



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11)**2 642 779**<sup>(13)</sup> **C2**

(51) МПК

*C07D 239/88* (2006.01)*C07D 401/04* (2006.01)*C07D 401/10* (2006.01)*C07D 401/12* (2006.01)*C07D 403/04* (2006.01)*C07D 403/10* (2006.01)*C07D 405/04* (2006.01)*C07D 409/04* (2006.01)*C07D 409/14* (2006.01)*C07D 413/14* (2006.01)*C07D 417/04* (2006.01)*C07D 417/10* (2006.01)*C07D 471/04* (2006.01)*A61K 31/517* (2006.01)*A61P 25/00* (2006.01)**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(52) СПК

*C07D 239/88* (2006.01); *C07D 401/04* (2006.01); *C07D 401/10* (2006.01); *C07D 401/12* (2006.01); *C07D 403/04* (2006.01); *C07D 403/10* (2006.01); *C07D 405/04* (2006.01); *C07D 409/04* (2006.01); *C07D 409/14* (2006.01); *C07D 413/14* (2006.01); *C07D 417/04* (2006.01); *C07D 417/10* (2006.01); *C07D 471/04* (2006.01); *A61K 31/517* (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2015128025, 23.12.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
23.12.2013Дата регистрации:  
26.01.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
27.12.2012 EP 12199491.7

(43) Дата публикации заявки: 31.01.2017 Бюл. № 4

(45) Опубликовано: 26.01.2018 Бюл. № 3

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 27.07.2015(86) Заявка РСТ:  
EP 2013/077885 (23.12.2013)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2014/102233 (03.07.2014)Адрес для переписки:  
197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-  
ПАТЕНТ", И.И. Липатова

(72) Автор(ы):

**БИССАНЦ Катерина (FR),  
БОННАФУ Рене (FR),  
БЮТТЕЛЬМАНН Бернд (DE),  
ЯКОБ-РОЭТНЕ Роланд (DE),  
ЛЕРНЕР Кристиан (CH),  
РУДОЛЬФ Маркус (CH)**

(73) Патентообладатель(и):

**Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)**

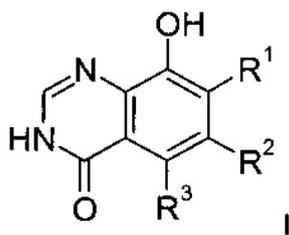
(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: **WO 2011109254 A1, 09.09.2011 &  
RU 2586974 C2, 10.06.2016. WO 2005058228  
A2, 30.06.2005 & RU 2354655 C2, 10.05.2009.  
WO 2007147217 A1, 27.12.2007. WO  
2004031161 A1, 15.04.2004. RU 2358969 C2,  
20.06.2009. DATABASE CA (online!) Georg  
Thieme Verlag, Kikelj, D., Product class 13:  
quinazolines. Science of Synthesis(English),  
2004, 16, 573-749 (см. прод.)**

**(54) ИНГИБИТОРЫ СОМТ**

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, которые обладают свойствами ингибитора фермента катехол-О-метилтрансферазы (СОМТ). Соединения могут применяться для лечения болезни Паркинсона, депрессии, когнитивного нарушения и двигательных симптомов, резистентной

депрессии, когнитивного нарушения, настроения и негативных симптомов шизофрении. В соединении формулы (I)



где  $R^1$  представляет собой водород, метил, Br, F или Cl;  $R^2$  представляет собой водород, низший алкил, Br, I,  $C_{3-6}$ -циклоалкил,  $C(O)O$ -низший алкил,  $C(O)NH$ -низший алкил, замещенный галогеном,  $C(O)$ (морфолин), или представляет собой 3,4-дигидронафтален-2-ил, возможно замещенный низшим алкилом, 1,2,3,4-тетрагидронафтален-2-ил, 2,3-дигидробензофуран-6-ил, 1-метил-2,3-дигидро-1H-индолин-5-ил, 1-метилиндолин-5-ил, тетрагидропиран-4-ил, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил, 2-изопропил-1,2,3-тетрагидроизохинолин-5-ил, 2,3-дигидродиметил[1,4]диоксин-6-ил, бензо[1,3]-диоксол-5-ил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил, возможно замещенный низшим алкилом, циклогексенил, морфолинил, 4-метилпиперазинил, нафтален-1-ил, нафтален-2-ил, или представляет собой  $(CHR)_n$ -фенил, возможно замещенный от одного до пяти заместителей  $R^4$ , где  $R^4$  представляет собой F, Cl, CN,  $CH_2-CN$ , низший алкил, гидрокси, низший алкил, замещенный гидрокси, низший алкокси,  $(CH_2)_{1,2}$ -низший алкокси, S-низший алкил,  $(CH_2)_{1,2}$ -S-низший алкил,  $-CH_2)_{1,2}-S(O)_2$ -низший алкил,  $-S(O)_2$ -низший алкил,  $-S(O)_2$ -ди-низший алкиламино,  $-S(O)_2$ -пиперидинил, низший алкил, замещенный галогеном,  $-N=N$ -фенил, ди-низший алкиламино,  $(CH_2)_{1,2}$ -ди-низший алкиламино,  $(CH_2)_2-NH$ -низший алкил,  $NHC(O)$ -низший алкил, низший алкокси, замещенный галогеном,  $CH(CH_3)C(O)O$ -низший алкил, O-фенил, O-бензил, фенил, возможно замещенный  $CF_3$ ,  $SF_5$ , бензил,  $C(O)$ -низший алкил,  $C(O)$ -фенил,  $C(O)$ -морфолинил,  $C(O)$ -4-метилпиперазинил,  $C(O)$ -диоксотiomорфолинил,  $C(O)$ -пиперидинил, возможно замещенный F,  $C(O)-NH-(CH_2)_2$ -морфолинил,  $C(O)-NR-(CH_2)_2-NR_2$ ,  $C(O)-N$ -ди-низший алкил,  $CH_2-O-(CH_2)_2$ -4-метилпиперазинил,  $CH_2-O-(CH_2)_2$ -ди-алкиламино,

$CH_2-O-(CH_2)_2$ -пирролидинил,  $CH_2-O-(CH_2)_2$ -морфолинил,  $CH_2-O-(CH_2)_2$ -пиперидинил, возможно замещенный низшим алкилом, замещенным галогеном или низшим алкилом,  $(CH_2)_{3,4}$ -пирролидинил,  $(CH_2)_{2,3}$ -ди-низший алкиламино, морфолинил,  $CH_2$ -морфолинил,  $CH_2$ -пиперазин, замещенный низшим алкилом,  $-S(O)_2$ -пиперазин, замещенный низшим алкилом,  $CH_2-O-C(O)$ -пиперазин, замещенный низшим алкилом, пиразолил или  $(CH_2)_{1,2}$ -низший алкокси; R представляет собой водород, низший алкил или гидроксил; n представляет собой 0, 1, 2 или 3; или  $R^2$  представляет собой  $C(O)$ -фенил, возможно замещенный низшим алкилом; или представляет собой -O-фенил, возможно замещенный F; или представляет собой  $CH=CH$ -фенил, возможно замещенный низшим алкилом; или представляет собой  $C\equiv C$ -фенил; или  $R^2$  представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиразолила, тиазолила, пиридинила, пиримидинила, имидазолила, изоксазолила, изотиазолила, тиофенила, 1-тиа-3,4-диазолила, имидазо[1,2-a]пиридинила, индазолила, хинолинила или изохинолинила, и указанные группы возможно замещены  $R^5$ , где  $R^5$  представляет собой галоген, низший алкил, низший алкокси, низший алкил, замещенный галогеном, низший алкокси, замещенный галогеном, гидрокси,  $(CH_2)_{1,2}$ -низший алкокси,  $CH_2$ -ди-низший алкиламино, ди-низший алкиламино, морфолинил, пиперазинил, пирролидин-1-ил,  $C(O)$ -пиперидинил,  $C(O)$ -4-метилпиперазинил, фенил, возможно замещенный галогеном, пиридинил,  $S(O)_2N(CH_3)_2$ ,  $C(O)O$ -низший алкил,  $NHC(O)$ -низший алкил, или представляет собой  $C(O)$ -гетероарил, выбранный из пиридинила и тиофенила, где гетероарильные группы возможно замещены низшим алкилом, n представляет собой 0, 1, 2 или 3;  $R^3$  представляет собой водород, метил, Br, F, Cl,  $CF_3$ , нитро, amino, циано,  $NHC(O)$ -фенил, или представляет собой 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиперидинил, или представляет собой пиридинил, возможно замещенный метилом или морфолинилом, или представляет собой фенил, возможно замещенный метилом,  $SO_2CH_3$ ,  $CF_3$ , CN, F или  $C(O)N$ (ди-низший алкил). 3 н. и 13 з.п. ф-лы, 2 таб., 256 пр.

(56) (продолжение):

(abstract), Retrieved from STN, AN 142:197901 (RN 135106-43-34 5,8-dihydroxy-6-methyl(3H)-Quinazolinone).



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

*C07D 239/88* (2006.01)*C07D 401/04* (2006.01)*C07D 401/10* (2006.01)*C07D 401/12* (2006.01)*C07D 403/04* (2006.01)*C07D 403/10* (2006.01)*C07D 405/04* (2006.01)*C07D 409/04* (2006.01)*C07D 409/14* (2006.01)*C07D 413/14* (2006.01)*C07D 417/04* (2006.01)*C07D 417/10* (2006.01)*C07D 471/04* (2006.01)*A61K 31/517* (2006.01)*A61P 25/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*C07D 239/88* (2006.01); *C07D 401/04* (2006.01); *C07D 401/10* (2006.01); *C07D 401/12* (2006.01); *C07D 403/04* (2006.01); *C07D 403/10* (2006.01); *C07D 405/04* (2006.01); *C07D 409/04* (2006.01); *C07D 409/14* (2006.01); *C07D 413/14* (2006.01); *C07D 417/04* (2006.01); *C07D 417/10* (2006.01); *C07D 471/04* (2006.01); *A61K 31/517* (2006.01)

(21)(22) Application: 2015128025, 23.12.2013

(24) Effective date for property rights:  
23.12.2013Registration date:  
26.01.2018

Priority:

(30) Convention priority:  
27.12.2012 EP 12199491.7

(43) Application published: 31.01.2017 Bull. № 4

(45) Date of publication: 26.01.2018 Bull. № 3

(85) Commencement of national phase: 27.07.2015

(86) PCT application:  
EP 2013/077885 (23.12.2013)(87) PCT publication:  
WO 2014/102233 (03.07.2014)Mail address:  
197101, Sankt-Peterburg, a/ya 128, "ARS-PATENT",  
I.I. Lipatova

(72) Inventor(s):

**BISSANTS Katerina (FR),**  
**BONNAFU Rene (FR),**  
**BYUTTELMANN Bernd (DE),**  
**YAKOB-ROETNE Roland (DE),**  
**LERNER Kristian (CH),**  
**RUDOLF Markus (CH)**

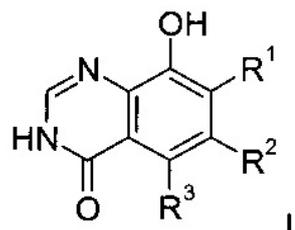
(73) Proprietor(s):

**F.KHOFFMANN-LYA ROSH AG (CH)**(54) **COMT INHIBITORS**

(57) Abstract:

FIELD: pharmacology.

