 Гц, 1H) 7,25 (ушир.с, 1H) 7,42 (ушир.с, 1H) 7,56 (дкв., J=9,08, 1,40 Гц, 1H) 7,78 (дд, J=9,14, 2,80 Гц, 1H) 8,44 (с, 1H) 8,77 (д, J=2,80 Гц, 1H) 9,26 (с, 1H).

Приклад 22

40

8-(5-Аміно-2-трифторметоксифеніламіно)-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксамід (A46B1C1Z)



45

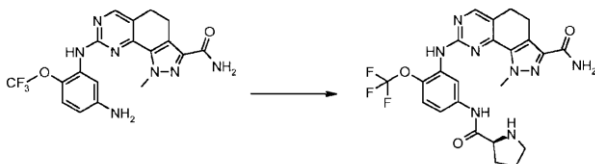
До суспензії 8-(5-нітро-2-трифторметоксифеніламіно)-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксаміду (630 мг, 1,4 ммоль) у метанолі (6 мл) додавали хлорид амонію (240 мг, 4,3 ммоль) у воді (25 мл) і залізо (397 мг, 7,4 ммоль). Суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 3 годин доти, поки аналіз ВЕРХ не показав відсутність вихідної речовини. Розчинник видаляли і неочищену речовину розбавляли трифторетанолом.

Залізо видаляли і фільтрат концентрували з одержанням кінцевої сполуки у вигляді ясно-коричневої твердої речовини з кількісним виходом.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 2,80 (т, J=7,74 Гц, 2H) 2,97 (т, J=7,56 Гц, 2H) 4,20 (с, 3H) 5,31 (ушир.с, 2H) 6,34 (дд, J=8,78 і 2,68 Гц, 1H) 7,00 (дкв., J=8,79, 1,37 і 1,33 Гц, 1H) 7,07 (д, J=2,70 Гц, 1H) 7,23 (ушир.с, 1H) 7,44 (ушир.с, 1H) 8,35 (с, 1H) 8,65 (с, 1H).

Приклад 23

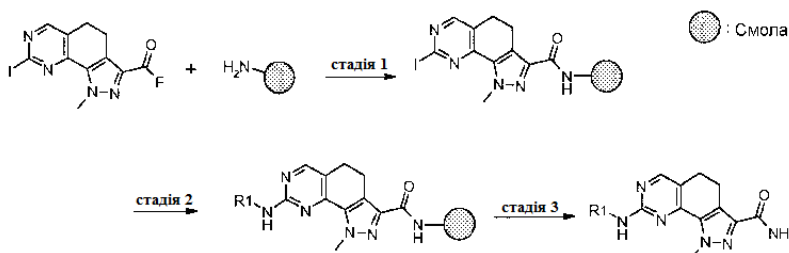
8-{5-[(Піролідин-2-карбоніл)-аміно]-2-трифторметоксифеніламіно}-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксамід (A50B1C1Z)



До суспензії 8-(5-аміно-2-трифторметоксифеніламіно)-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксаміду (146 мг, 0,4 ммоль) у безводному диметилформаміді (5 мл) додавали TBUTU (190 г, 0,6 ммоль), НОВТ (81 мг, 0,6 ммоль) і DIPEA (0,104 мл, 0,6 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім додавали ВОС-1-пролін (129 мг, 0,6 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли водою й осад збирали, розбавляли за допомогою ДХМ (10 мл) і обробляли трифтороцтовою кислотою (1 мл). Випарювання розчинника давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді трифторацетату (113 мг, вихід 44 %).

Код	M+H	Час утримування	Спосіб
A50B1C1Z	517,19	3,7	2
A82B1C1Z	545,21	3,4	2

Приклад 24



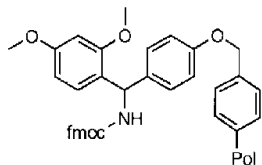
Стадія 1. Ацилювання аміну на твердій підкладці з використанням 8-йод-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбонілфториду

У даному випадку "смола" являє собою амід Рінка, 4-(2',4'-диметоксифеніл-фмос-амінометил)фенокси (співполімер стиролу-1 % DVB):

8,8 г (4,8 ммоль) зазначеної вище смоли завантажували в 100-мл реакційну посудину Argonaut KB.uest 205. Видалення захисної групи фмос здійснювали обробкою смоли за допомогою 60 мл 20 % розчину піперидину в ДМФА протягом 5 хвилин і наступною другою обробкою протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Смолу промивали ДМФА (3(50 мл, 5 хвилин), метанолом (3×50 мл, 5 хвилин) і наприкінці дихлорметаном (3×50 мл, 5 хвилин).

До 8,8 г (4,8 ммоль) смоли, в якій раніше була видалена захисна група, додавали наступний попередньо активований реагент - фторангідрид карбонової кислоти. У 50 мл 1,4-діоксану розчиняли 2,78 г (7,81 ммоль, 1,6 еквівалентів) 8-йод-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксилату, 2,41 г (9,12 ммоль, 1,9 еквівалентів) тетраметилфторформамідингексафторфосфату і 1,59 мл (9,12 ммоль, 1,9 еквівалентів) N, N-діізопропілетиламіну. До розчину по краплях додавали N, N-диметилацетамід доти, поки всі реагенти знаходилися в розчині, при обробці ультразвуком. Реакційну систему перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До розчину додавали додаткові 1,59 мл (9,12 ммоль, 1,9 еквівалентів) N, N-діізопропілетиламіну і весь вміст завантажували до смоли в синтезаторі KB.uest 210. Смолу перемішували протягом 6 годин при 60 °C і потім ще протягом 12 годин при кімнатній температурі. Смолу висушували, зливаючи ацилюючий коктейль, і промивали 1,4-діоксаном (3×50 мл, 5 хвилин) і в такий же спосіб процедуру ацилювання повторювали ще раз, застосовуючи раніше описаний протокол. Після завершення другого циклу ацилювання знову зливали ацилюючий коктейль і смолу промивали 1,4-діоксаном (3×50 мл, 5

хвилин), ДМФА (3×50 мл, 5 хвилин) і потім ДХМ (3×50 мл, 5 хвилин). Смолу сушили з видаленням ДХМ під вакуумом. Здійснювали якісний аналіз смоли для визначення завершення реакції ацилювання методом з використанням нінгідрину.



4-(2',4'-диметоксифеніл-*fmoc*-амінометил)
фенокс (співполімер стиролу - 1% DVB)

5 Стадія 2. Каталітичне амінування нанесеного на тверду підкладку 8-йод-1-метил-4,5-дигідро-1Н-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксаміду

Використовуючи касетний синтезатор Argonaut Trident об'ємом 4 мл, 200 мг (0,11 ммоль) смоли зі стадії 1 вище завантажували в окремі посудини. У кожен з реакційних посудин, після їх продування аргонем, додавали тонкоподрібнений карбонат калію (0,15 г, 1,1 ммоль), ацетат паладію [Pd(OAc)₂] (2,5 мг, 0,011 ммоль, 10 %), (+/-)-BINAP (6,8 мг, 0,011 ммоль, 10 %) і відповідний амін (0,22 ммоль, 2 еквівалентів) у дегазованому (аргон) диметилацетаміді (2 мл). Одержану суміш перемішували при 60 °С протягом 10 годин на установці Argonaut Trident Automated Library Synthesizer (ALS). Установка Trident ALS була запрограмована на постійне механічне перемішування смоли при 60 °С, у цей час вводили "барботаж" у вигляді газоподібного азоту для ресуспендування важкорозчинного карбонату калію. Барботування газоподібним азотом здійснювали один раз на годину, протягом 30-секундного інтервалу, протягом усього 16-годинного циклу нагрівання.

Смолу висушували, зливаючи коктейль для синтезу, і промивали, використовуючи установку для синтезу Argonaut Trident External Agitation Thermal Unit (EATU), за допомогою ДМФА (3×2 мл, 5 хвилин). Описаний вище цикл каталітичного амінування повторювали ще один раз, застосовуючи описану раніше процедуру.

Після завершення другого циклу амінування, смолу висушували із синтетичного коктейлю і промивали, використовуючи установку для синтезу Argonaut Trident EATU, за допомогою ДМФА (1×2 мл, 5 хвилин), води (1×2 мл, 5 хвилин), суміші ДМФА/вода (1:1) (3×2 мл, 5 хвилин), ДМФА (3×2 мл, 5 хвилин), метанолу (3×2 мл, 5 хвилин) і ДХМ (3×2 мл, 5 хвилин).

25 Стадія 3. Відщеплення диференційно заміщеного 8-аміно-1-метил-4,5-дигідро-1Н-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксаміду з твердої підкладки

У кожен реакційну посудину Argonaut Trident, додавали 2 мл наступного коктейлю для розщеплення смоли: дихлорметан (100 мл), трифтороцтова кислота (98 мл) і вода (2 мл). Смолу, суспендовану в коктейлі для розщеплення смоли, струшували протягом 2 годин при кімнатній температурі на установці для синтезу Argonaut Trident EATU. Розчин, що містить неочищені продукти, збирали в окремі посудини. Смолу піддавали другому циклу обробки з використанням зазначеного вище коктейлю для розщеплення і три додаткові промивання смоли дихлорметаном (2 мл кожне) також збирали в ті ж відповідні посудини.

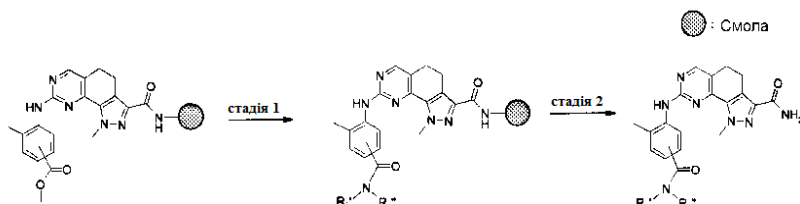
35 Здійснюючи аналогічну обробку, одержували наступні сполуки:

Таблиця XVI

Код	M+N	Час утримування	Спосіб
A52B1C1Z	403,3	1,444	1
A53B1C1Z	390,2	0,951	1
A66B1C1Z	464,3	0,943	1
A65B1C1Z	447,3	1,141	1
A54B1C1Z	387,2	0,739	1
A55B1C1Z	377,2	1,477	1
A56B1C1Z	427,3	1,6	1
A57B1C1Z	463,7	1,845	1
A58B1C1Z	446,7	1,592	1
A59B1C1Z	461,3	1,361	1
A60B1C1Z	361,3	1,443	1
A61B1C1Z	437,1	1,47	1
A62B1C1Z	455,3	1,413	1
A63B1C1Z	431,7	1,617	1

A64B1C1Z	400,3	1,525	1
A67B1C1Z	415,3	1,508	1
A79B1C1Z	404,3	1,369	1
A68B1C1Z	387,2	1,273	1
A69B1C1Z	439,3	1,311	1
A70B1C1Z	411,3	1,634	1
A71B1C1Z	431,7	1,615	1
A72B1C1Z	384,1	1,279	1
A73B1C1Z	380,2	1,282	1
A74B1C1Z	393,2	1,255	1
A75B1C1Z	393,2	1,228	1
A76B1C1Z	363,2	0,919	1
A77B1C1Z	378,2	0,832	1
A78B1C1Z	421,2	1,577	1

Приклад 25



Стадія 1. Безпосереднє ацилювання зв'язаних на твердому носії складних метилових ефірів метил 4-[(3-карбамоїл-1-метил-4,5-дигідро-1Н-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-8-іл)аміно]-3-метилбензоату

Застосовували модифікований протокол хімічного процесу ацилювання з використанням аміду Вайнреба (Tetrahedron Lett. 1977, 48, 4171) для утворення бажаних карбоксамідів безпосередньо з метилефірних похідних, зв'язаних на твердому носії. У 0,5-2 мл мікрохвильову реакційну посудину Smith Creator, Biotage/Personal Chemistry, завантажували 200 мг (1,1 ммоль) сухої смоли, одержаної на стадії 2 (каталітичне амінування) вище. Посудину продували газоподібним аргеном і відставляли. У продукту аргеном посудину місткістю 1 драхма (1,77 г), що містить 2 мл безводного ДХМ, завантажували 0,045 г (0,44 ммоль, 4 еквіваленти) придатного аміну з наступним додаванням 225 мкл розчину триметилалюмінію (2М у толуолі). Посудину поміщали на вихровий змішувач для перемішування протягом 30 секунд і давали вистоятися при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, після чого весь вміст завантажували в мікрохвильову реакційну посудину, що містить суху смолу. Мікрохвильову посудину поміщали в мікрохвильову систему Smith Creator, яка була запрограмована на опромінення посудини протягом 10 хвилин при 110 °С разом з охолодженням. Після завершення циклу нагрівання й охолодження реакцію гасили метанолом/водою (1:1) і промивали ДМФА (3×2 мл, 5 хвилин), метанолом (3×2 мл, 5 хвилин) і ДХМ (3×2 мл, 5 хвилин).