SUBSTANCE: invention relates to new compounds of the formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts which have the properties of a catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitor. In the compound of the formula (I)



where R<sup>1</sup> is hydrogen, methyl, Br, F or Cl; R<sup>2</sup> is

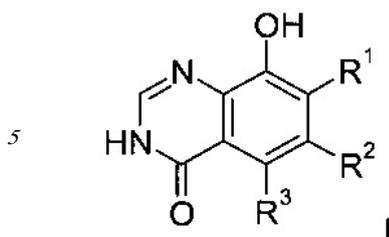
hydrogen, lower alkyl, Br, I, C<sub>3-6</sub>cycloalkyl, C(O)O-lower alkyl, C(O)NH-lower alkyl substituted by halogen, C(O)(morpholine) or is 3,4-dihydronaphthalen-2-yl optionally substituted by lower alkyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl, 2,3-dihydrobenzofuran-6-yl, 1-methyl-2,3-dihydro-1H-indolin-5-yl, 1-methylindolin-5-yl, tetrahydropyran-4-yl, 3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl, 2-isopropyl-1,2,3-tetrahydroisoquinolin-5-yl, 2,3-dihydro-dimethyl[1,4]dioxin-6-yl, benzo[1,3]-dioxol-5-yl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl optionally substituted by lower alkyl, cyclohexenyl, morpholinyl, 4-methylpiperazinyl, naphthalen-1-yl, naphthalen-2-yl, or represents (CHR)<sub>n</sub>-phenyl optionally substituted by one to five substituents R<sup>4</sup>, where R<sup>4</sup> is F, Cl, CN, CH<sub>2</sub>-CN, lower alkyl, hydroxy, lower alkyl, substituted hydroxy, lower alkoxy, (CH<sub>2</sub>)<sub>1,2</sub>-lower alkoxy, S-lower alkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>1,2</sub>-S-lower alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1,2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-lower alkyl, -S(O)<sub>2</sub>-lower alkyl, -S(O)<sub>2</sub>-di-lower alkylamino, -S(O)<sub>2</sub>-piperidinyl, lower alkyl substituted by halogen, -N=N-phenyl, di-lower alkylamino, (CH<sub>2</sub>)<sub>1,2</sub>-di-lower alkylamino, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-lower alkyl, NHC(O)-lower alkyl, lower alkoxy substituted by halogen, CH(CH<sub>3</sub>) C(O)O-lower alkyl, O-phenyl, O-benzyl, phenyl, optionally substituted CF<sub>3</sub>, SF<sub>5</sub>, benzyl, C(O)-lower alkyl, C(O)-phenyl, C(O)-morpholinyl, C(O)-4-methylpiperazinyl, C(O)-dioxthiomorpholinyl, C(O)-piperidinyl, optionally substituted by F, C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-morpholinyl, C(O)-NR-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NR<sub>2</sub>, C(O)-N-di-lower alkyl, CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-4-methylpiperazinyl, CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-di-alkylamino, CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-pyrrolidinyl, CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-morpholinyl, CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-piperidinyl optionally substituted by lower alkyl substituted by halogen or lower alkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>3,4</sub>-pyrrolidinyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>2,3</sub>-di-lower alkylamino, morpholinyl,

CH<sub>2</sub>-morpholinyl, CH<sub>2</sub>-piperazine substituted by lower alkyl, -S(O)<sub>2</sub>-piperazine substituted by lower alkyl, CH<sub>2</sub>-O-C(O)-piperazine substituted by lower alkyl, pyrazolyl or (CH<sub>2</sub>)<sub>1,2</sub>-lower alkoxy; R is hydrogen, lower alkyl or hydroxyl; n is 0, 1, 2, or 3; or R<sup>2</sup> is C(O)-phenyl optionally substituted by lower alkyl; or is -O-phenyl optionally substituted by F; or is CH=CH-phenyl optionally substituted by lower alkyl; or is C≡C-phenyl; or R<sup>2</sup> is a heteroaryl selected from the group consisting of pyrazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, imidazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, thiophenyl, 1-thia-3,4-diazolyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, indazolyl, quinolinyl or isoquinolinyl, and the said groups are optionally substituted by R<sup>5</sup>, where R<sup>5</sup> is halogen, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkyl substituted by halogen, lower alkoxy substituted by halogen, hydroxy, (CH<sub>2</sub>)<sub>1,2</sub>-lower alkoxy, CH<sub>2</sub>-di-lower alkylamino, di-lower alkylamino, morpholinyl, piperazinyl, pyrrolidin-1-yl, C(O)-piperidinyl, C(O)-4-methylpiperazinyl, phenyl optionally substituted by halogen, pyridinyl, S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)O-lower alkyl, NHC(O)-lower alkyl, or is C(O)-heteroaryl selected from pyridinyl and thiophenyl, where heteroaryl groups are optionally substituted by lower alkyl, n is 0, 1, 2 or 3; R<sup>3</sup> is hydrogen, methyl, Br, F, Cl, CF<sub>3</sub>, nitro, amino, cyano, NHC(O)-phenyl, or is 1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, or is pyridinyl optionally substituted by methyl or morpholinyl, or is phenyl optionally substituted by methyl, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, F or C(O)N (di-lower alkyl).

EFFECT: compounds can be used to treat Parkinson's disease, depression, cognitive impairment and motor symptoms, resistant depression, cognitive impairment, mood and negative symptoms of schizophrenia.

16 cl, 2 tbl, 256 ex

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы



где

10  $R^1$  представляет собой водород, метил, Br, F или Cl;

$R^2$  представляет собой водород, низший алкил, Br, I,  $C_{3-6}$ -циклоалкил, C(O)O-низший алкил, C(O)NH-низший алкил, замещенный галогеном, C(O)(морфолин) или представляет собой

15 3,4-дигидро-нафтален-2-ил, возможно замещенный низшим алкилом

1,2,3,4-тетрагидро-нафтален-2-ил,

2,3-дигидро-бензофуран-6-ил,

1-метил-2,3-дигидро-1H-индолин-5-ил,

1-метил индол ин-5-ил,

20 тетрагидро-пиран-4-ил,

3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил,

2-изопропил-1,2,3-тетрагидро-изохинолин-5-ил,

2,3-дигидро-диметил[1,4]диоксин-6-ил,

бензо-[1,3]-диоксол-5-ил

25 1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-7-ил, возможно замещенный низшим

алкилом,

циклогексенил,

тиоморфолинил, 4-метил-пиперазинил,

нафтален-1-ил, нафтален-2-ил,

30 или представляет собой  $(CHR)_n$ -фенил, возможно замещенный от одного до пяти

заместителей  $R^4$ ,

где

$R^4$  представляет собой F, Cl, CN,  $CH_2$ -CN, низший алкил, гидрокси, низший алкил,

35 замещенный гидрокси, низший алкокси,  $(CH_2)_{1,2}$ -низший алкокси, S-низший алкил,

$(CH_2)_{1,2}$ -S-низший алкил,  $-(CH_2)_{1,2}-S(O)_2$ -низший алкил,  $-S(O)_2$ -низший алкил,  $-S(O)_2$ -ди-  
низший алкиламино,

$-S(O)_2$ -пиперидинил, низший алкил, замещенный галогеном, -N=фенил, ди-низший

40 алкиламино,  $(CH_2)_{1,2}$ -ди-низший алкиламино,  $(CH_2)_2$ -NH-низший алкил, NHC(O)-низший

алкил, низший алкокси, замещенный галогеном,  $CH(CH_3)C(O)O$ -низший алкил, O-

фенил, O-бензил, фенил, возможно замещенный  $CF_3$ ,  $SF_5$ , бензил, CO)-низший алкил,

CO)-фенил, C(O)-морфолинил, C(O)-4-метил-пиперазинил, C(O)-ди-оксо-тиоморфолинил,

C(O)-пиперидинил, возможно замещенный F, CO)-NH- $(CH_2)_2$ -морфолинил, C(O)-NR-

45  $(CH_2)_2$ -NR<sub>2</sub>, C(O)-N-ди-низший алкил,  $CH_2$ -O- $(CH_2)_2$ -4-метил-пиперазинил,  $CH_2$ -O-

$(CH_2)_2$ -диалкиламино,  $CH_2$ -O- $(CH_2)_2$ -пирролидинил,  $CH_2$ -O- $(CH_2)_2$ -морфолинил,  $CH_2$ -O-

$(CH_2)_2$ -пиперидинил, возможно замещенный низшим алкилом, замещенным галогеном

или низшим алкилом,  $(\text{CH}_2)_{3,4}$ -пирролидинил,  $(\text{CH}_2)_{2,3}$ -ди-низший алкиламино, морфолинил,  $\text{CH}_2$ -морфолинил,  $\text{CH}_2$ -пиперазин, замещенный низшим алкилом, -S  $(\text{O})_2$ -пиперазин, замещенный низшим алкилом,  $\text{CH}_2$ -O-C(O)-пиперазин, замещенный

5 низшим алкилом, пиразолил или  $(\text{CH}_2)_{1,2}$ -низший алкокси;

R представляет собой водород, низший алкил или гидроксил;

n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

или  $\text{R}^2$  представляет собой

10 C(O)-фенил, возможно замещенный низшим алкилом;

или представляет собой -O-фенил, возможно замещенный F;

или представляет собой  $\text{CH}=\text{CH}$ -фенил, возможно замещенный низшим алкилом;

или представляет собой  $\text{C}\equiv\text{C}$ -фенил;

или  $\text{R}^2$  представляет собой

15 собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиразолила, тиазолила, пиридинила, пиримидинила, имидазолила, изоксазолила, изотиазолила, тиофенила, 1-тиа-3,4-диазолила, имидазо[1,2-a]пиридинила, индазолила, хинолинила или изохинолинила, и указанные группы возможно замещены  $\text{R}^5$ ,

20 где

$\text{R}^5$  представляет собой галоген, низший алкил, низший алкокси, низший алкил, замещенный галогеном, низший алкокси, замещенный галогеном, гидроксил,  $(\text{CH}_2)_{1,2}$ -низший алкокси,  $\text{CH}_2$ -ди-низший алкиламино, ди-низший алкиламино,

25 морфолинил, пиперазинил, пирролидин-1-ил, C(O)-пиперидинил,

C(O)-4-метил-пиперазинил, фенил, возможно замещенный галогеном, пиридинил, S  $(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , C(O)O-низший алкил,  $\text{NHC}(\text{O})$ -низший алкил, или представляет собой C  $(\text{O})$ -гетероарил, выбранный из пиридинила и тиофенила, где гетероарильные группы возможно замещены низшим алкилом,

30 n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

$\text{R}^3$  представляет собой водород, метил, Br, F, Cl,  $\text{CF}_3$ , нитро, амино, циано,  $\text{NHC}(\text{O})$ -фенил, или представляет собой 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, или представляет собой пиридинил,, возможно замещенный метилом или морфолинил, или представляет собой фенил, возможно замещенный метилом,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ , CN, F или C(O)N-ди-низший

35 алкил;  
при условии, что  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^3$  одновременно не являются хлором и  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  не являются одновременно водородом,

и их фармацевтически приемлемым солям.

40 Аналогичные соединения были описаны в WO 2007/147217, которые применяются для лечения глиомных опухолей головного мозга.

WO 2004/031161 и WO 2007/118276 раскрывают 8-гидрокси-4(3H)-хиназолиноны для лечения неврологических состояний, например болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона и для лечения возрастной макулярной дистрофии. Конкретные соединения

45 настоящего изобретения не раскрываются.  
Соединения формулы I обладают ценными фармакологическими свойствами. В частности, эти соединения ингибируют фермент катехол-O-метилтрансферазу (COMT), магний-зависимый фермент, который катализирует перенос метильной группы S-

аденозилметионина на катехоловый субстрат, в результате чего образуются соответствующие метиловые эфиры. Подходящими субстратами, которые могут быть O-метилованны с помощью СОМТ и которые, таким образом, могут быть деактивированы являются, например, экстранейрональные катехоламины и экзогенно-

5

Соединения формулы I выше, соответственно, могут быть использованы для профилактики или контроля болезней, для которых деактивация экстранейрональных катехоламинов посредством СОМТ является существенной, например, для профилактики или контроля депрессий. В этом случае соединения формулы I выше могут быть

использованы в качестве индивидуальных соединений или в комбинации с другими терапевтически активными веществами, которые благоприятно влияют на течение болезни. Соединения формулы I могут, однако, также быть использованы в качестве со-препаратов с другими терапевтически активными веществами. Кроме того, соединения формулы I являются ингибиторами СОМТ, у которых отсутствует

потенциальная токсичность, связанная с нитрокатехин-содержащими соединениями (K.S. Smith, P.L. Smith, T.N. Heady, J.M. Trugman, W.D. Harman, T.L. Macdonald, Chem. Res. Toxicol. 2003, 16, 123-128; M. d'Ischia, C. Costantini, Bioorganic & Medicinal Chemistry 1995, 3, 923-927).

10

15

Соединения формулы I также могут применяться для контроля болезней с терапевтически активными веществами, которые имеют структуру катехолов. В качестве примера можно привести лечение болезни Паркинсона и паркинсонизма с помощью L-допа, терапевтически активного вещества, имеющего структуру пирокатехина. В таких случаях соединения формулы I могут применяться в виде совместного препарата или в виде комбинированных препаратов.

20

25

Некоторые документы описывают текущие знания относительно ингибирования СОМТ, например - в области депрессии

Fava, M., J.F. Rosenbaum, A.R. Kolsky, J.E. Alpert, A.A. Nierenberg, M. Spillmann, C. Moore, P. Renshaw, T. Bottiglieri, G. Moroz, and G. Magni. Open study of the catechol-O-methyltransferase inhibitor tolcapone in major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol 1999, 19, 329.

30

- в области шизофрении:

D.R. Weinberger, M.F. Egan, A. Bertolino, J.H. Callicott, V.S. Mattay, B.K. Lipska, K.F. Berman, T.E. Goldberg, Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia, Biol. Psychiatry 2001, 50, 825;

35

M.F. Egan, T.E. Goldberg, B.S. Kolachana, J.H. Callicott, C.M. Mazzanti, R.E. Straub, D. Goldman, D.R. Weinberger, Effect of COMT Val 108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98, 6917;

P. Bitsios, P. Roussos, Tolcapone, COMT polymorphisms and pharmacogenomic treatment of schizophrenia, Pharmacogenomics 2011, 12, 559.

40

- в области болезни Паркинсона

Два ингибитора СОМТ выведены на рынок для улучшения терапии с помощью леводопы, Тасмар/Толкапон,

M.C. Kurth, C.H. Adler, M. St. Hilaire, C. Singer, C. Waters, P. LeWitt, D.A. Chernik, E.E. Dorflinger, K. Yoo, Tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial, Neurology, 1997, 48, 81;

45

O. Gershanik, M. Emre, G. Bernhard, D. Sauer, Efficacy and safety of levodopa with entacapone in Parkinson's disease patients suboptimally controlled with levodopa alone, in daily clinical

practice: an international, multicentre, open-label study, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2003, 27, 963;

M. Gasparini, E. Fabrizio, V. Bonifati, G. Meco, Cognitive improvement during Tolcapone treatment in Parkinson's disease, *J. Neural. Transm.* 1997, 104, 887.

5 - в области улучшения когнитивной деятельности

H.M. Lachman, D.F. Papolos, T. Saito, Y.M. Yu, C.L. Szumlanski, R.M. Weinshilboum, Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders, *Pharmacogenetics* 1996, 6, 243;

10 A.K. Malhotra, L.J. Kestler, C. Mazzanti, J.A. Bates, T. Goldberg, D. Goldman, A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition, *Am. J. Psychiatry* 2002, 159, 652;

J. Savitz, M. Solms, R. Ramesar, The molecular genetics of cognition: dopamine, COMT and BDNF, *Genes, Brain and Behavior* 2006, 5, 311.

15 Ингибиторы COMT толкапон и энтакапон клинически одобрены для лечения болезни Паркинсона (БП) с классической L-Допа заместительной терапией. Они периферически ингибируют O-метилирование и деактивацию введенной L-Допа. Толкапон имеет отношение содержания в мозге/плазме ~ 0,01 и был использован в качестве соединения-инструмента для исследования основных эффектов ингибирования COMT в клинических испытаниях и в экспериментах на животных. Было показано, что толкапон имеет  
20 активность антидепрессанта на модели ангедонии у крыс и в открытом клиническом испытании у 21 пациентов с большим депрессивным расстройством (MDD), которых лечили в течение 8 недель по 400 мг два раза в сутки. Хотя это показывает, что ингибирование COMT может быть эффективным для лечения MDD, не проводилось плацебо-контролируемых исследований с толкапоном по соображениям безопасности  
25 в отношении токсичности печени. Интересно отметить, что в исследовании безопасности с толкапоном у пациентов с БП, наблюдалось снижение, хотя и не значительное, в частоте депрессий по сравнению с плацебо. Ряд немоторных симптомов при БП, таких как депрессия, в настоящее время признаются клинически важными и лечение этих симптомов будет значительно улучшить качество жизни пациентов. Пока не было ни  
30 одного исследования с ингибиторами COMT при БП с использованием индекса депрессии в качестве единицы измерения. Дефицит дофаминергической передачи может играть роль в депрессивном состоянии MDD и БП. Кроме того, снижение настроения и негативных симптомов, которые являются частью симптоматики шизофрении может быть связано с гипофункцией в префронтальной коре головного мозга. Ингибирование  
35 COMT в мозге селективно увеличивает концентрацию дофамина в синапсах в префронтальной коре головного мозга из-за очень низкой экспрессии высоко-аффинных переносчиков дофамина в этой области, которые в противном случае контролируют уровни дофамина. Поэтому ингибирование COMT должно увеличить дофаминергическую нейротрансмиссию в префронтальной коре головного мозга, не  
40 влияя на нормальную (или увеличенную) активность дофамина в других областях мозга. Кроме того, COMT в головном мозге является уникальной мишенью для лечения расстройств, связанных с дисфункцией префронтальной коры, таких как когнитивные нарушения при болезни Паркинсона, когнитивные нарушения, связанные с шизофренией, дефицит внимания с гиперактивностью (СДВГ), лобно-височная деменция,  
45 импульсивность. Поскольку как толкапон, так и энтакапон обладают своими ограничениями, связанными с фармакокинетикой, эффективностью, безопасностью, существует потребность в новых ингибиторах COMT с улучшением этих параметров.

Целью настоящего изобретения является ингибирование COMT в головном мозге

с целью лечения:

(1). Болезни Паркинсона: депрессии, когнитивных нарушений и двигательных симптомов;

(2). Устойчивой к лечению депрессии (TRD);

5 (3). Когнитивных нарушений, настроения и негативных симптомов шизофрении.

Действующие центрально СОМТ ингибиторы являются первыми в классе.

Ингибирование СОМТ является безопасным, поскольку не обнаружилось подтверждений связанной с мишенью токсичности при широком использовании толкапона и энтакапона.

10 Таким образом, объектом настоящего изобретения являлась идентификация соединений, которые являются ингибиторами СОМТ. Было установлено, что соединения формулы I являются активными в данной области и они могут, таким образом, применяться для лечения болезни Паркинсона, депрессии, когнитивного нарушения и двигательных симптомов, резистентной депрессии, когнитивного нарушения, настроения  
15 и негативных симптомов шизофрении.

Настоящее изобретение относится к конкретным новым соединениям формулы I, способам их получения, а также к применению соединений формулы I для лечения или профилактики нарушений, связанных с болезнью Паркинсона, депрессией, когнитивным нарушением и двигательными симптомами, резистентной депрессией, когнитивным  
20 нарушением, настроением и негативными симптомами шизофрении, и к фармацевтическим композициям, содержащим новые соединения формулы I.

Следующие определения общих терминов, используемых в настоящем изобретении применяются независимо от того, используются ли указанные термины самостоятельно или в комбинации.

25 Как здесь используется, термин "низший алкил" обозначает насыщенную, т.е. алифатическую углеводородную группу, включающую линейную или разветвленную углеводородную цепочку из 1-4 атома углерода. Примерами "алкила" являются метил, этил, н-пропил, и изопропил.

30 Термин "алкокси" обозначает группу  $-O-R'$ , где  $R'$  представляет собой низший алкил, как определено выше.

Термин "низший алкил, замещенный галогеном" обозначает низшую алкильную группу, как определено выше, где по меньшей мере один атом водорода заменен на атом галогена. Предпочтительной группой является  $CF_3$ .

35 Термин "низший алкокси, замещенный галогеном" обозначает низшую алкокси группу, как определено выше, где по меньшей мере один атом водорода заменен на атом галогена. Предпочтительной группой является  $OCF_3$ .