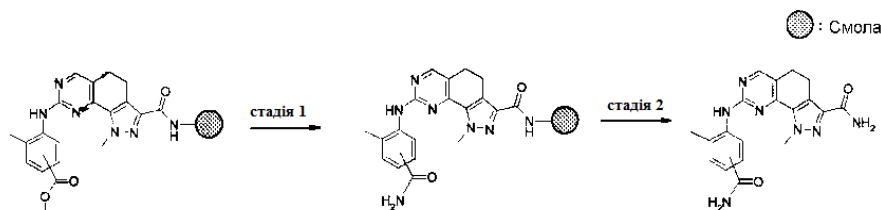
Стадія 2. Відщеплення диференційно заміщеної 8-[(5-карбамоїл-2-метилфеніл)аміно]-1-метил-4,5-дигідро-1Н-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамідної сполуки від твердої підкладки

У кожную реакційну посудину додавали 2 мл наступного коктейлю для розщеплення смоли: дихлорметан (100 мл), трифтороцтова кислота (98 мл) і вода (2 мл). Смолу, суспендовану в коктейлі для розщеплення, струшували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Розчин, що містить неочищені продукти, збирали в окремі посудини. Смолу піддавали другому циклу обробки з використанням зазначеного вище коктейлю для розщеплення і три додаткові промивання смоли дихлорметаном (2 мл кожне) також збирали в ті ж відповідні посудини.

Таблиця XVII

Код	M+H	Час утримування	Спосіб
A86B1C1Z	378,2	0,832	1
A87B1C1Z	378,1	0,705	1
A83B1C1Z	394,1	0,764	1
A93B1C1Z	394,4	0,792	1

Приклад 26



Стадія 1. Безпосереднє ацилювання зв'язаних на твердому носії складних метилових ефірів метил
4-[(3-карбамоїл-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-8-іл)аміно]-3-метилбензоату

У 4-мл касетний синтезатор Argonaut Trident поміщали 200 мг (0,11 ммоль) сухої смоли, одержаної на стадії 2 (каталітичне амінування) вище. Посудини продували газоподібним аргеном і додавали 1 мл безводного ТГФ для попереднього набухання смоли. До суспендованої смоли додавали 1,1 мл (1,1 ммоль, 10 еквівалентів) біс(триметилсиліл)аміду літію (1,0М у ТГФ) з наступним додаванням 0,058 г хлориду амонію (1,1 ммоль, 10 еквівалентів). Касету струшували для перемішування протягом 60 хвилин при кімнатній температурі, після чого рідину зливали і вміст касети промивали ДМФА (3×2 мл, 5 хвилин), метанолом (3×2 мл, 5 хвилин) і ДХМ (3×2 мл, 5 хвилин).

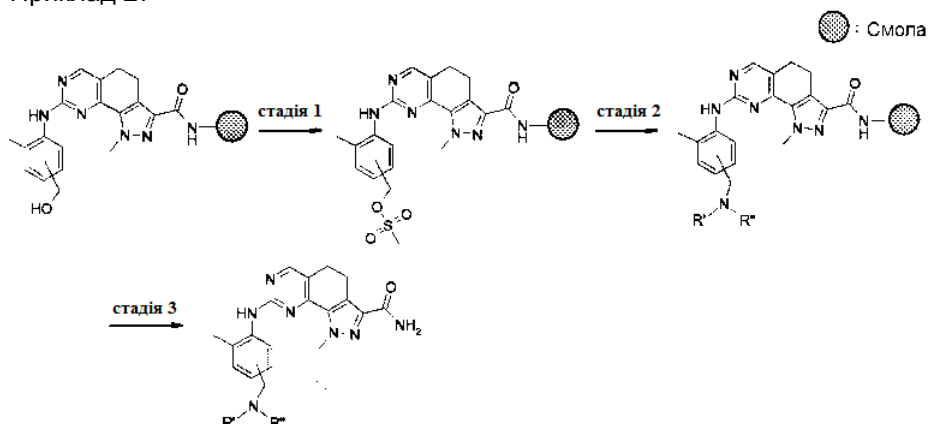
Стадія 2. Відщеплення диференційно заміщених 8-[(5-карбамоїл-2-метилфеніл)аміно]-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамідних сполук від твердої підкладки

У кожну реакційну посудину Argonaut Trident додавали 2 мл наступного коктейлю для розщеплення смоли: дихлорметан (100 мл), трифтороцтова кислота (98 мл) і вода (2 мл). Смоли, суспендовану в коктейлі для розщеплення, струшували протягом 2 годин при кімнатній температурі на установці для синтезу Argonaut Trident EATU. Розчин, що містить неочищені продукти, збирали в окремі посудини. Смоли піддавали другому циклу обробки з використанням зазначеного вище коктейлю для розщеплення і три додаткові промивання смоли дихлорметаном (2 мл кожне) також збирали в ті ж відповідні посудини.

Таблиця XVIII

Код	M+H	Час утримування	Спосіб
A77B1C1Z	378,2	0,832	1
A88B1C1Z	378,1	0,705	1

Приклад 27



Стадія 1. Мезилування нанесеного на тверду підкладку 8-[(5-(гідроксиметил)-2-метилфеніл)аміно]-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксаміду

У випадку, коли гідроксиметильну групу потрібно було перетворити в амінометильну групу, що містять різні замісники, використовували 4-мл касетний синтезатор Argonaut Trident, що містить 200 мг (0,11 ммоль) смоли зі стадії 2 (каталітичне амінування) вище. У кожну реакційну посудину додавали метансульфонілхлорид (0,085 мл, 1,1 ммоль, 10 еквівалентів) і триетиламін (0,11 мл, 1,1 ммоль, 10 еквівалентів) у дихлорметані (2 мл). Одержану суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин на установці Argonaut Trident Automated Library Synthesizer (ALS). Після завершення реакційного циклу смоли висувували, зливаючи коктейль для синтезу, і промивали, використовуючи установку для синтезу Argonaut

Trident EATU, ДМФА (3×2 мл, 5 хвилин), метанолом (3×2 мл, 5 хвилин), ДХМ (3×2 мл, 5 хвилин) і ТГФ (3×2 мл, 5 хвилин).

Стадія 2. Нуклеофільне заміщення нанесених на тверду підкладку мезилатів 8-[[5-(гідроксиметил)-2-метилфеніл]аміно]-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксаміду

До мезилатних сполук, одержаних вище на стадії 1, додавали придатний амін (0,11 мл, 1,1 ммоль, 10 еквівалентів) у 2 мл ТГФ. Одержану суміш перемішували при 60 °С протягом 5 годин на установці Argonaut Trident Automated Library Synthesizer (ALS). Після завершення реакційного циклу смолу висушували, зливаючи коктейль для синтезу, і промивали, використовуючи установку для синтезу Argonaut Trident EATU, ДМФА (3×2 мл, 5 хвилин), метанолом (3×2 мл, 5 хвилин) і ДХМ (3×2 мл, 5 хвилин).

Стадія 3. Відщеплення диференційно заміщеної 8-[[5-(амінометил)-2-метилфеніл]аміно]-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксамідної сполуки від твердої підкладки

У кожен реакційну посудину Argonaut Trident додавали 2 мл наступного коктейлю для розщеплення смоли: дихлорметан (100 мл), трифтороцтова кислота (98 мл) і вода (2 мл). Смоли, суспендовані в коктейлі для розщеплення, струшували протягом 2 годин при кімнатній температурі на установці для синтезу Argonaut Trident EATU. Розчин, що містить неочищені продукти, збирали в окремі посудини. Смоли піддавали другому циклу обробки з використанням зазначеного вище коктейлю для розщеплення і три додаткові промивання смоли дихлорметаном (2 мл кожне) також збирали в ті ж відповідні посудини.

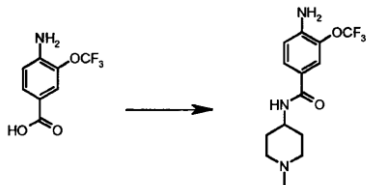
Нижче представлені аналітичні дані ВЕРХ/Мас-спектрометрії для деяких репрезентативних сполук:

Таблиця XIX

Код	M+N	Час утримування	Спосіб
A91B1C1Z	447,5	3,26	2
A92B1C1Z	420,5	3,30	2

Приклад 28

4-Аміно-N-(1-метилпіперидин-4-іл)-3-трифторметоксибензамід

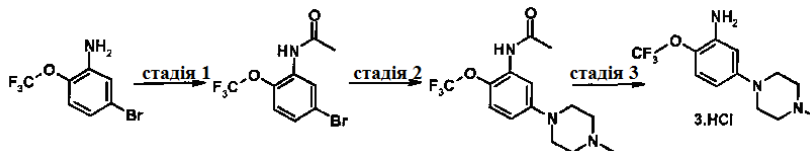


До суспензії 4-аміно-3-(трифторметокси)бензойної кислоти (900 мг, 4 ммоль) у дихлорметані (60 мл) додавали TBUTU (1,9 г, 6 ммоль) і DIPEA (1,04 мл, 6 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім додавали 1-метилпіперидин-4-амін (513 мг, 4,5 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще протягом 3 годин. Розчин промивали водою й органічну фазу сушили над безводним Na₂SO₄. Неочищену речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії (ДХМ/МеОН/водн. NH₃, 9:1:0,5) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (900 мг, 71 %) у вигляді жовтогарячої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 1,55 (дкв., J=3,90, 3,54 Гц, 2H) 1,73 (д, J=14,51 Гц, 2H) 1,92-2,03 (м, 2H) 2,19 (ушир.с, 3H) 2,79 (д, J=10,73 Гц, 2H) 3,69 (м, 1H) 5,89 (ушир.с, 1H) 6,78 (д, J=8,54 Гц, 1H) 7,61 (дд, J=1,95 Гц, 1H) 7,64 (м, 1H) 7,93 (д, J=7,56 Гц, 1H).

Приклад 29

5-(4-Метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламін, тригідрохлоридна сіль



Стадія 1. N-(5-бром-2-трифторметоксифеніл)-ацетамід

До розчину 5-бром-2-трифторметоксифеніламіну (5,12 г, 20 ммоль) у EtOH (50 мл) при 0 °С додавали розчин оцтового ангідриду (4,7 мл, 50 ммоль) у EtOH (10 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарювали досуха і тверду речовину розтирали в порошок з діетиловим ефіром і фільтрували з одержанням 5,64 г (вихід 95 %) N-(5-бром-2-трифторметоксифеніл)-ацетаміду.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 2,11 (с, 3H) 7,39 (м, 2H) 8,21 (с, 1H) 9,87 (с, 1H).

Здійснюючи обробку відповідно до описаної вище процедури, одержували наступні сполуки:
N-(4-бром-2-трифторметоксифеніл)-ацетамід

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 2,09 (с, 3H) 7,57 (дд, $J=8,8$ і $2,2$ Гц, 1H) 7,63 (м, 1H) 7,90 (д, $J=8,8$ Гц, 1H) 9,80 (с, 1H);

N-(4-бром-2-метоксифеніл)-ацетамід

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 2,07 (с, 3H) 3,84 (с, 3H) 7,07 (дд, $J=8,5$ і $2,2$ Гц, 1H) 7,20 (д, $J=2,2$ Гц, 1H) 7,89 (д, $J=8,5$ Гц, 1H) 9,17 (с, 1H);

N-(2-ацетил-4-бромфеніл)-ацетамід

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 2,10 (с, 3H) 2,60 (с, 3H) 7,75 (дд, $J=8,9$ і $2,4$ Гц, 1H) 8,04 (д, $J=2,4$ Гц, 1H) 8,11 (д, $J=8,9$ Гц, 1H) 10,94 (с, 1H).