Термин "циклоалкил" обозначает циклическую алкильную группу, содержащую 3-6 кольцевых атома углерода.

40 Термин "галоген" обозначает хлор, бром, фтор или йод.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" или "фармацевтически приемлемая кислотнo-аддитивная соль" включает соли с неорганическими и органическими кислотами, такими как соляная кислота, азотная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, лимонная кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, малеиновая  
45 кислота, уксусная кислота, янтарная кислота, винная кислота, метансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и т.п.

Одним воплощением настоящего изобретения являются соединения формулы I, где  $R^1$  и  $R^3$  представляют собой водород и  $R^2$  представляет собой  $(CHR)_n$ -фенил, возможно

замещенный от одного до пяти заместителей R<sup>4</sup>, или представляет собой С(О)-фенил, возможно замещенный низшим алкилом, или представляет собой О-фенил, возможно замещенный F, или представляет собой СН=СН-фенил, возможно замещенный низшим алкилом, или представляет собой С=С-фенил, например следующие соединения

- 5 6-бензил-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 6-(2-фторбензил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(3-метилбензил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(2-метоксибензил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(3-метоксибензил)хиназолин-4(3H)-он  
 10 8-гидрокси-6-фенетилхиназолин-4(3H)-он  
 (E)-8-гидрокси-6-стирилхиназолин-4(3H)-он  
 (E)-8-гидрокси-6-(4-метилстирил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-изобутилхиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(фенилэтинил)хиназолин-4(3H)-он  
 15 8-гидрокси-6-(3-изопропоксифенил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 4-хлор-3-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)бензонитрил  
 8-гидрокси-6-(3,4,5-трифторфенил)хиназолин-4(3H)-он  
 (E)-6-(5-(диметиламино)-2-(фенилдиазенил)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 20 8-гидрокси-6-(4-метил-4'-(трифторметил)бифенил-2-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(2,3,4-трифтор-фенил)-3H-хиназолин-4-он  
 (рац.) метил 2-(2-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)бифенил-4-ил)  
 пропаноат  
 8-гидрокси-6-(перфторфенил)хиназолин-4(3H)-он  
 25 6-(5-трет-бутил-2-метоксифенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(2-метокси-5-метилфенил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(2,5-дихлорфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(3-(морфолинометил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(2-хлор-5-метансульфонил-фенил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он  
 30 8-гидрокси-6-(гидрокси(р-толил)метил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(4-метилбензоил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(гидрокси(фенил)метил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-бензоил-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он  
 8-гидрокси-6-(3-(метоксиметил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 35 6-(2-бензилфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 6-(2-бензоилфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 6-(4-пентафторсульфанилфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 N-(2-(диизопропиламино)этил)-4-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-N-  
 изопропил-3-(метоксиметил)бензамид 2,2,2-трифторацетат  
 40 8-гидрокси-6-(4-((4-йодопропилпиперазин-1-ил)метил)-2-(метоксиметил)фенил)  
 хиназолин-4(3H)-он тетракис(2,2,2-трифторацетат)  
 4-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-3-(метоксиметил)бензил 4-  
 йодопропилпиперазин-1-карбоксилата бис(2,2,2-трифторацетат)  
 8-гидрокси-6-[3-(4-метил-пиперазин-1-сульфонил)-фенил]-3H-хиназолин-4-он;  
 45 6-(2-ацетилфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(2-(метилсульфанилметил-фенил)-3H-хиназолин-4-он 2,2,2-  
 трифторацетат

- 8-гидрокси-6-(2-(метилсульфонилметил)фенил)хиназолин-4(3H)-он 2,2,2-трифторацетат
- 8-гидрокси-6-(2-(2-(метилсульфонил)этил)фенил)хиназолин-4(3H)-он 2,2,2-трифторацетат
- 5 8-гидрокси-6-(2-((2-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)этокси)метил)фенил)хиназолин-4(3H)-он 2,2,2-трифторацетат
- 8-гидрокси-6-(2-((2-(4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил)этокси)метил)фенил)хиназолин-4(3H)-он 2,2,2-трифторацетат
- 10 6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он
- 6-(4-фтор-2-метилфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он
- 8-гидрокси-6-фенилхиназолин-4(3H)-он
- 8-гидрокси-6-(4-гидроксифенил)хиназолин-4(3H)-он
- 8-гидрокси-6-р-толилхиназолин-4(3H)-он
- 6-(4-хлорфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он
- 15 6-(2-хлорфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он
- 6-(2,4-дифторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он
- 8-гидрокси-6-(4-метокси-фенил)-3H-хиназолин-4-он
- 8-гидрокси-6-(4-пиразол-1-ил-фенил)-3H-хиназолин-4-он
- 8-гидрокси-6-(4-морфолин-4-ил-фенил)-3H-хиназолин-4-он
- 20 8-гидрокси-6-(2-трифторметокси-фенил)-3H-хиназолин-4-он
- 8-гидрокси-6-(3-морфолинофенил)хиназолин-4(3H)-он
- 6-(4-диметиламино-фенил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он
- 6-(3-диметиламино-фенил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он
- 6-(3-хлор-фенил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он
- 25 6-(2-((диметиламино)метил)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он
- 8-гидрокси-6-(3-(метилсульфонил)фенил)хиназолин-4(3H)-он
- 6-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он
- N-(2-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)фенил)ацетамид
- 8-гидрокси-6-(2-метоксифенил)хиназолин-4(3H)-он
- 30 4-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-N-(2-морфолиноэтил)бензамид
- N-(2-(диметиламино)этил)-4-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)бензамид
- 8-гидрокси-6-(3-(морфолин-4-карбонил)фенил)хиназолин-4(3H)-он
- 6-(4-фторфеноксид)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он
- 8-гидрокси-6-[3-(4-метил-пиперазин-1-карбонил)-фенил]-3H-хиназолин-4-он
- 35 6-[3-(1,1-диоксо-1λ<sup>6</sup>-тиоморфолин-4-карбонил)-фенил]-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он
- ОН
- 8-гидрокси-6-[2-(4-метил-пиперазин-1-карбонил)-фенил]-3H-хиназолин-4-он
- 6-[2-(1,1-диоксо-1λ<sup>6</sup>-тиоморфолин-4-карбонил)-фенил]-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он
- 40 ОН
- 6-[3-(4,4-дифтор-пиперидин-1-карбонил)-фенил]-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он
- 6-[4-(4,4-дифтор-пиперидин-1-карбонил)-фенил]-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он
- 2-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)бензонитрил
- 2-(2-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)фенил)ацетонитрил
- 45 6-(2-(диметиламино)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он
- 8-гидрокси-6-о-толилхиназолин-4(3H)-он
- 6-(2-этокси-4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он
- 8-гидрокси-6-(2-(метилсульфонил)фенил)хиназолин-4(3H)-он
- 6-(5-фтор-2-метилфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

- 6-(бифенил-2-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 6-(4-хлор-2-этоксифенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 6-(2-этилфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 6-(2-((диизопропиламино)метил)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 5 8-гидрокси-6-(2-(метоксиметил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(2-(трифторметил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(2-феноксифенил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(2-(метилтио)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(2-морфолинофенил)хиназолин-4(3H)-он  
 10 6-(2-этоксифенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 2-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-N,N-диизопропилбензамид  
 6-(2-(бензилокси)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 6-(2-бутоксифенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 6-(3-диметиламинометил-фенил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он  
 15 8-гидрокси-6-[2-метоксиметил-4-(4-метил-пиперазин-1-карбонил)-фенил]-3H-  
 хиназолин-4-он  
 8-гидрокси-6-(2-(2-(метиламино)этил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-[2-метоксиметил-5-(4-метил-пиперазин-1-карбонил)-фенил]-3H-  
 хиназолин-4-он;  
 20 6-(2-(2-(диметиламино)этил)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-[2-метоксиметил-3-(4-метил-пиперазин-1-карбонил)-фенил]-3H-  
 хиназолин-4-он  
 8-гидрокси-6-[2-(2-морфолин-4-ил-этоксиметил)-фенил]-3H-хиназолин-4-он  
 8-гидрокси-6-[2-(2-морфолин-4-ил-этоксиметил)-фенил]-3H-хиназолин-4-он;  
 25 8-гидрокси-6-(2-((2-(пирролидин-1-ил)этокси)метил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-[2-(2-пирролидин-1-ил-этоксиметил)-фенил]-3H-хиназолин-4-он;  
 8-гидрокси-6-(2-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)метил)фенил)хиназолин-4(3H)-  
 он  
 6-(2-((2-(диметиламино)этокси)метил)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 30 8-гидрокси-6-(2-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(2-(3-(диметиламино)пропил)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 6-(3-(2-(диметиламино)этил)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(2-(4-(пирролидин-1-ил)бутил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(2-(пропилсульфонил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 35 2-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидро-хиназолин-6-ил)-N,N-диметил-бензолсульфонамид  
 8-гидрокси-6-[2-(пиперидин-1-сульфонил)-фенил]-3H-хиназолин-4-он или  
 8-гидрокси-6-(2-((2-(1-метилпиперидин-4-ил)этокси)метил)фенил)хиназолин-4(3H)-  
 он.

Одним дополнительным воплощением настоящего изобретения являются соединения  
 40 формулы I, где R<sup>2</sup> представляет собой  
 водород, низший алкил, Br, I, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил, C(O)O-низший алкил, C(O)NH-низший  
 алкил, замещенный галогеном, 3,4-дигидро-нафтален-2-ил, возможно замещенный  
 низшим алкилом, 1,2,3,4-тетрагидро-нафтален-2-ил, 2,3-дигидро-бензофуран-6-ил, 1-  
 метил-2,3-дигидро-1H-индолин-5-ил, 1-метилиндолин-5-ил, тетрагидро-пиран-4-ил, 3,6-  
 45 дигидро-2H-пиран-4-ил, 2-изопропил-1,2,3-тетрагидро-изохинолин-5-ил, 2,3-дигидро-  
 диметил[1,4]диоксин-6-ил, бензо-[1,3]-диоксол-5-ил или 1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-  
 7-ил, возможно замещенный низшим алкилом, циклогексенил, морфолинил, 4-метил-  
 пиперазинил, нафтален-1-ил или нафтален-2-ил,

например, следующие соединения

5-бromo-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

метил 8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-карбоксилат

8-гидрокси-6-(морфолин-4-карбонил)хиназолин-4(3H)-он

5 8-гидрокси-4-оксо-N-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-3,4-дигидрохиназолин-6-карбоксамид

8-гидрокси-4-оксо-N-(2,2,2-трифторэтил)-3,4-дигидрохиназолин-6-карбоксамид

этил 8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-карбоксилат

6-(3,4-дигидро-нафтаден-2-ил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он

10 (рац.) 8-гидрокси-6-(1,2,3,4-тетрагидронафтаден-2-ил)хиназолин-4(3H)-он

6-этил-8-гидроксихиназолин-4(3H)-она 2,2,2-трифторацетат

8-гидрокси-6-изопропилхиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-изобутилхиназолин-4(3H)-он

6-циклопентил-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

15 6-(5,8-диметил-3,4-дигидро-нафтаден-2-ил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он

6-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-(1-метилиндолин-5-ил)хиназолин-4(3H)-он

6-бromo-8-гидрокси-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он

20 6-бromo-8-гидрокси-5-нитро-3H-хиназолин-4-он

8-гидрокси-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)хиназолин-4(3H)-он 2,2,2-трифторацетат

6-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

6-бromo-8-гидрокси-5-(2-метилпиридин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-(2-изопропил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)хиназолин-4(3H)-он

25 2,2,2-трифторацетат

6-бromo-5-хлор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

7-фтор-5-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

6-бromo-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

6-бromo-8-гидрокси-7-метилхиназолин-4(3H)-он

30 8-гидрокси-6-йод-3H-хиназолин-4-он

6-хлор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-5-метилхиназолин-4(3H)-он

5-хлор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

5-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

35 8-гидрокси-6-(нафтаден-2-ил)хиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-(нафтаден-1-ил)хиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)хиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-(3-(морфолин-4-карбонил)фенил)хиназолин-4(3H)-он

6-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

40 6-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

6-циклогексенил-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-морфолинохиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-(4-метил-пиперазин-1-ил)-3H-хиназолин-4-он

6-бromo-5-фтор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

45 5-фтор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

6-бromo-7-фтор-5-(4-фтор-фенил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он или

6-бromo-7-хлор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он.

Одним дополнительным воплощением настоящего изобретения являются соединения

формулы I, где R<sup>1</sup> и R<sup>3</sup> представляют собой водород и R<sup>2</sup> представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиразолила, тиазолила, пиридинила, пиримидинила, имидазолила, изоксазолила, изотиазолила, тиофенила, 1-тиа-3,4-диазолила, имидазо [1,2-а]пиридинила, индазолила, хинолинила или изохинолинила, и указанные группы  
 5 возможно замещены R<sup>5</sup>, или представляет собой C(O)-гетероарил, выбранный из пиридинила и тиофенила, где гетероарильные группы возможно замещены низшим алкилом, например следующие соединения

8-гидрокси-6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-5-ил)хиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-(4-(метоксиметил)-2-метилтиазол-5-ил)хиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

6-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-(6-морфолинопиридин-2-ил)хиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)хиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-(5-метилтиазол-2-ил)хиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)хиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-никотиноилхиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

4-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-N,N-диметил-1H-имидазол-1-сульфонамид

6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)хиназолин-4(3H)-он

этил 2-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-4-метил-1H-имидазол-5-карбоксилата

метил 5-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-4-метилтиофен-2-карбоксилат

8-гидрокси-6-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хиназолин-4(3H)-он

Метил 2-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)тиазол-4-карбоксилата

8-гидрокси-6-(2-метилтиазол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

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

6-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

метил 4-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата

8-гидрокси-6-(5-(пиридин-2-ил)тиофен-2-ил)хиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-(тиазол-5-ил)хиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-(тиазол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-(изотиазол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-изоникотиноилхиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-(5-метилтиофен-2-карбонил)хиназолин-4(3H)-он

6-(1,5-диметил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-(1-метил-1H-индазол-5-ил)хиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-(3-метил-5-(пиперидин-1-карбонил)тиофен-2-ил)хиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-[3-метил-5-(4-метил-пиперазин-1-карбонил)-тиофен-2-ил]-3H-хиназолин-

4-он

N-(5-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-6-(метоксиметил)пиридин-2-ил)пиваламид

8-гидрокси-6-(2-(метоксиметил)пиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он бис(2,2,2-трифторацетат)

8-гидрокси-6-(2-метилпиридин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(2-метилпиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(6-бromo-пиридин-3-ил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он  
 6-(2,5-диметил-2H-пиразол-3-ил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он  
 5 6-[1-(4-фтор-фенил)-1H-пиразол-4-ил]-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он  
 8-гидрокси-6-(пиримидин-5-ил)хиназолин-4(3H)-он 2,2,2-трифторацетат  
 8-гидрокси-6-(2-метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-ил)-3H-хиназолин-4-он  
 6-(2-((диметиламино)метил)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(1-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 10 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(2-метокси-пиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(6-метокси-пиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(4-метилтиофен-3-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(2,5-диметилтиофен-3-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 15 8-гидрокси-6-(6-метилпиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(хинолин-8-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(изохинолин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 20 8-гидрокси-6-(2-гидрокси-пиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(6-морфолино-пиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(6-(диметиламино)пиридин-2-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 25 8-гидрокси-6-(2-(пиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(1,4-диметил-1H-имидазол-2-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 6-(2,6-диметил-пиридин-3-ил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он  
 8-гидрокси-6-(4-метил-2-фенилтиазол-5-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(5-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 30 8-гидрокси-6-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(3-метилпиридин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он или  
 8-гидрокси-6-(1-метил-3-(4-метилпиперазине-1-карбонил)-1H-пиразол-5-ил)хиназолин-  
 35 4(3H)-он.

Одним дополнительным воплощением настоящего изобретения являются соединения формулы I, где R<sup>1</sup> представляет собой метил, Br, F или Cl, например следующие соединения

40 5,7-дибром-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 5,7-дифтор-8-гидрокси-6-фенилхиназолин-4(3H)-он  
 7-бromo-6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-р-толилхиназолин-4(3H)-он  
 6-бromo-8-гидрокси-7-метилхиназолин-4(3H)-он  
 7-фтор-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 45 7-хлор-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он or  
 6-бromo-7-хлор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он.

Одним дополнительным воплощением настоящего изобретения являются соединения формулы I, где R<sup>3</sup> представляет собой

метил, Br, F, Cl, CF<sub>3</sub>, нитро, amino, циано, NHC(O)-фенил, или представляет собой 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, или представляет собой пиридинил, возможно замещенный метилом или морфолинилом, или представляет собой фенил, возможно замещенный метилом, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, F или C(O)N-ди-низший алкил, например

5 следующие соединения;

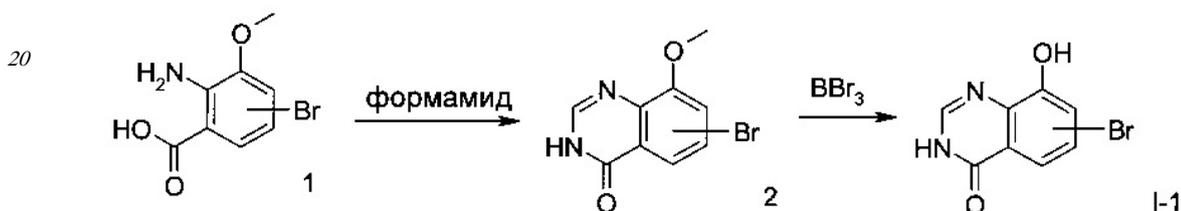
5-бromo-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 5,7-дибром-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 5,7-дифтор-8-гидрокси-6-фенилхиназолин-4(3H)-он  
 10 6-бromo-8-гидрокси-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-бromo-8-гидрокси-5-нитро-3H-хиназолин-4-он  
 6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-фенилхиназолин-4(3H)-он  
 6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-p-толилхиназолин-4(3H)-он  
 15 7-бromo-6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-p-толилхиназолин-4(3H)-он  
 6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-(3-(метилсульфонил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-(3-(трифторметил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-карбонитрил  
 20 N,N-диэтил-4-(6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)  
 бензамид  
 6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-(пиридин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-(4-(метилсульфонил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-(2-метилпиридин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-(2-морфолинопиридин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 25 6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)хиназолин-  
 4(3H)-он  
 4-[6-(4-фтор-фенил)-8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидро-хиназолин-5-ил]-бензонитрил  
 5-хлор-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 5,6-бис(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 30 6-бromo-8-гидрокси-5-(2-метилпиридин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-бromo-5-хлор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 5-хлор-8-гидрокси-6-(2-(метилсульфонилметил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 5-хлор-8-гидрокси-6-(2-((2-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)этокси)метил)фенил)  
 хиназолин-4(3H)-он 2,2,2-трифторацетат  
 35 5-бromo-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 7-фтор-5,6-бис(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 7-фтор-5-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-5-метилхиназолин-4(3H)-он  
 5-хлор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 40 5-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 5-фтор-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 6-бromo-5-фтор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 5-фтор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 5-фтор-8-гидрокси-6-(2-метилпиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 45 6-бromo-7-фтор-5-(4-фтор-фенил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он  
 6-(4-фтор-фенил)-8-гидрокси-5-нитро-3H-хиназолин-4-он  
 5-амино-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 N-(6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид или

5-хлор-8-гидрокси-6-(2-гидроксиэтил-фенил)-3Н-хиназолин-4-он.

Получение соединений формулы I по настоящему изобретению может проводиться последовательным или конвергентным синтезом. Синтезы соединений по изобретению показаны на приведенных ниже схемах 1-39. Навыки, необходимые для проведения реакций и очистки полученных продуктов, известны специалистам в данной области. Заместители и индексы, используемые в следующем описании методик, имеют значения, указанные здесь ранее, если не указано иного.

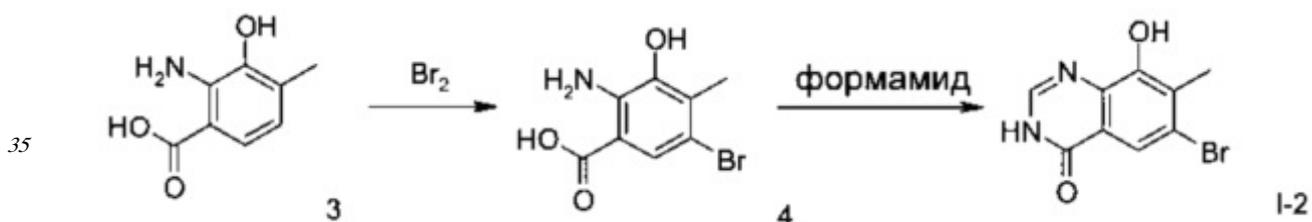
Более конкретно, соединения формулы I могут быть получены способами, приведенными ниже, способами, приведенными в примерах, или аналогичными способами. Подходящие условия реакции для отдельных стадий реакции известны специалисту в данной области. Последовательность реакций не ограничивается той, которая изображена на схемах, однако, в зависимости от исходных материалов и их реакционной способности, последовательность стадий реакции могут быть свободно изменены. Исходные вещества являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены способами, аналогичными способам, приведенным ниже, способами, описанными в ссылках, приведенных в описании или в примерах, или способами, известными в данной области техники.