Стадія 2. N-[2-трифторметокси-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніл]-ацетамід

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (155 мг, 0,17 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N, N-диметиламіно)-біфеніл (133 мг, 0,34 ммоль), N-(5-бром-2-трифторметоксифеніл)-ацетамід (5,05 г, 17 ммоль) завантажували в круглодонну колбу після її продування аргонном. З колби відкачували газ і знову заповнювали аргонном. Додавали розчин $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (1M у ТГФ, 37,6 мл) і N-метилпіперазин (2,3 мл, 20,5 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Потім реакційній суміші давали остудитися до кімнатної температури і концентрували. Неочищену тверду речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: ДХМ/ЕтОН 90/10) з одержанням 4,78 г (вихід 88 %) N-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніл]-ацетаміду.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 2,06 (с, 3H) 2,22 (с, 3H) 2,45 (м, 4H) 3,11 (м, 4H) 6,75 (дд, $J=9,15$ і $3,05$ Гц, 1H) 7,17 (дд, $J=9,15$ і $1,46$ Гц, 1H) 7,41 (ушир.с, 1H) 9,54 (с, 1H).

Здійснюючи обробку відповідно до описаної вище процедури, одержували наступні сполуки:

N-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніл]-ацетамід

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 2,01 (с, 3H) 2,31 (с, 3H) 2,54 (м, 4H) 3,18 (м, 4H) 6,85 (ушир.с, 1H) 6,93 (дд, $J=8,90$ і $2,68$ Гц, 1H) 7,51 (д, $J=8,90$ Гц, 1H) 9,43 (с, 1H);

N-[2-метокси-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніл]-ацетамід

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 2,01 (с, 3H) 2,26 (с, 3H) 2,52 (м, 4H) 3,12 (м, 4H) 3,80 (с, 3H) 6,42 (дд, $J=8,66$ і $2,56$ Гц, 1H) 6,58 (д, $J=2,56$ Гц, 1H) 7,59 (д, $J=8,66$, 1H) 8,89 (с, 1H).

Стадія 3. 5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламін, тригідрохлоридна сіль

Розчин N-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніл]-ацетаміду (4,75 г, 15 ммоль) у ЕтОН (100 мл) обробляли за допомогою HCl 37 % (35 мл). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 1 години суміш концентрували і розтирали в порошок з гексаном з одержанням продукту з кількісним виходом, 5,74 г 5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіну у вигляді тригідрохлоридної солі.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 2,82 (д, $J=4,76$ Гц 3H) 3,1 (м, 4H) 3,48 (м, 4H) 6,24 (дд, $J=8,90$ і $2,93$ Гц, 1H) 6,40 (д, $J=2,93$ Гц, 1H) 6,98 (дд, $J=8,90$ і $1,34$ Гц, 1H) 10,31 (ушир.с, 1H).

Здійснюючи обробку відповідно до описаної вище процедури, одержували наступні сполуки:

4-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламін, тригідрохлоридна сіль

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 2,83 (д, $J=4,02$ Гц, 3H) 3,01 (м, 4H) 3,47 (м, 4H) 6,90 (м, 2H) 7,01 (м, 1H) 10,44 (ушир.с, 1H);

2-метокси-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламін, дигідрохлоридная сіль

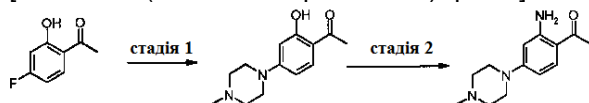
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 2,83 (ушир.с, 3H) 3,13 (м, 4H) 3,47 (м, 4H) 3,91 (с, 3H) 6,62 (дд, $J=8,78$ і $2,56$ Гц, 1H) 6,80 (д, $J=2,56$ Гц, 1H) 7,27 (д, $J=8,78$ Гц, 1H) 9,77 (ушир.с, 3H) 10,72 (ушир.с, 1H);

1-[2-аміно-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніл]-етанон, гідрохлоридна сіль

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч.: 2,53 (с, 3H) 2,82 (ушир.с, 3H) 2,98 (м, 4H) 3,61 (м, 4H) 6,84 (д, $J=8,54$ Гц, 1H) 7,15 (дд, $J=8,54$ і $2,56$ Гц, 1H) 7,27 (д, $J=2,56$ Гц, 1H) 10,40 (ушир.с, 1H).

Приклад 30

1-[2-Аміно-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніл]-етанон



Стадія 1. 1-[2-Гідрокси-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніл]-етанон

1-(4-Фтор-2-гідроксифеніл)-етанон (4,5 г, 29,22 ммоль) обробляли N-метилпіперазином (5 мл) при 130°C протягом 3 годин з одержанням 1-[2-гідрокси-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніл]-етанону з кількісним виходом.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 2,20 (с, 3H) 2,39 (м, 4H) 2,47 (с, 3H) 3,35 (м, 4H) 6,27 (д, J=2,6 Гц, 1H) 6,52 (дд, J=9,15 і 2,6 Гц, 1H) 7,66 (д, J=9,15 Гц, 1H) 12,73 (с, 1H).

Здійснюючи обробку відповідно до описаної вище процедури, одержували наступну сполуку:

5 5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-нітробензонітрил
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 2,23 (с, 3H) 2,43 (м, 4H) 3,55 (м, 4H) 7,28 (д, J=9,63 і 2,93 Гц, 1H) 7,56 (д, J=2,93 Гц, 1H) 8,18 (д, J=9,63 Гц, 1H).

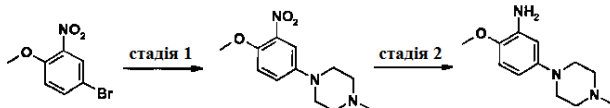
Стадія 2. 1-[2-Аміно-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніл]-етанон

До розчину 1-[2-гідрокси-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніл]-етанону (5,22 г, 22,2 ммоль) у DMA (50 мл) додавали NaOH (2,67 г, 66,6 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, після чого додавали 11,1 г (66,7 ммоль) 2-бром-2-метилпропанаміду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали 8,01 г (200 ммоль) NaOH і одержану суміш перемішували при 100 °С протягом 2 годин, потім додавали 50 мл води і суміш перемішували при 100 °С протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували і потім розбавляли за допомогою ДХМ і промивали водою, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Неочищену тверду речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: ДХМ/EtOH 95/5) з одержанням 1,51 г зазначеної в заголовку сполуки (вихід 30 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 2,22 (с, 3H) 2,37 (м, 4H) 2,42 (с, 3H) 3,23 (м, 4H) 6,09 (д, J=2,56 Гц, 1H) 6,23 (дд, J=9,15 і 2,56 Гц, 1H) 7,08 (ушир.с, 2H) 7,53 (д, J=9,15 Гц, 1H).

20 Приклад 31

2-Метокси-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламін



Стадія 1. 1-(4-Метокси-3-нітрофеніл)-4-метилпіперазин

25 Pd(OAc)₂ (85 мг, 0,38 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N, N-диметиламіно)-біфеніл (225 мг, 0,57 ммоль), K₃PO₄ (2,26 г, 10,68 ммоль), 4-бром-1-метокси-2-нітробензол (1,77 г, 7,63 ммоль) у ТГФ (50 мл) завантажували в круглодонну колбу після її продування аргоном. З колби відкачували газ і знову заповнювали аргоном. Додавали N-метилпіперазин (1,01 мл, 9,15 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 72 годин. Потім реакційній суміші давали остудитися до кімнатної температури і концентрували. Неочищену тверду речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: ДХМ/EtOH 90/10) з одержанням 1,05 г (вихід 55 %) зазначеної в заголовку сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 2,22 (с, 3H) 2,45 (м, 4H) 3,09 (м, 4H) 3,83 (с, 3H) 7,22 (д, J=9,27 Гц, 1H) 7,26 (дд, J=9,27 і 2,93 Гц, 1H) 7,35 (д, J=2,93 Гц, 1H).

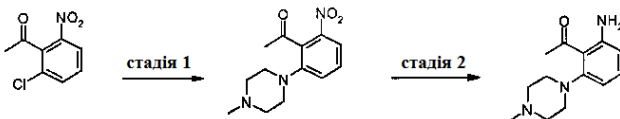
Стадія 2. 2-Метокси-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламін

35 Розчин 1-(4-метокси-3-нітрофеніл)-4-метилпіперазину (1,0 г, 4,0 ммоль) у MeOH (100 мл) у присутності Pd/C 10 % (150 мг) гідрували при 35 ф/кв.дюйм (2,461 кг/см²) протягом 2 годин. Суміш фільтрували через шар целіту і розчин концентрували з одержанням 0,8 г (90 % вихід) зазначеної в заголовку сполуки.

40 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 2,21 (с, 3H) 2,43 (м, 4H) 2,94 (м, 4H) 3,68 (с, 3H) 4,55 (с, 2H) 6,09 (дд, J=8,66 і 2,80 Гц, 1H) 6,30 (д, J=2,80 Гц, 1H) 6,64 (д, J=8,66 Гц, 1H).

Приклад 32

1-[2-Аміно-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніл]-етанон



Стадія 1. 1-[2-(4-Метилпіперазин-1-іл)-6-нітрофеніл]-етанон

45 У циліндричну кварцову пробірку поміщали 1-(2-хлор-6-нітрофеніл)-етанон (300 мг, 1,5 ммоль) і N-метилпіперазин (12 мл, 180 ммоль). Реакційну суміш нагрівали протягом 40 годин при 120 °С. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок розчиняли в ДХМ. Розчин промивали два рази водою й органічну фазу сушили над безводним Na₂SO₄. Неочищену речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії (ацетон/MeOH 75:25) з одержанням бажаної сполуки (272 мг, 46 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія 2. 1-[2-Аміно-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніл]-етанон

До розчину 1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-6-нітрофеніл]-етанону (270 мг, 1,02 ммоль) у суміші (1:1:1,5:2,5) циклогексен:ТГФ:H₂O:EtOH (12 мл) додавали Pd/C 10 % (328 мг) і дві краплі 37 % розчину HCl. Суміш нагрівали при 70 °С протягом 3 годин. Pd відфільтровували з реакційної

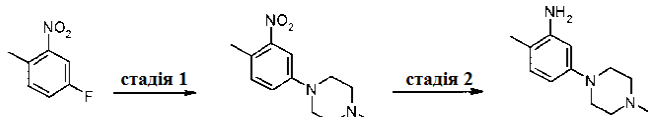
суміші і розчинники видаляли з фільтрату при зниженому тиску. Неочищену речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії (ДХМ/MeOH/7н розчин NH_3 у метанолі 9:1:1) з одержанням кінцевої сполуки (225 мг, вихід 95 %) у вигляді жовтогарячого масла. Це масло обробляли розчином HCl у діоксані, щоб одержати тверду речовину, яка краще піддається переробці.

5 Здійснюючи обробку відповідно до описаної вище процедури, одержували наступну сполуку: 5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-амінобензонітрил

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч.: 2,25 (ушир.с, 3H) 2,95 (ушир.с, 4H) 5,49 (с, 2H) 6,74 (д, $J=9,02$ Гц, 1H) 6,85 (д, $J=2,80$ Гц, 1H) 7,10 (дд, $J=9,08, 2,87$ Гц, 1H).

Приклад 33

10 2-Метил-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламін, гідрохлоридна сіль



Стадія 1. Метил-4-(4-метил-3-нітрофеніл)-піперазин

У циліндричну кварцову пробірку поміщали 4-фтор-1-метил-2-нітробензол (20,0 г, 129 ммоль) і N-метилпіперазин (26 г, 258 ммоль). Реакційну суміш нагрівали протягом 48 годин при 200 °С. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок розчиняли в ДХМ. Розчин промивали два рази водою й органічну фазу сушили над безводним Na_2SO_4 і розчинник видаляли при зниженому тиску. Кінцеву сполуку (14,65 г, вихід 48 %) одержували у вигляді коричневого масла.

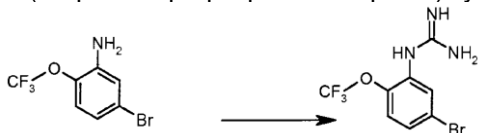
Стадія 2. 2-Метил-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламін

20 До розчину 1-метил-4-(4-метил-3-нітрофеніл)-піперазину (9,0 г, 38,29 ммоль) у етанолі (100 мл) і циклогексені (7 мл) додавали Pd/C 10 % (1,5 г). Суміш нагрівали при 80 °С протягом 6 годин. Pd відфільтровували з реакційної суміші і розчинники видаляли з фільтрату при зниженому тиску. Неочищену речовину розбавляли за допомогою ДХМ і обробляли розчином HCl у діоксані; осад збирали і промивали діетиловим ефіром з одержанням кінцевої сполуки у вигляді коричневої твердої речовини з кількісним виходом.