Схема 1



Галогенированные соединения формулы I-1 могут быть получены в соответствии со Схемой 1: Подходяще замещенную 3-метокси-2-аминобензойную кислоту 1 циклизуют с формамидом с образованием метоксихиназолинона формулы 2. Затем метокси группу отщепляют с помощью трехбромистого бора,  $\text{NBr}_3$  или другого подходящего реагента с образованием гидроксихиназолинона формулы I-1. Гидрокси группа также может быть защищена с помощью другой защитной группы вместо метилового эфира.

Схема 2



Атом галогена может быть введен посредством галогенирования, такого как обработка производного бензойной кислоты 3 бромом и затем циклизован посредством обработки формамидом как показано на Схеме 2 для синтеза бромида I-2.

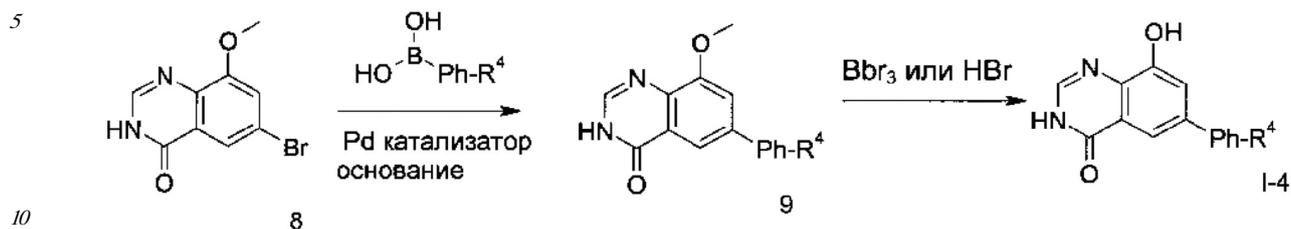
Схема 3



Производное бензойной кислоты 5 может быть превращено в йодид 6 посредством обработки подходящим йодирующим агентом, таким как  $\text{ICl}$ . Промежуточное

соединение 6 может быть циклизовано посредством обработки формамидом до эфира 7, который может быть подвергнут депротекции с получением йод-гидроксихиназолинон I-3. (Схема 3)

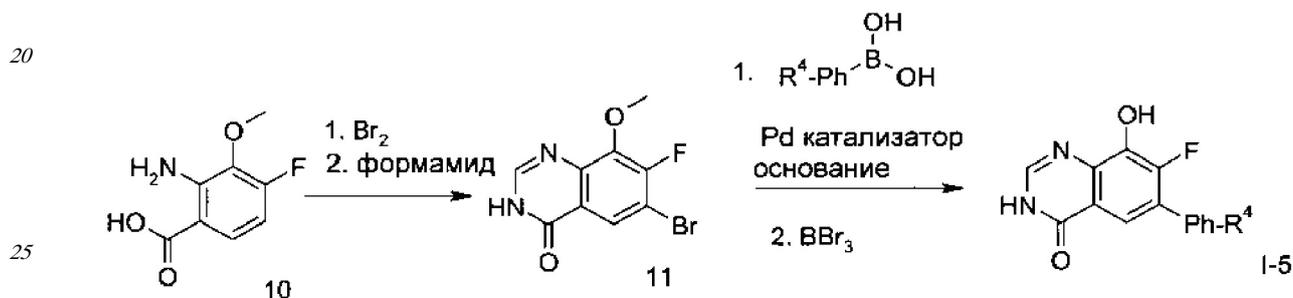
Схема 4



15 Галогенированные метоксихиназолиноны, такие как бромид 8 могут взаимодействовать с бороновыми кислотами и эфирами в присутствии подходящего палладиевого катализатора и основания с получением биариллов формулы 9. (Схема 4) Затем метокси группу отщепляют с помощью трехбромистого бора, HBr или другого

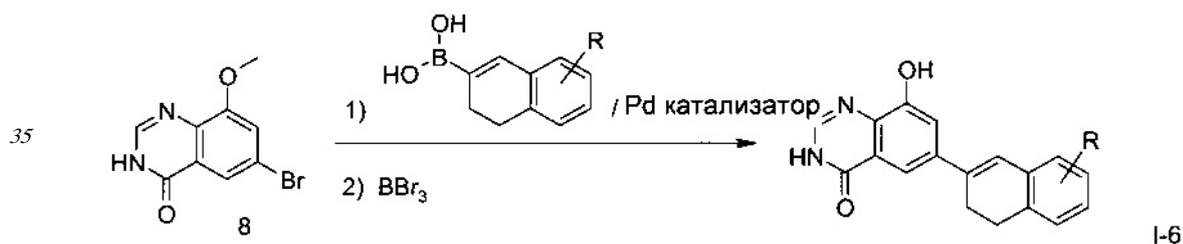
20 подходящего реагента с образованием гидроксихиназолинона формулы I-4. Гидрокси группа также может быть защищена с помощью другой защитной группы вместо метилового эфира.

Схема 5



Атом галогена может быть введен посредством галогенирования, такого как обработка 3-метокси-2-аминобензойной кислоты 10 бромом, как показано на Схеме 5, для синтеза бром-метоксихиназолинона 11. Бром-метоксихиназолинон 11 затем может быть конвертирован в биариллы формулы I-5.

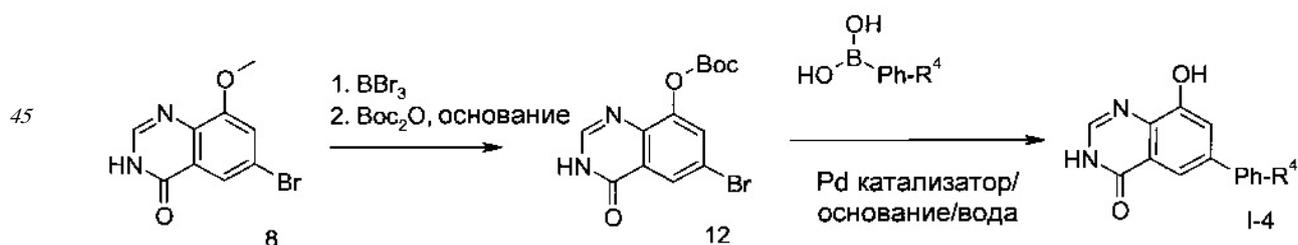
Схема 6



R представляет собой водород или низший алкил,

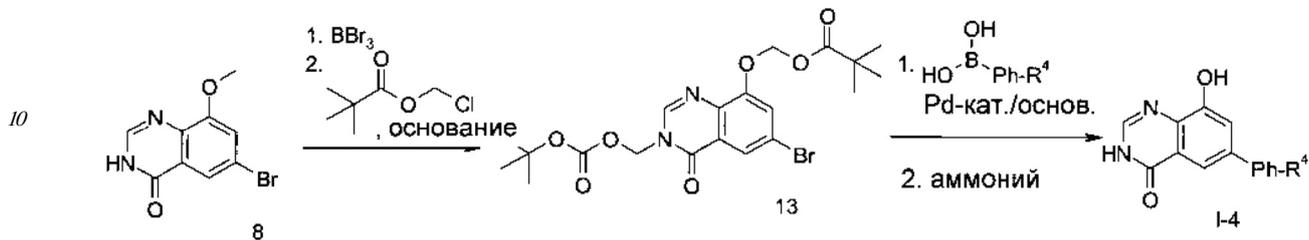
40 Как показано на Схеме 6, этот способ также может быть использован для получения алкенов формулы I-6.

Схема 7



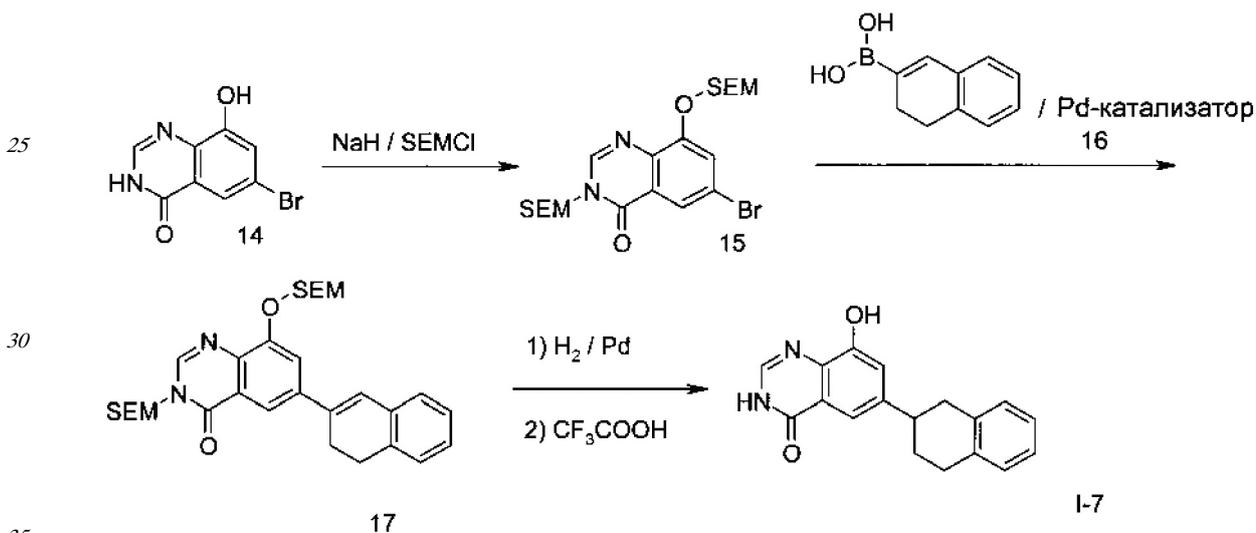
Одно альтернативной защитной группой является трет-бутилоксикарбонил (вос), который может быть введен после отщепления метокси группы метоксихиназолинона 8 посредством обработки ди-трет-бутилдикарбонатом (Вос ангидрид)  $\text{Voc}_2\text{O}$  в присутствии подходящего основания с получением промежуточного соединения 12. Бромид 12 может быть затем превращен в биарилы формулы I-4. (Схема 7)