25 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч.: 2,10 (с, 3H) 2,82 (с, 3H) 2,91-3,01 (м, 2H) 3,06-3,21 (м, 2H) 3,49 (д, $J=14,02$ Гц, 2H) 3,66 (д, $J=12,44$ Гц, 2H) 6,57 (ушир.с, 1H) 6,63 (ушир.с, 1H) 7,01 (д, $J=7,68$ Гц, 1H) 10,21 (ушир.с, 1H).

Приклад 34

30 N-(5-бром-2-трифторметоксифеніл)-гуанідин

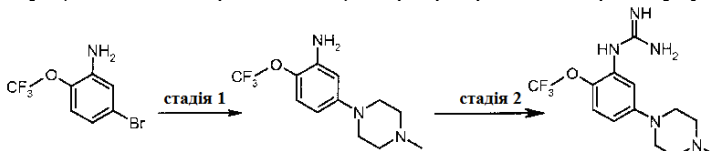


35 До суспензії 5-бром-2-трифторметоксифеніламіну (5,0 г, 19,5 ммоль) у EtOH (15 мл) додавали по краплях ціанамід (1,64 г, 39 ммоль), розчинений у 5 мл EtOH і 1 мл H_2O , і HCl 37 % (3,25 мл) у 10 мл EtOH, при перемішуванні. Суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 72 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували, потім розбавляли водою; додавали 1н розчин NaOH до досягнення лужного pH і екстрагували кілька разів етилацетатом, сушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням 5,2 г зазначеної в заголовку сполуки (вихід 89 %).

40 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч.: 5,40 (с, 4H) 6,98 (дд, $J=8,72, 2,38$ Гц, 1H) 7,05 (д, $J=1,83$ Гц, 1H) 7,11 (м, 1H).

Приклад 35

N-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніл]-гуанідин



Стадія 1. 5-(4-Метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламін

45 Трис(добензиліденацетон)дипаладій, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,1 г, 1,2 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N, N-диметиламіно)-біфеніл (0,94 г, 2,4 ммоль), 5-бром-2-трифторметоксифеніламін (30,7 г, 120 ммоль) у ТГФ (50 мл) завантажували в круглодонну колбу після її продування аргоном. З колби відкачували газ і знову заповнювали аргоном. Додавали розчин $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (1М у ТГФ, 288 мл) і N-метилпіперазин (26,7 мл, 194 ммоль), і реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі

зворотним холодильником протягом 1 години. Потім реакційній суміші давали остудитися до кімнатної температури і фільтрували через шар целіту. Органічними фазу концентрували, залишок розчиняли в ДХМ (200 мл) і промивали водою (1×100 мл). Органічні фази сушили над безводним Na₂SO₄, розчинник випарювали у вакуумі і неочищену тверду речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: ДХМ/EtOH 90/10) з одержанням 21,1 г 5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіну (вихід 64 %) у вигляді ясно-коричневого порошку.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 2,23 (с, 3H) 2,42-2,47 (м, 4H) 3,02-3,08 (м, 4H) 5,10 (с, 2H) 6,16 (дд, J=8,90, 2,93 Гц, 1H) 6,33 (д, J=2,93 Гц, 1H) 6,90 (дд, J=8,90, 1,46 Гц, 1H).

Здійснюючи обробку відповідно до описаної вище процедури, одержували наступні сполуки: N-[2-аміно-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніл]-ацетамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 2,03 (с, 3H) 2,23 (с, 3H) 2,42-2,47 (м, 4H) 3,02-3,08 (м, 4H) 5,10 (с, 2H) 6,70 (дд, J=8,72, 2,74 Гц, 1H) 7,22 (д, J=9,02 Гц, 1H) 7,34 (д, J=2,80 Гц, 1H);

5-((S)-2-бензилоксиметил-4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламін

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 2,87 (с, 3H) 4,46-4,50 (м, 1H) 4,52-4,56 (м, 1H) 6,21 (дд, J=9,02, 2,93 Гц, 1H) 6,37 (д, J=3,05 Гц, 1H) 6,93-6,97 (м, 1H) 7,22-7,38 (м, 5H) 10,19 (ушир.с, 1H);

5-((R)-2-бензилоксиметил-4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламін.

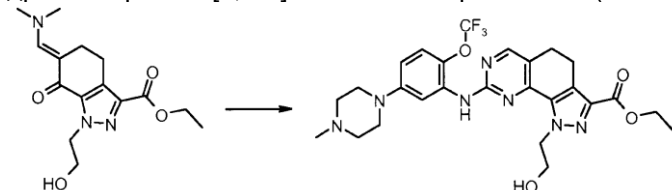
Стадія 2. N-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніл]-гуанідин

До розчину 5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіну (275 мг, 1 ммоль) у 6H розчині HCl (1 мл) додавали ціанамід (336 мг, 8,0 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 1 години. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою (3 мл), екстрагували за допомогою ДХМ (10 мл). Додавали 2H розчин NaOH до pH>11. Водну фазу екстрагували за допомогою Et₂O (3×10 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували. Залишок кристалізували з діетилового ефіру з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (240 мг, вихід 76 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 2,21 (с, 3H) 2,39-2,45 (м, 4H) 3,05-3,11 (м, 4H) 6,40 (ушир.с, 1H) 6,45 (дд, J=8,90, 3,05 Гц, 1H) 6,99 (дд, J=8,96, 1,16 Гц, 1H).

Приклад 36

Етил 1-(2-гідроксіетил)-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксилат (A51B5C2Z)

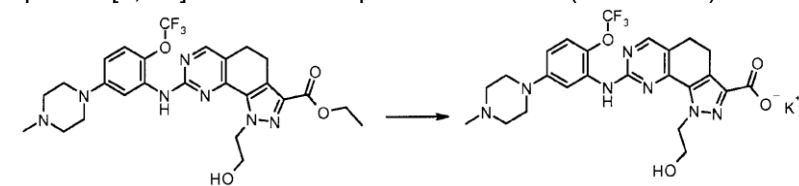


До розчину 2,66 г (8,34 ммоль) етил 6-[(диметиламіно)метилен]-7-оксо-1-(2-гідроксіетил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-3-карбоксилату в 15 мл ДМФА додавали 2,64 г (8,34 ммоль) N-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніл]-гуанідину. Суміш перемішували протягом 4 годин при 110 °C. Після охолодження суміш вливали у воду (100 мл) і перемішували протягом 30 хвилин. Осад фільтрували, промивали водою і сушили з одержанням 2,86 г зазначеної в заголовку сполуки (61 %).

¹H ЯМР (401 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 1,31 (т, J=7,07 Гц, 3H) 2,23 (с, 3H) 2,43-2,48 (м, 4H) 2,83 (т, J=7,68 Гц, 2H) 2,94-3,00 (м, 2H) 3,12-3,18 (м, 4H) 3,55-3,64 (м, 2H) 4,29 (кв., J=7,15 Гц, 2H) 4,59 (т, J=5,67 Гц, 1H) 4,65 (т, J=5,37 Гц, 2H) 6,80 (дд, J=9,15, 3,05 Гц, 1H) 7,21 (с, 1H) 7,21-7,24 (м, 1H) 8,36 (с, 1H) 8,90 (с, 1H).

Приклад 37

1-(2-Гідроксіетил)-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксилат калію (A51B5C3Z)



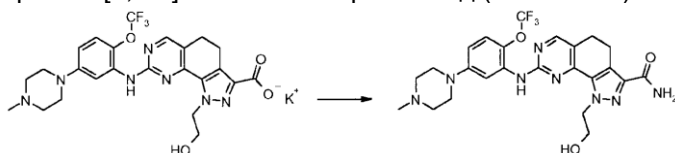
Етил 1-(2-гідроксіетил)-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксилат (1,7 г, 3,03 ммоль) суспендували в 96 % етанолі (50 мл) і обробляли за допомогою 1,5M розчину гідроксиду калію в етанолі (8 мл, 12

ммоль) при кімнатній температурі протягом ночі. Осад збирали фільтруванням з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (1,54 г, вихід 89 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 2,22 (с, 3H) 2,42-2,48 (м, 4H) 2,72 (т, J=7,74 Гц, 2H) 2,93 (т, J=7,62 Гц, 2H) 3,12-3,17 (м, 4H) 3,57-3,63 (м, 2H) 4,53-4,59 (м, 3H) 6,76 (дд, J=9,15, 3,05 Гц, 1H) 7,20 (дд, J=9,02, 1,34 Гц, 1H) 7,32 (д, J=2,93 Гц, 1H) 8,26 (с, 1H) 8,65 (с, 1H).

Приклад 38

1-(2-Гідроксіетил)-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A51B5C1Z)

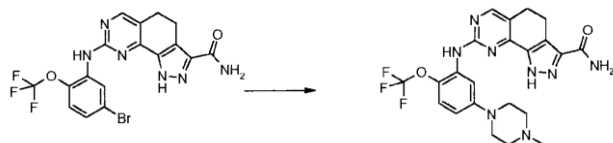


Суспензію 1-(2-гідроксіетил)-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилату калію (1,54 г, 2,69 ммоль) у безводному DMA (40 мл) обробляли гідрохлоридом N-етил-N',N'-діізопропілкарбодііміду (EDCI) (1,03 г, 5,38 ммоль) і 1H-1,2,3-бензотриазол-1-атом амонію (0,819 г, 5,38 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою й осад, що утворився, збирали за допомогою фільтрації з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (1,32 г, вихід 88 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 2,24 (с, 3H) 2,46 (ушир.с, 4H) 2,80 (т, J=7,62 Гц, 2H) 2,98 (т, J=7,62 Гц, 2H) 3,15 (ушир.с, 4H) 3,64 (кв., J=5,49 Гц, 2H) 4,59 (т, J=5,79 Гц, 1H) 4,63 (т, J=5,37 Гц, 2H) 6,79 (дд, J=8,96, 2,99 Гц, 1H) 7,19-7,24 (м, 1H) 7,24 (ушир.с, 1H) 7,25 (д, J=2,93 Гц, 1H) 7,43 (с, 1H) 8,34 (с, 1H) 8,85 (с, 1H).

Приклад 39

8-[5-(4-Метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A51B8C 1Z)

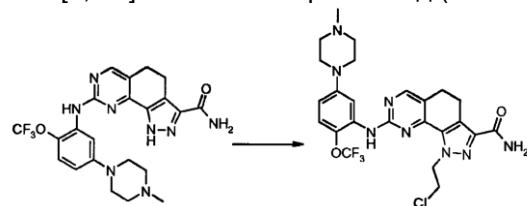


Трис(добензиліденацетон)дипаладій, Pd₂(dba)₃, (2,3 г, 2,5 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N, N-диметиламіно)-біфеніл (950 мг, 2,4 ммоль), 8-[5-бром-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (14,8 г, 31,54 ммоль) у ТГФ (160 мл) завантажували в круглодонну колбу після її продування аргонном. З колби відкачували газ і знову заповнювали аргонном. Додавали розчин LiN(TMS)₂ (1M у ТГФ, 630 мл) і N-метилпіперазин (69 мл, 50,64 ммоль), і реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 1 години. Потім реакційній суміші давали охудитися до кімнатної температури і фільтрували через шар целіту. Органічну фазу концентрували. Неочищену тверду речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: ДХМ/MeOH 95/5) з одержанням 9,2 г (вихід 60 %) зазначеної в заголовку сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 2,22 (с, 3H) 2,45-2,48 (м, 4H) 2,84 (т, J=7,62 Гц, 2H) 3,00 (т, J=7,50 Гц, 2H) 3,16-3,20 (м, 4H) 6,71 (ушир.с, 1H) 7,19 (дд, J=9,02, 1,34 Гц, 1H) 7,32 (ушир.с, 1H) 7,55 (ушир.с, 1H) 8,34 (ушир.с, 1H) 13,88 (с, 1H).

Приклад 40

1-(2-Хлоретил)-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A51B9C1Z)



Суспензію 8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксаміду (488 мг, 1,0 ммоль) і Cs₂CO₃ (490 мг, 1,5 ммоль) суспендували в ДМФА (1 мл) і обробляли 1-бром-2-хлоретаном (0,1 мл, 1,2 ммоль) при кімнатній температурі. Через 2 години реакційну суміш вливали у воду і фільтрували,

промивали водою і сушили з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (529 мг, вихід 96 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 2,22 (с, 3H) 2,42-2,48 (м, 4H) 2,81 (т, J=7,68 Гц, 2H) 2,99 (т, J=7,80 Гц, 2H) 3,12-3,18 (м, 4H) 3,84 (т, J=5,91 Гц, 2H) 4,87 (т, J=5,91 Гц, 2H) 6,81 (дд, J=9,08, 2,99 Гц, 1H) 7,19 (д, J=2,93 Гц, 1H) 7,21-7,26 (м, 1H) 7,29-7,33 (м, 1H) 7,46 (с, 1H) 8,36 (с, 1H) 8,92 (с, 1H).

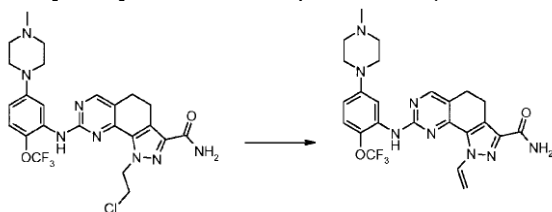
Здійснюючи обробку відповідно до описаної вище процедури, одержували наступні сполуки:

Таблиця XX

Код	Дані ЯМР
A51B14C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 1,65-1,74 (м, 2H) 1,92 (т, J=6,95 Гц, 2H) 1,99 (с, 6H) 2,22 (с, 3H) 2,42-2,46 (м, 4H) 2,77-2,84 (м, 2H) 2,94-3,01 (м, 2H) 3,12-3,18 (м, 4H) 4,54 (т, J=7,26 Гц, 2H) 6,80 (дд, J=9,08, 2,99 Гц, 1H) 7,20-7,23 (м, 2H) 7,24 (ушир.с, 1H) 7,40 (с, 1H) 8,36 (с, 1H) 8,85 (с, 1H)
A51B15C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,23 (с, 3H) 2,43-2,47 (м, 4H) 2,77-2,83 (м, 2H) 2,95-3,01 (м, 2H) 3,06 (с, 3H) 3,13-3,17 (м, 4H) 3,54 (т, J=5,43 Гц, 2H) 4,72 (т, J=5,43 Гц, 2H) 6,81 (дд, J=9,02, 2,93 Гц, 1H) 7,20 (д, J=3,29 Гц, 1H) 7,23 (д, J=1,10 Гц, 1H) 7,26 (ушир.с, 1H) 7,40 (с, 1H) 8,35 (с, 1H) 8,91 (с, 1H)
A49B11C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,78-2,85 (м, 2H) 2,96-3,03 (м, 2H) 3,67 (с, 3H) 5,80 (с, 2H) 6,70-6,75 (м, 2H) 6,99-7,06 (м, 2H) 7,30 (с, 1H) 7,36 (с, 2H) 7,48 (с, 1H) 8,14 (с, 1H) 8,41 (с, 1H) 9,33 (с, 1H)
A45B5C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,79 (м, 2H) 2,98 (м, 2H) 3,64 (м, 1H) 3,80 (м, 1H) 4,74 (м, 1H) 4,90 (м, 1H) 7,22 (м, 1H) 7,25 (ушир.с, 1H) 7,39 (м, 2H) 7,42 (ушир.с, 1H) 7,87 (м, 1H) 8,38 (с, 1H) 9,03 (с, 1H)
A51B5C1Z	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч.: 2,24 (с, 3H) 2,46 (ушир.с, 4H) 2,80 (т, J=7,62 Гц, 2H) 2,98 (т, J=7,62 Гц, 2H) 3,15 (ушир.с, 4H) 3,64 (кв., J=5,49 Гц, 2H) 4,59 (т, J=5,79 Гц, 1H) 4,63 (т, J=5,37 Гц, 2H) 6,79 (дд, J=8,96, 2,99 Гц, 1H) 7,19-7,24 (м, 1H) 7,24 (ушир.с, 1H) 7,25 (д, J=2,93 Гц, 1H) 7,43 (с, 1H) 8,34 (с, 1H) 8,85 (с, 1H)

10 Приклад 41

8-[5-(4-Метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-1-вініл-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід (A51B10C1Z)

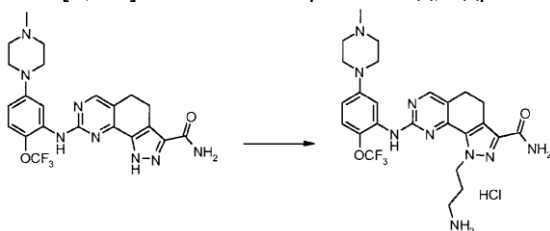


Суміш 1-(2-хлоретил)-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксаміду (350 мг, 0,63 ммоль) і DBU (3,5 мл) нагрівали до 80 °C протягом 1 години. Після охолодження реакційну суміш вливали у воду і фільтрували. Неочищену тверду речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: ДХМ/MeOH 95/5) з одержанням 234 мг (вихід 71 %) зазначеної в заголовку сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч.: 2,22 (с, 3H) 2,39-2,47 (м, 4H) 2,83 (т, J=7,80 Гц, 2H) 3,01 (т, J=7,74 Гц, 2H) 3,12-3,20 (м, 4H) 4,90 (д, J=8,7 Гц, 1H) 5,89 (д, J=15,4 Гц, 1H) 6,81 (дд, J=9,15, 2,93 Гц, 1H) 7,18-7,32 (м, 2H) 7,43 (с, 1H) 7,66 (с, 1H) 8,33 (дд, J=15,4, 8,7 Гц, 1H) 8,39 (с, 1H) 9,05 (с, 1H).

Приклад 42

1-(3-Амінопропіл)-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксамід, гідрохлоридна сіль (A51B13C1Z)



Суспензію 8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксаміду (100 мг, 0,2 ммоль) і Cs_2CO_3 (97,5 мг, 0,3 ммоль) суспендували в ДМФА (0,5 мл) і обробляли трет-бутиловим ефіром (3-бромпропіл)-карбамінової кислоти (71 мг, 0,3 ммоль) при кімнатній температурі. Через 2 години реакційну суміш вливали у воду і фільтрували, промивали водою і сушили. Залишок суспендували в діоксані (1 мл) і обробляли 4н розчином HCl у діоксані (0,1 мл) протягом 1 години. Осад фільтрували і сушили з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (52 мг, вихід 45 %) у вигляді білої твердої речовини.

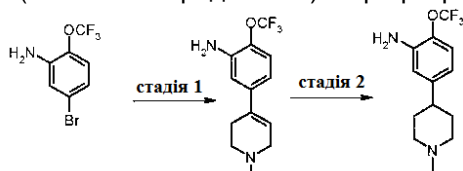
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч.: 1,89-2,01 (м, 2H) 2,63-2,72 (м, 2H) 2,79-2,86 (м, 2H) 2,84 (д, $J=4,63$ Гц, 3H) 2,96-3,04 (м, 2H) 3,07-3,24 (м, 4H) 3,38-3,42 (м, 2H) 3,84 (д, $J=11,83$ Гц, 2H) 4,71 (т, $J=6,46$ Гц, 2H) 6,89 (дд, $J=9,21$, 2,99 Гц, 1H) 7,30 (дд, $J=8,96$, 1,16 Гц, 1H) 7,33-7,37 (м, 2H) 7,46 (ушир.с, 1H) 7,92 (ушир.с, 3H) 8,38 (с, 1H) 9,09 (с, 1H) 10,76 (ушир.с, 1H).

Здійснюючи обробку відповідно до описаної вище процедури, одержували наступну сполуку: 1-(3-аміноетил)-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксамід, гідрохлоридна сіль (A51B12C1Z)

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч.: 2,80-2,84 (м, 2H) 2,86 (д, $J=4,76$ Гц, 3H) 2,97-3,03 (м, 2H) 3,06-3,28 (м, 4H) 3,81 (д, $J=0,61$ Гц, 2H) 4,90-4,96 (м, 2H) 6,87 (дд, $J=9,08$, 2,99 Гц, 2H) 7,28-7,33 (м, 2H) 7,38 (ушир.с, 2H) 7,41 (д, $J=2,68$ Гц, 1H) 7,75 (ушир.с, 1H) 8,19 (ушир.с, 3H) 8,38 (с, 1H) 9,17 (с, 1H).

Приклад 43

5-(1-Метилпіперидин-4-іл)-2-трифторметоксифеніламін



Стадія 1. 5-(1-Метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-2-трифторметоксифеніламін

5-Бром-2-трифторметоксифеніламін (0,43 г, 1,68 ммоль), карбонат цезію (1,65 г, 5,06 ммоль), комплекс дихлориду 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) з дихлорметаном (1:1) (0,08 г, 0,1 ммоль) у безводному ДМФА (20 мл) завантажували в круглодонну колбу після її продування аргонем. З колби відкачували газ і знову заповнювали аргонем. До суспензії додавали розчин 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborolan-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину (0,45 г, 2,01 ммоль) у безводному ДМФА (10 мл), і реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 3 годин. Потім реакційній суміші давали охолодитися до кімнатної температури, розбавляли водою (100 мл) і екстрагували за допомогою ДХМ (2×50 мл) і об'єднані органічні фази екстрагували 1н розчином HCl (50 мл). Водний шар підлугували додаванням бікарбонату натрію й екстрагували за допомогою EtOAc (2×50 мл). Об'єднані органічні фази сушили над безводним Na_2SO_4 , розчинник видаляли при зниженому тиску і неочищену тверду речовину очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: ДХМ/MeOH 90/10) з одержанням проміжної сполуки у вигляді ясно-коричневої твердої речовини (0,3 г, вихід 65 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч.: 2,29 (с, 3H) 2,38-2,44 (м, 2H) 2,58 (т, $J=5,55$ Гц, 2H) 3,02 (д, $J=2,32$ Гц, 2H) 5,29 (с, 2H) 6,03 (т, $J=3,48$ Гц, 1H) 6,64 (дд, $J=8,54$, 2,19 Гц, 1H) 6,86 (д, $J=2,32$ Гц, 1H) 7,03 (дд, $J=8,54$, 1,34 Гц, 1H).

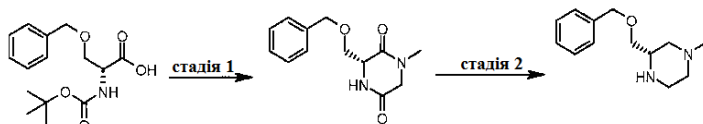
Стадія 2. 5-(1-Метилпіперидин-4-іл)-2-трифторметоксифеніламін

Суспензію 5-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-2-трифторметоксифеніламіну (0,3 г, 1,10 ммоль), каталізатора 10 % Pd/C (100 мг) у EtOH (20 мл) гідрували при 40 ф/кв.дюйм (2,812 kg/cm^2) протягом 6 годин в апараті Парра. Суміш фільтрували через шар целіту, розчинник видаляли у вакуумі і неочищений залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: ДХМ/MeOH/ NH_3 95/05/005) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді ясно-коричневої твердої речовини (0,17 г, вихід 56 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч.: 1,56 (кв.д, $J=12,32$, 3,54 Гц, 2H) 1,68 (д, $J=11,80$ Гц, 2H) 1,93 (т, $J=11,20$ Гц, 2H) 2,18 (с, 3H) 2,30 (тт, $J=12,00$, 3,66 Гц, 1H) 2,84 (д, $J=11,34$ Гц, 2H) 5,22 (с, 2H) 6,43 (дд, $J=8,41$, 2,07 Гц, 1H) 6,67 (д, $J=2,19$ Гц, 1H) 6,98 (дкв., $J=8,37$, 1,50 Гц, 1H).