Схема 8



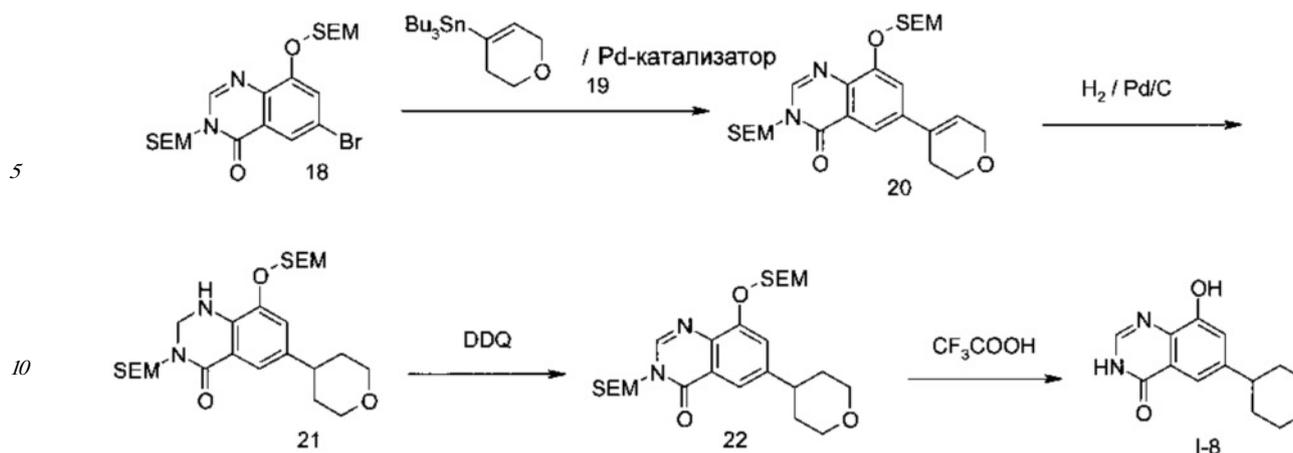
Другой альтернативной защитной группой является пивалоил оксиметил (ПОМ), который может быть введен после отщепления метокси группы от соединения 8 в присутствии подходящего основания с получением бромида 13. Бромид 13 может быть затем превращен посредством обработки бороновыми кислотами в присутствии подходящего палладиевого катализатора и основания, с последующей депротекцией в подходящей среде, такой как обработка аммонием до биарилы формулы I-4. (Схема 8)

Схема 9



Бром-гидроксихиназолиноны формулы 14 могут быть защищены в качестве бис-SEM эфиров (SEM = триметилсилилэтоксиметил) формулы 15 посредством обработки SEM-Cl в присутствии подходящего основания, такого как гидрид натрия, как показано на Схеме 9. Промежуточное соединение 15 может быть затем превращено в алкены формулы 17 посредством обработки бороновой кислотой формулы 16 в присутствии подходящего палладиевого катализатора. Алкены формулы 17 могут быть восстановлены до алканов с помощью водорода в присутствии палладия и депротекции в кисло среде, такой как обработка трифторуксусной кислотой с получением соединений формулы I-7. (Схема 9)

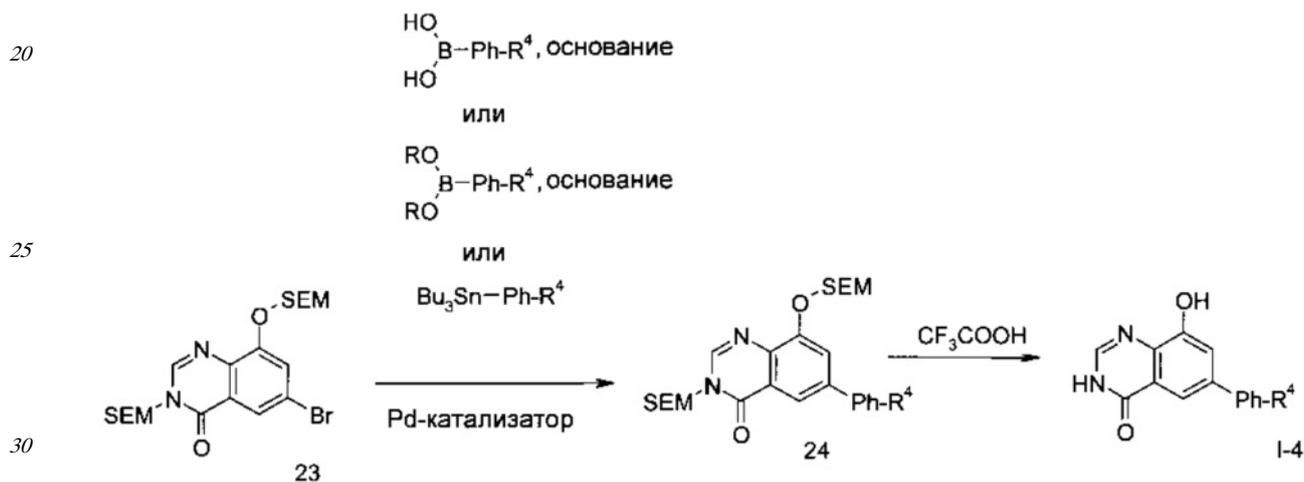
Схема 10



Бромид 18 может быть обработан станнаном 19 в присутствии подходящего палладиевого катализатора с получением промежуточного соединения 20.

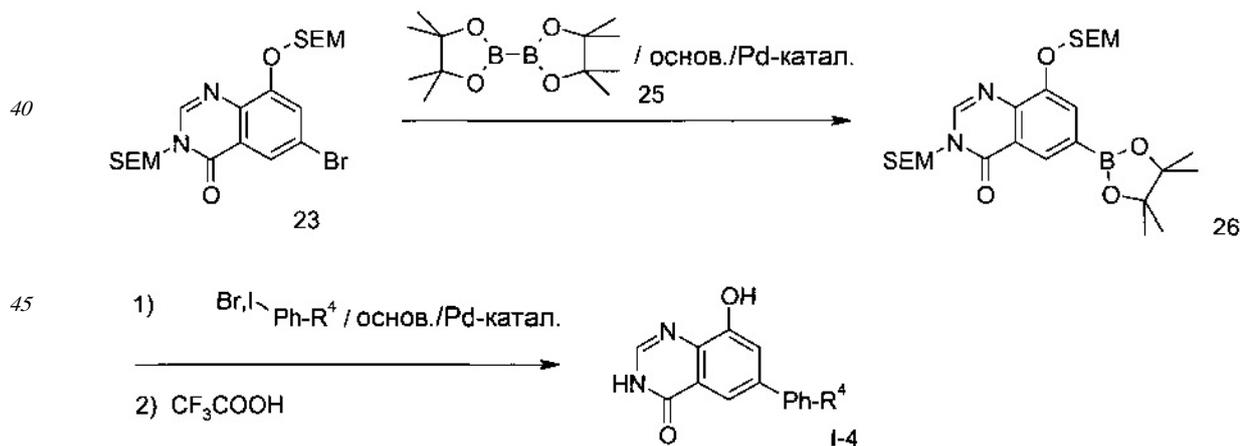
15 Гидрогенизация в присутствии палладия и окисление подходящим окислительным агентом, таким как DDQ, дают промежуточное соединение 22, которое может быть подвергнуто депротекции до гидросихиназолинона I-8. (Схема 10)

Схема 11



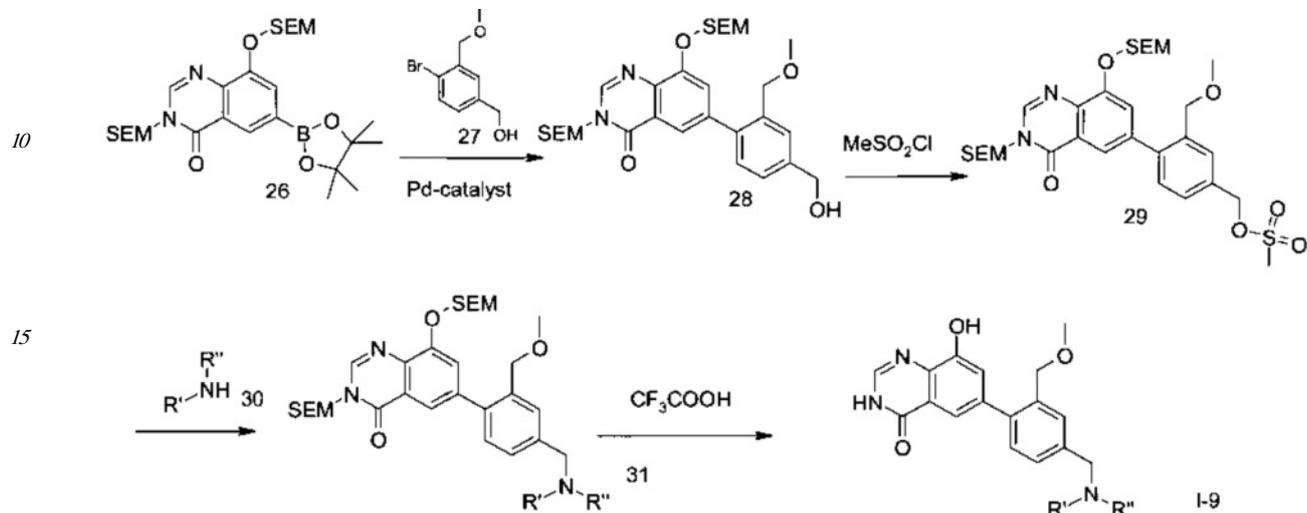
Бромид 23 может быть обработан бороновыми кислотами или бороновыми эфирами в присутствии подходящего палладиевого катализатора и основания, обычно в присутствии воды, (Связывание Сузуки), или соединений органического олова в присутствии подходящего палладиевого катализатора (связывание Стилла) и подвергнут депротекции с получением соединений I-4 как показано на Схеме 11.

Схема 12



Бромид 23 может быть превращен в эфиры бороновой кислоты формулы 26 посредством обработки соединением 25 в присутствии подходящего основания и палладиевого катализатора (Схема 12). Промежуточное соединение 26 могут быть обработаны арилыодидами или бромидом в присутствии подходящего основания и палладиевого катализатора с получением после депротекции биариллов формулы I-4.