Приклад 44

5-((R)-2-бензилоксиметил-4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламін



Стадія 1. (R)-3-бензилоксиметил-1-метилпіперазин-2,5-діон

До розчину гідрохлориду метилового ефіру саркозину (2,8 г, 18,6 ммоль) у безводному ДМФА (43 мл) додавали DIPEA (3 мл, 16,9 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Потім додавали ТГФ (160 мл), EDDQ гідрохлорид (3,2 г, 16,9 ммоль) і BOC-D-серин (5,0 г, 16,9 ммоль) і реакційну суміш перемішували при зазначеній температурі протягом 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок розчиняли в AcOEt. Розчин промивали водою, 1н розчином HCl і насиченим розчином NaHCO₃ і органічну фазу сушили над безводним Na₂SO₄. Концентрування розчину давало 5 г (вихід 75 %) безбарвного масла, яке розбавляли в ДХМ (325 мл). Додавали ТФОК (325 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок розчиняли в MeOH (400 мл). Додавали TEA (21,5 мл, 149 ммоль) і розчин кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері N₂ протягом 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок розчиняли в ДХМ. Розчин промивали два рази водою й органічною фазою сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник видаляли при зниженому тиску і неочищену речовину розбавляли за допомогою Et₂O і декантували з одержанням кінцевої сполуки (1,93 г, вихід 63 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч.: 2,83 (с, 3H) 3,56 (дд, J=9,63, 2,80 Гц, 1H) 3,77-3,83 (м, 2H) 3,87-3,92 (м, 1H) 3,95 (кв., J=2,68 Гц, 1H) 4,45-4,53 (м, 2H) 7,25-7,31 (м, 3H) 7,33-7,38 (м, 2H) 8,23 (ушир.с, 1H).

Здійснюючи обробку відповідно до описаної вище процедури, але використовуючи BOC-1-серин, одержували наступну сполуку:

(S)-3-бензилоксиметил-1-метилпіперазин-2,5-діон.

Стадія 2. (S)-3-бензилоксиметил-1-метилпіперазин

До розчину (R)-3-бензилоксиметил-1-метилпіперазин-2,5-діону (1,93 г, 7,78 ммоль) у ТГФ (30 мл) додавали по краплях розчин 1M LiAlH₄ у ТГФ (15 мл, 15,5 ммоль) протягом 30 хвилин і розчин нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником в атмосфері N₂ протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C і розбавляли водою (100 мл). Потім додавали 4 мл 15 % водного розчину NaOH. Через 1 годину додавали 100 мл води і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Білий осад відфільтровували і промивали за допомогою ДХМ. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок розбавляли за допомогою Et₂O і декантували. Неочищену речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії (ДХМ/MeOH/7н розчин NH₃ у метанолі, 90:9:1) з одержанням бажаної сполуки (1,43 г, вихід 83,5 %) у вигляді жовтого масла.

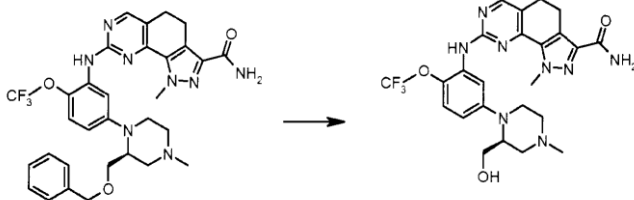
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч.: 1,61 (т, J=10,12 Гц, 1H) 1,85 (тд, J=10,82, 3,23 Гц, 1H) 2,13 (с, 3H) 2,57-2,67 (м, 4H) 2,83-2,89 (м, 1H) 3,29-3,34 (м, 2H) 4,47 (с, 2H) 7,23-7,40 (м, 5H).

Здійснюючи обробку відповідно до описаної вище процедури, одержували наступну сполуку:

(R)-3-бензилоксиметил-1-метилпіперазин.

Приклад 45

8-[5-((S)-2-гідроксиметил-4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксамід (A117B1C1Z)



До розчину 8-[5-((S)-2-бензилоксиметил-4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксаміду (53 мг, 0,08 ммоль) у ДХМ (1,7 мл) в атмосфері N₂ при -78 °C додавали по краплях 1M BCl₃ у ДХМ (0,17 мл). Після завершення додавання розчин перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин і при кімнатній температурі протягом ночі. Потім додавали 2 мл MeOH. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок розбавляли за допомогою Et₂O і декантували з одержанням бажаної сполуки з кількісним виходом (46 мг) у вигляді коричневої твердої речовини.

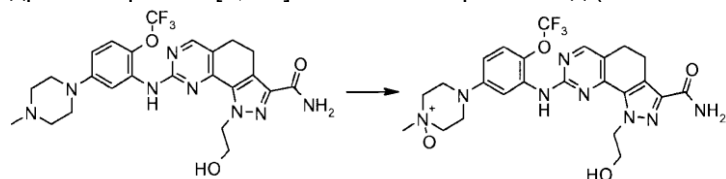
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч.: 2,79-2,84 (м, 2H) 2,87 (с, 3H) 2,95-3,02 (м, 2H) 4,17 (с, 3H) 6,82 (дд, J=9,15, 2,93 Гц, 1H) 7,25-7,29 (м, 1H) 7,32 (д, J=3,05 Гц, 1H) 8,36 (с, 1H) 9,00 (с, 1H).

Здійснюючи обробку відповідно до описаної вище процедури, одержували наступну сполуку:

8-[5-((R)-2-гідроксиметил-4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксамід (A115B1C1Z).

Приклад 46

5 1-(2-Гідроксіетил)-8-[2-трифторметокси-5-(4-метил-4-оксипіперазин-1-іл)-феніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксамід (A102B5C1Z)



10 До розчину 400 мг (0,751 ммоль) 1-(2-гідроксіетил)-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-h]хіназолін-3-карбоксаміду додавали 17,4 мг (1,1 ммоль) 3-хлорбензолкарбопероксикислоти і суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 45 хвилин додавали водний розчин NaHCO₃ і органічну фазу видаляли. Водний розчин фільтрували через фільтр зі спеченого скла, тверду речовину промивали водою (20 мл) і потім очищали флеш-хроматографією (елюент ДХМ/MeOH/NH₃ 80/20/02) з одержанням 170 мг (вихід 41 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-коричневої твердої речовини.

15 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч.: 2,79 (т, J=7,68 Гц, 2H) 2,97 (т, J=7,68 Гц, 2H) 3,34 (т, J=11,50 Гц, 2H) 3,50 (с, 3H) 3,65 (т, J=5,42 Гц, 2H) 3,69 (т, J=11,70 Гц, 2H) 3,71-3,75 (м, 2H) 3,77 (т, J=10,30 Гц, 2H) 4,63 (т, J=5,42 Гц, 2H) 6,88 (дд, J=9,08, 2,99 Гц, 1H) 7,24 (ушир.с, 1H) 7,28 (дкв., J=9,02, 1,10 Гц, 1H) 7,36 (д, J=2,93 Гц, 1H) 7,39 (м, 1H) 8,34 (с, 1H) 8,95 (с, 1H).

СПИСОК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Nerviano Medical Sciences S.r.l.

<120> ЗАМІЩЕНІ ПІРАЗОЛОХІНАЗОЛІНОВІ ПОХІДНІ, СПОСІБ ЇХ
ОДЕРЖАННЯ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ІНГІБІТОРІВ КІНАЗИ

<130> NMS-021+1 PCT

<150> EP07118039

<151> 2007-10-08

<150> EP06126902

<151> 2006-12-21

<160> 2

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 82

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Прямий праймер

<400> 1

ggggacaagt ttgtacaaaa aagcaggcctt attcgaaaac ctgtatttttc agggccctag 60

tgctgcagtg actgcaggga ag 82

<210> 2

<211> 60

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

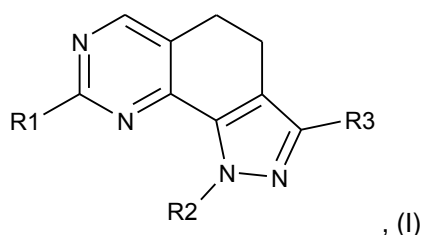
<223> Зворотний праймер

<400> 2

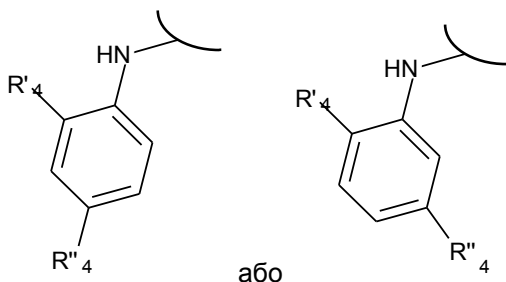
ggggaccact ttgtacaaga aagctgggtt tcactattta ttgaggactg tgagggggcctt 60

ФОРМУЛА ВИХОДУ

5 1. Сполука формули (I):



де
R1 має формулу:



де R'_4 і R''_4 незалежно вибрані з групи, що включає галоген, нітро, ціано, C_1 - C_6 -алкіл, поліфторований алкіл, поліфторований алкокси, алкеніл, алкініл, гідроксіалкіл, арил, арилалкіл, гетероцикліл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, гідрокси, алкокси, арилокси, гетероциклілокси, метилендіокси, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, циклоалкенілокси, гетероциклілкарбонілокси, алкіліденаміноокси, карбокси, алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, циклоалкілоксикарбоніл, гетероциклілоксикарбоніл, аміно, уреїдо, алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, діариламіно, гетероцикліламіно, форміламіно, алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероциклілкарбоніламіно, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, ариламінокарбоніл, гетероцикліламінокарбоніл, алкоксикарбоніламіно, гідроксіамінокарбоніл, алкоксіміно, алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно, гетероциклілсульфоніламіно, форміл, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, циклоалкілкарбоніл, гетероциклілкарбоніл, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, аміноссульфоніл, алкіламіноссульфоніл, діалкіламіноссульфоніл, ариламіноссульфоніл, гетероцикліламіноссульфоніл, арилтіо, алкілтіо, фосфонат і алкілфосфонат; і

R_2 являє собою водень або необов'язково заміщену групу, вибрану з C_1 - C_6 -алкілу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, C_2 - C_6 -алкенілу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, C_2 - C_6 -алкінілу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, C_3 - C_6 -циклоалкілу і гетероциклілу;

R_3 являє собою $CO-OR'$ або $CO-NR''R''$, де R' і R'' являють собою, кожен незалежно, водень або необов'язково заміщену групу, вибрану з C_1 - C_6 -алкілу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, C_3 - C_6 -циклоалкілу і гетероциклілу, або R' і R'' узяті разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть утворювати необов'язково заміщену гетероциклільну групу, яка необов'язково містить один додатковий гетероатом, вибраний з N, O або S і її оптичні ізомери, таутомери, гідрати, сольвати, N-оксиди і фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполука формули (I) за п. 1, де:

R_3 являє собою $CO-OH$ або $CO-NR''R''$, де R' і R'' мають значення, визначені в п. 1.

3. Сполука формули (I) за п. 1 або 2, де R_2 являє собою необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл або C_2 - C_6 -алкеніл з лінійним або розгалуженим ланцюгом.

4. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-3, де:

R_3 являє собою $CO-NR''R''$, де R' і R'' мають значення, визначені в п. 1.

5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, яка вибрана з групи, що складається з:

8-[2-ацетил-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3- h]хіназолін-3-карбоксаміду (A39B1C1Z);

8-[2-ацетил-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-1-(2-фторетил)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3- h]хіназолін-3-карбоксаміду (A39B2C1Z);

1-метил-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3- h]хіназолін-3-карбоксаміду (A51B1C1Z);

етил-1-метил-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3- h]хіназолін-3-карбоксилату (A51B1C2Z);

1-метил-8-[2-метокси-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3- h]хіназолін-3-карбоксаміду (A85B1C1Z);

8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-1-(2-фторетил)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3- h]хіназолін-3-карбоксаміду (A51B2C1Z);

1-метил-8-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3- h]хіназолін-3-карбоксаміду (A48B1C1Z);

1-метил-8-(2-трифторметокси-5-піперазин-1-ілфеніламіно)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3- h]хіназолін-3-карбоксаміду (A97B1C1Z);

1-метил-8-[2-метил-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3- h]хіназолін-3-карбоксаміду (A98B1C1Z);

1-метил-8-[5-(4-піролідін-1-іл)піперидин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-1H-піразоло[4,3- h]хіназолін-3-карбоксаміду (A99B1C1Z);

метиламід-1-метил-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбонової кислоти (A51B1C4Z);

метиламід-1-метил-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-метоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбонової кислоти (A85B1C4Z);

5 1-метил-8-[2-метил-5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)-феніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксаміду (A87B1C1Z);

1-метил-8-[2-метил-4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)-феніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксаміду (A86B1C1Z);

10 1-метил-8-[2-трифторметокси-5-[(1-метилпіперидин-4-карбоніл)-аміно]-феніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксаміду (A82B1C1Z);

8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилату калію (A51B1C3Z);

1-етил-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксаміду (A51B7C1Z);

15 (2,2,2-трифторетил)-амід-1-метил-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбонової кислоти (A51B1C7Z);

1-(2-гідроксіетил)-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксаміду (A51B5C1Z);

20 8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-1-вініл-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксаміду (A51B10C1Z);

1-(2-хлоретил)-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксаміду (A51B9C1Z);

8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксаміду (A51B8C1Z);

25 1-(2-гідроксіетил)-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилату калію (A51B5C3Z);

етил-1-(2-гідроксіетил)-8-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксилату (A51B5C2Z);

30 1-метил-8-[5-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксаміду (A113B1C1Z);

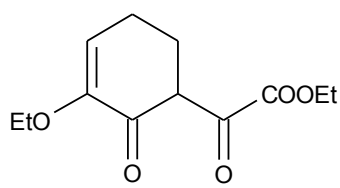
1-метил-8-[5-(1-метилпіперидин-4-іл)-2-трифторметоксифеніламіно]-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксаміду (A114B1C1Z);

8-(5-бром-2-трифторметоксифеніламіно)-1-метил-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксаміду (A49B1C1Z) і

35 8-(5-бром-2-трифторметоксифеніламіно)-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*h*]хіназолін-3-карбоксаміду (A49B8C1Z).

6. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1, який складається з:

стадія 1) взаємодія сполуки формули (II):

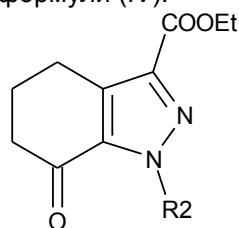


(II)

40 з гідразиновим похідним формули (III):

R²-NHNH₂, (III)

де R² має значення, визначене в п. 1, у присутності оцтової кислоти з одержанням сполуки формули (IV):



, (IV)

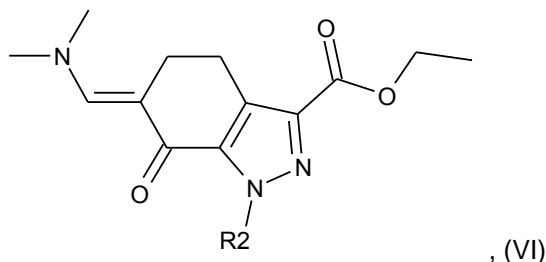
45 де R² має значення, визначене вище;

необов'язково, алкілювання сполуки формули (IV), де R² являє собою водень, за допомогою сполук формули (V):

R²-Y, (V)

де Y являє собою придатну відщеплювану групу, таку як мезил, тозил, галоген, і R2 має значення, визначене вище, але відмінне від водню, з одержанням сполуки формули (IV), де R2 має значення, визначене вище, але відмінне від водню;

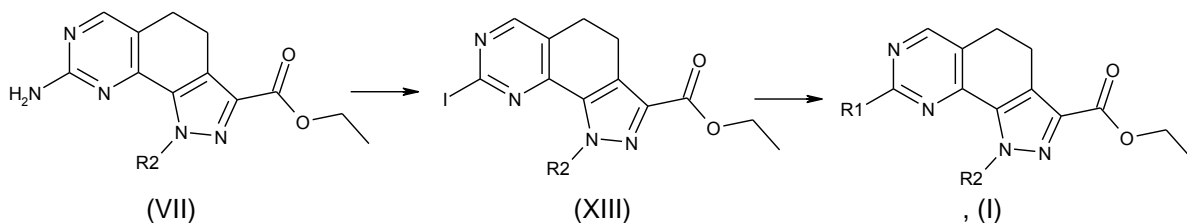
стадія 2) взаємодія сполуки формули (IV) з диметилформахід-ди-трет-бутилацеталем або диметилформахід-діізопропілацеталем з одержанням сполуки формули (VI):



де R2 має значення, визначене вище; і

стадія 3) взаємодія сполуки формули (VI), відповідно до стадії (стадія 3а):

стадія 3а) з гуанідином з одержанням сполуки формули (VII), де R2 має значення, визначене вище; перетворення аміногрупи одержаної сполуки формули (VII) у йод і потім взаємодія одержаного йодопохідного формули (VIII) з ортозаміщеним ариламином формули R1-H (IX), де R1 має значення, визначене в п. 1, з одержанням сполуки формули (I):



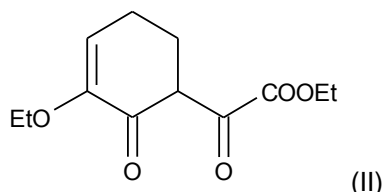
де R1 і R2 мають значення, визначені вище;

і

необов'язково, перетворення її в інші похідні формули (I) і/або в їх фармацевтично прийнятні солі.

7. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1, який складається з:

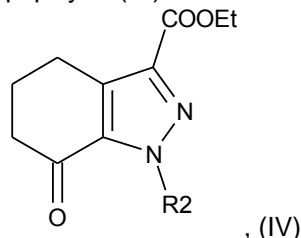
стадія 1) взаємодія сполуки формули (II):



з гідразиним похідним формули (III):

R2-NHNH2, (III)

де R2 має значення, визначене в п. 1, в присутності оцтової кислоти з одержанням сполуки формули (IV):



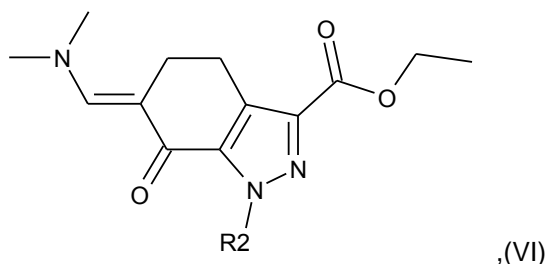
де R2 має значення, визначене вище;

необов'язково, алкілювання сполуки формули (IV), де R2 являє собою водень, за допомогою сполук формули (V):

R2-Y (V),

де Y являє собою придатну відщеплювану групу, таку як мезил, тозил, галоген, і R2 має значення, визначене вище, але відмінне від водню, з одержанням сполуки формули (IV), де R2 має значення, визначене вище, але відмінне від водню;

стадія 2) взаємодія сполуки формули (IV) з диметилформамід-ди-трет-бутилацеталем або диметилформамід-діізопропілацеталем з одержанням сполуки формули (VI):

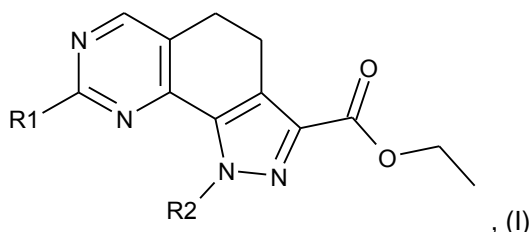


де R2 має значення, визначене вище; і

- 5 стадія 3) взаємодія сполуки формули (VI), відповідно до стадії (стадія 3b): стадія 3b) з гуанідиновим похідним формули (X):

R1-C(=NH)NH₂, (X)

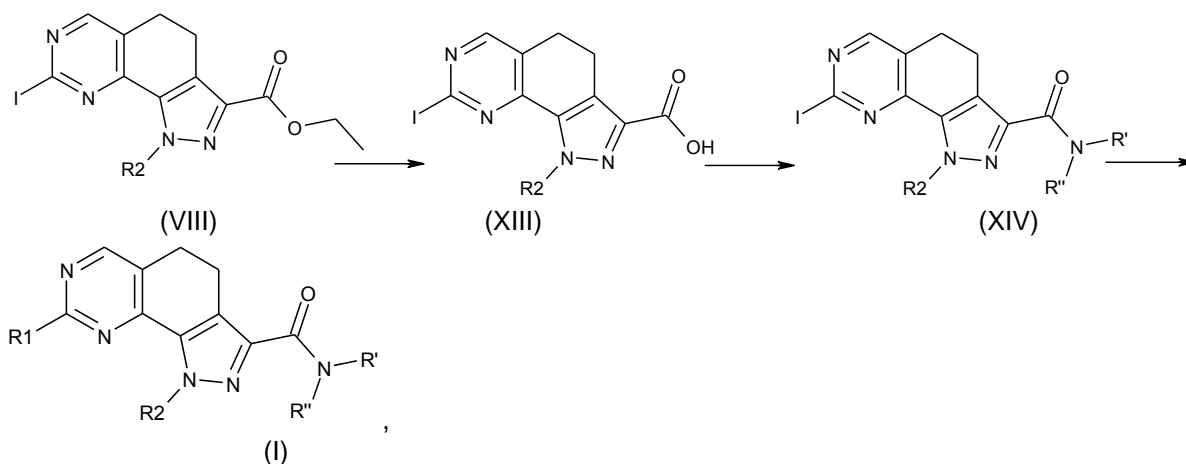
де R1 має значення, визначене вище, з одержанням сполуки формули (I)



- 10 де R1 і R2 мають значення, визначені вище, і необов'язково, перетворення її в інші похідні формули (I) і/або в їх фармацевтично прийнятні солі.

8. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 6, який відрізняється тим, що сполуку формули (I) одержують згідно зі способом, який включає:

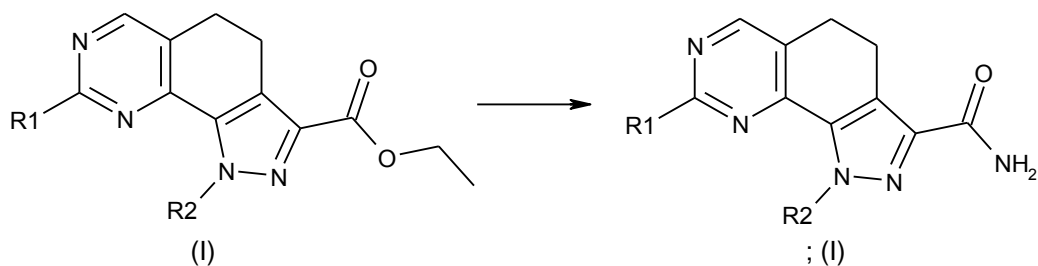
- 15 стадія 4) перетворення етоксикарбонільної групи сполуки формули (VIII), визначеної в п. 6, у сполуку формули (XIII) або відповідну сіль за допомогою кислотного або лужного гідролізу; перетворення одержаної сполуки формули (XIII) або відповідної солі в сполуку формули (XIV) за допомогою реакції в лужних умовах і в присутності придатного агента конденсації з аміном формули R'R''-NH (XI), де R' і R'' мають значення, визначені в п. 1; взаємодія сполуки формули (XIV) з ортозаміщеним ариламином формули R1-H (IX), де R1 має значення, визначене в п. 1, з одержанням сполуки формули (I):



- 25 де R1, R2, R' і R'' мають значення, визначені вище, і, необов'язково, її перетворення в інші похідні формули (I) і/або в їх фармацевтично прийнятні солі.

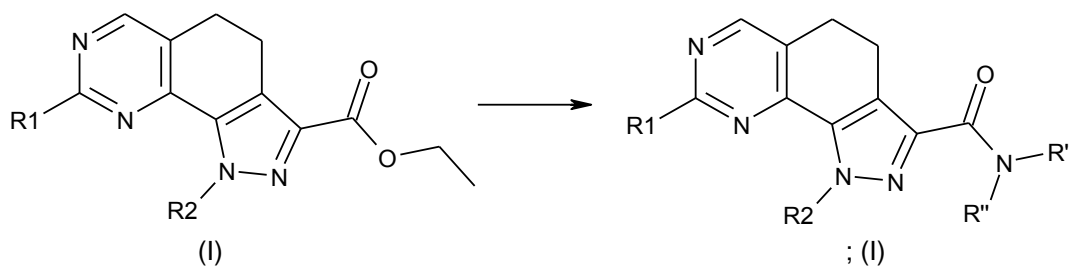
9. Спосіб одержання сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 6-8, який **відрізняється** тим, що необов'язкове перетворення сполуки формули (I) в інші сполуки формули (I) здійснюють за допомогою однієї або декількох з наступних реакцій:

- 30 а) перетворення сполуки формули (I), де R3 являє собою етоксикарбоніл, у сполуку формули (I), де R3 являє собою амінокарбоніл, шляхом обробки гідроксидом амонію:



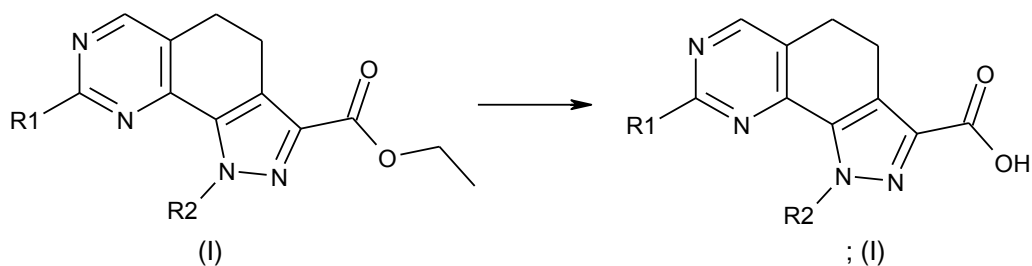
b) перетворення сполуки формули (I), де R3 являє собою етоксикарбоніл, у сполуку формули (I), де R3 являє собою групу CO-NR'R'', шляхом обробки аміном формули R'R''-NH (XI), де R' і R'' мають значення, визначені в п. 1:

5



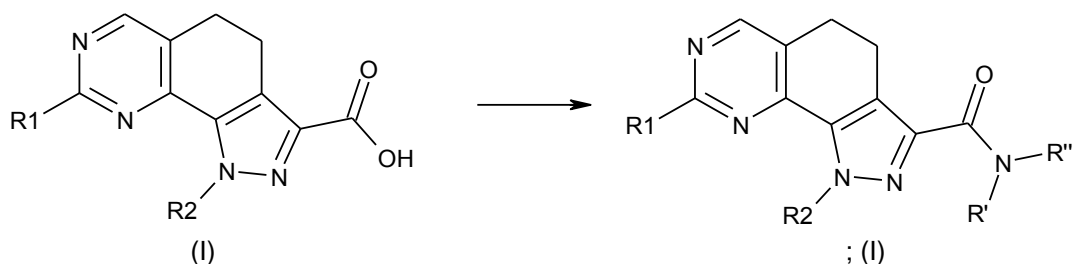
с) перетворення сполуки формули (I), де R3 являє собою етоксикарбоніл, у сполуку формули (I), де R3 являє собою групу CO-OH, або відповідну сіль за допомогою кислотного або лужного гідролізу:

10



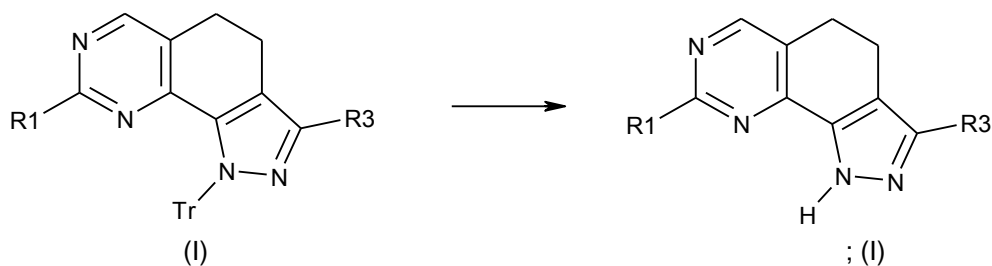
d) перетворення сполуки формули (I), де R3 являє собою CO-OH або відповідну сіль, у сполуки формули (I), де R3 являє собою групу CO-NR'R'', за допомогою реакції з аміном формули R'R''-NH (XI) у лужних умовах і в присутності придатного агента конденсації, де R' і R'' мають значення, визначені вище:

15



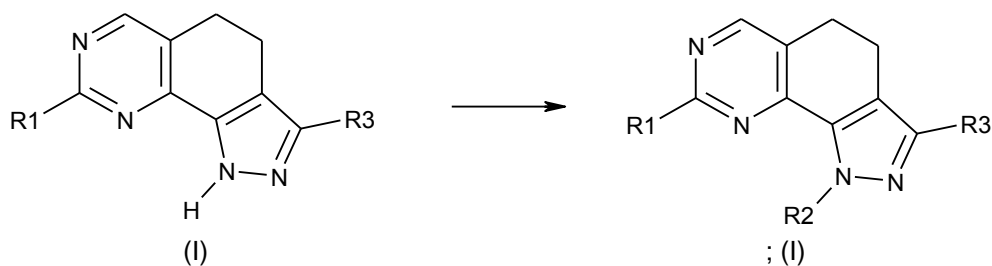
e) перетворення сполуки формули (I), де R2 являє собою тритил, у сполуку формули (I), де R2 являє собою водень, у кислотних умовах:

20



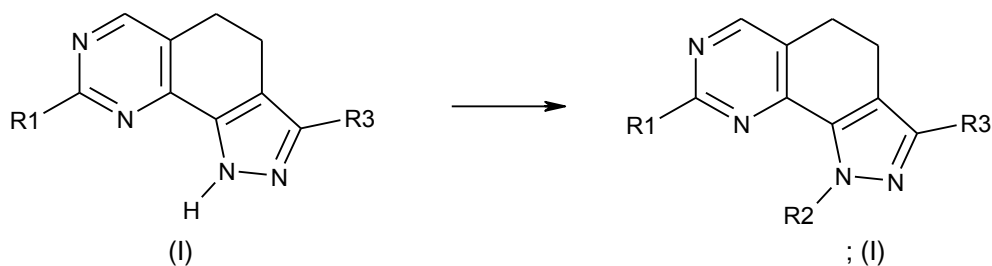
f) перетворення сполуки формули (I), де R_2 являє собою водень, у сполуку формули (I), де R_2 має значення, визначене в п. 1, але відмінне від водню, за допомогою реакції зі спиртом формули $\text{R}_2\text{-OH}$ (XII), де R_2 має значення, визначене вище, але відмінне від водню:

5



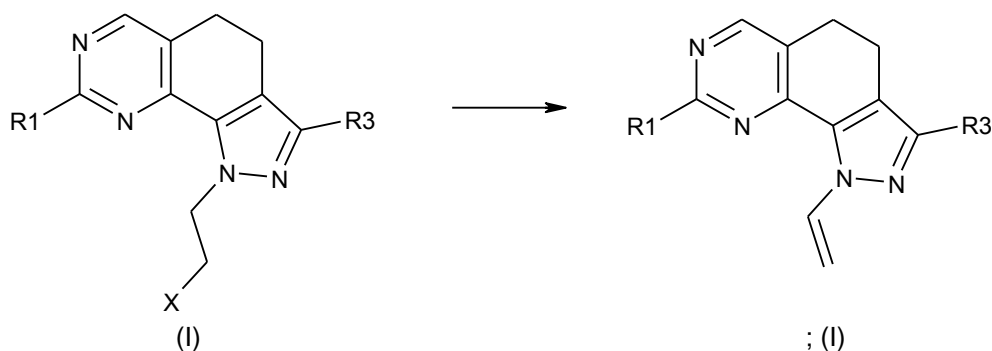
g) перетворення сполуки формули (I), де R_2 являє собою водень, у сполуку формули (I), де R_2 має значення, визначене в п. 1, але відмінне від водню, за допомогою реакції зі сполукою формули $\text{R}_2\text{-X}$ (XV), де R_2 має значення, визначене вище, але відмінне від водню, і X являє собою галоген:

10

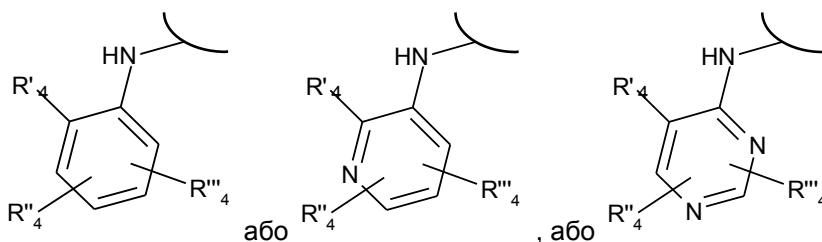


h) перетворення сполуки формули (I), де R_2 являє собою галогенетил, у сполуку формули (I), де R_2 являє собою вініл:

15

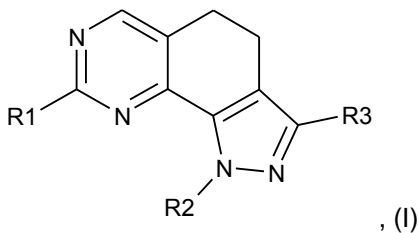


i) перетворення сполуки формули (I), де R_1 являє собою ортозаміщений ариламино формули:

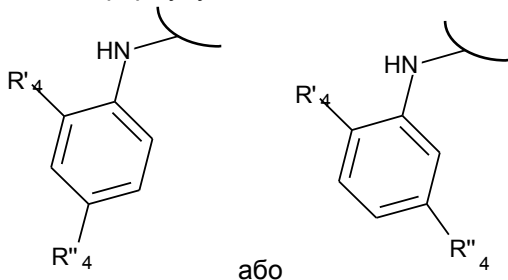


де R'_4 або R''_4 , або R'''_4 являє собою бром, у сполуку формули (I), де R'_4 або R''_4 , або R'''_4 являє собою групу $-NR'R''$, шляхом обробки аміном формули $R'R''-NH$ (XI), де R' і R'' мають значення, визначені в п. 1.

5 10. Бібліотека двох або більше сполук формули (I):



де
R1 має формулу:



10 де R'_4 і R''_4 незалежно вибрані з групи, яка включає галоген, нітро, ціано, C_1 - C_6 -алкіл, поліфторований алкіл, поліфторований алкокси, алкеніл, алкініл, гідроксіалкіл, арил, арилалкіл, гетероцикліл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, гідрокси, алкокси, арилокси, гетероциклілокси, метилендіокси, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, циклоалкенілокси, гетероциклілкарбонілокси, алкіліденаміноокси, карбокси, алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, циклоалкілоксикарбоніл, гетероциклілоксикарбоніл, аміно, уреїдо, алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, діариламіно, гетероцикліламіно, форміламіно, алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероциклілкарбоніламіно, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, ариламінокарбоніл, гетероцикліламінокарбоніл, алкоксикарбоніламіно, гідроксіамінокарбоніл, алкоксііміно, алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно, гетероциклілсульфоніламіно, форміл, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, циклоалкілкарбоніл, гетероциклілкарбоніл, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, аміносульфоніл, алкіламіносульфоніл, діалкіламіносульфоніл, ариламіносульфоніл, гетероцикліламіносульфоніл, арилтіо, алкілтіо, фосфонат і алкілфосфонат;

25 R2 являє собою водень або необов'язково заміщену групу, вибрану з C_1 - C_6 -алкілу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, C_2 - C_6 -алкенілу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, C_2 - C_6 -алкінілу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, C_3 - C_6 -циклоалкілу і гетероциклілу;

30 R3 являє собою $CO-OR'$ або $CO-NR'R''$, де R' і R'' являють собою, кожен незалежно, водень або необов'язково заміщену групу, вибрану з C_1 - C_6 -алкілу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, C_3 - C_6 -циклоалкілу і гетероциклілу, або R' і R'' узяті разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть утворювати необов'язково заміщену гетероциклільну групу, яка необов'язково містить один додатковий гетероатом, вибраний з N, O або S;

і їх оптичні ізомери, таутомери, гідрати, сольвати, N-оксиди і фармацевтично прийнятні солі.

11. Спосіб лікування захворювання, викликаного і/або пов'язаного з порушеною регуляцією активності протеїнкінази, який включає введення ссавцю, що потребує цього, ефективної кількості сполуки формули (I) за п. 1.

35 12. Фармацевтична композиція, яка включає терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі за п. 1 і щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, носій і/або розріджувач.

13. Комбінований препарат, який включає щонайменше одну сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль за п. 1, або фармацевтичну композицію за п. 12 і один або декілька хіміотерапевтичних засобів, для одночасного, окремого або послідовного застосування в протираковій терапії.
- 5 14. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1 для використання як лікарського засобу.
15. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1 для використання в способі лікування раку.
- 10 16. Застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі за п. 1 для одержання лікарського засобу, що має протиракову активність.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601