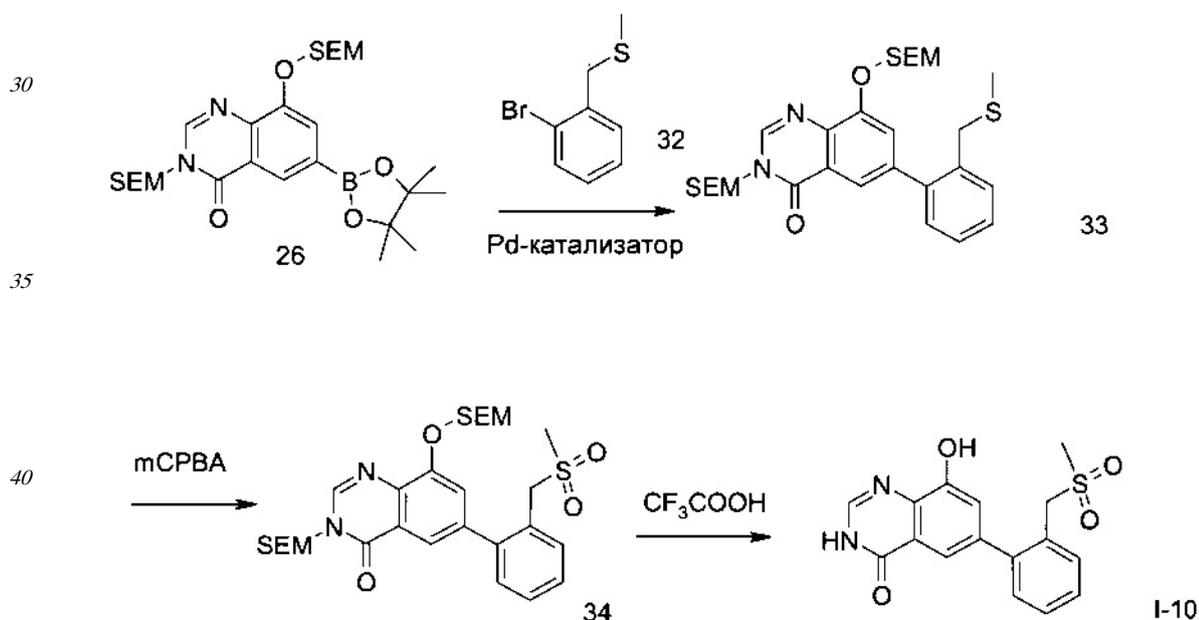
Схема 13



R' и R'' представляю собой низший алкил.

Бороновый эфир 26 может быть конвертирован с бромидом 27 в присутствии подходящего палладиевого катализатора (Связывание Сузуки) до биарила 28. Спирт 28 может быть активирован подходящим реагентом, таким как метилсульфонилхлорид и затем замещен посредством добавления аминов формулы 30 с получением промежуточных соединений формулы 31. Депротекция дает амины формулы I-9. (Схема 13)

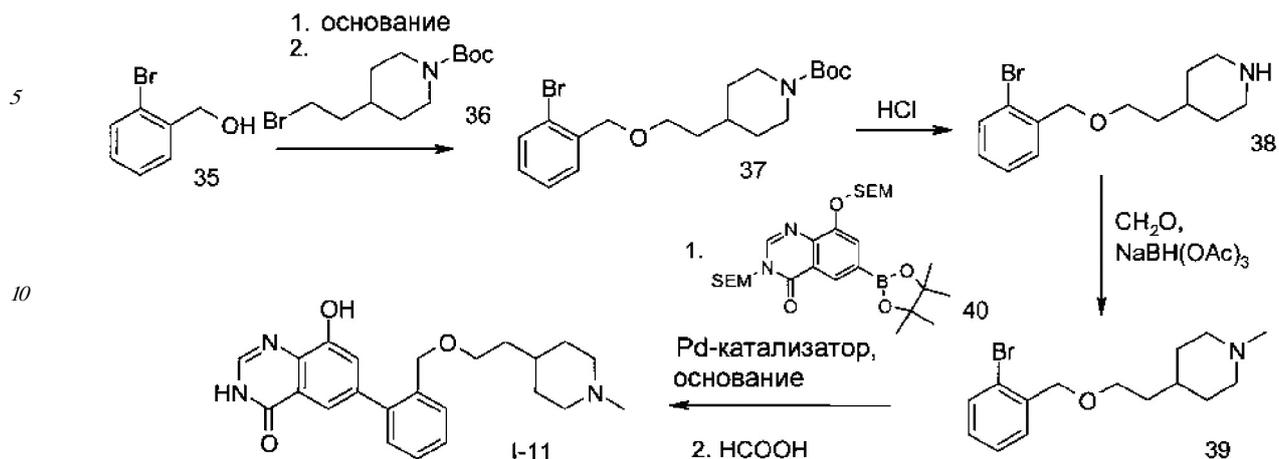
Схема 14



Бороновый эфир 26 может быть конвертирован с бромидом 32 в присутствии подходящего палладиевого катализатора (Связывание Сузуки) в биарил 33. Тиоэфир 33 может быть окислен с помощью подходящего окислительного агента, такого как mCPBA, с получением промежуточного соединения 34. Депротекция дает сульфон

формулы I-10. (Схема 14)

Схема 15



15

Спирт 35 может быть превращен в эфир 37 посредством обработки подходящим

основанием и бромидом 36. Амин 38 может быть получен из 37 с помощью депротекции

подходящим реагентом, таким как соляная кислота или трифторуксусная кислота.

Обработка амина 38 формальдегидом и подходящим восстанавливающим агентом,

20

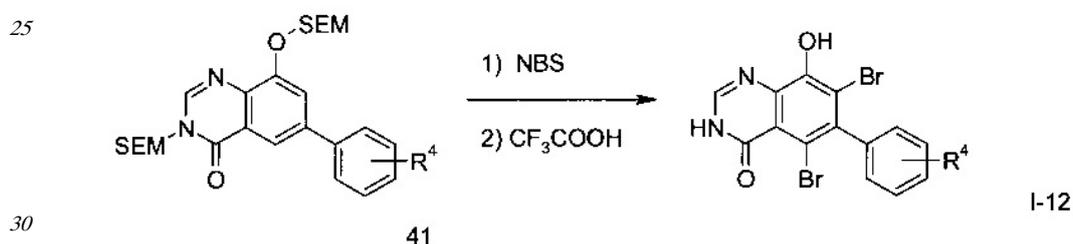
таким как  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , дает амин 39, который может быть конвертирован посредством

обработки бороновым эфиром 40 в присутствии подходящего палладиевого

катализатора и основания (связывание Сузуки), с последующей депротекцией с

получением амина I-11. (Схема 15)

Схема 16

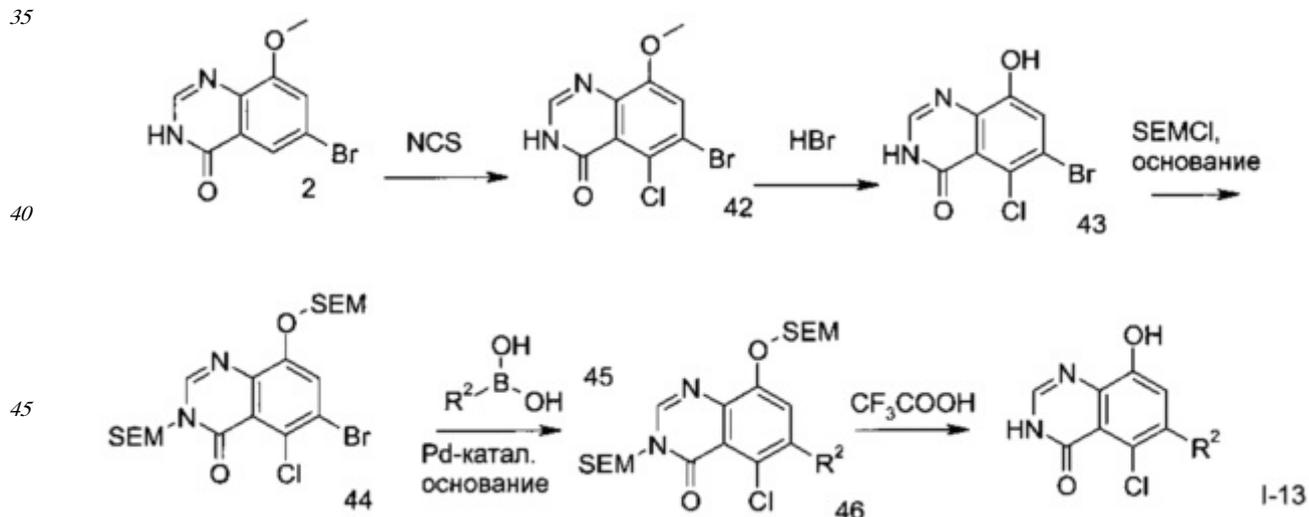


Биарилы формулы 41 могут быть бромированы посредством обработки подходящим

галогенирующим агентом, таким как NBS, и подвергнуться депротекции с получением

соединений формулы I-12. (Схема 16)

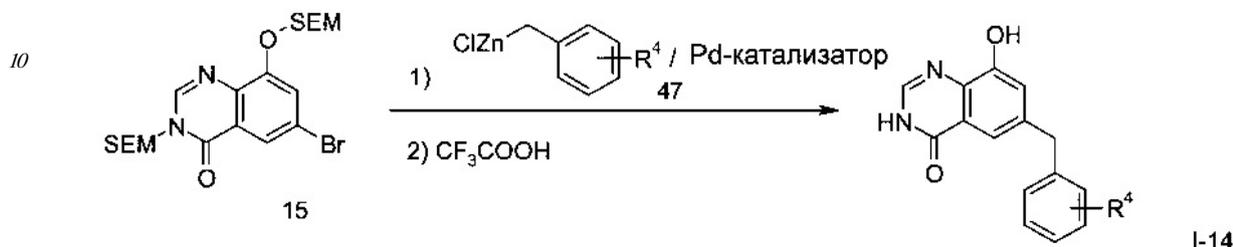
Схема 17



Бромид 2 может быть хлорирован с помощью подходящего хлорирующего агента, такого как NCS, с получением промежуточного соединения 42, которое может быть подвергнуто депротекции и затем защищено обработкой с помощью SEM-Cl в присутствии подходящего основания с получением промежуточного соединения 44.

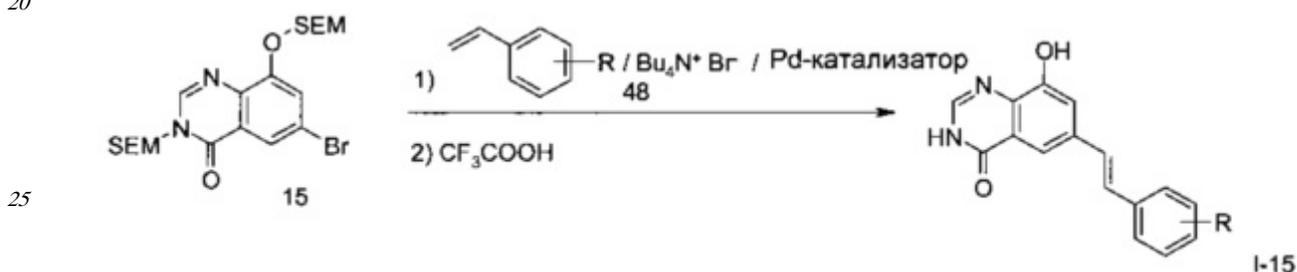
5 Обработка соединения 44 бороновой кислотой формулы 45 в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания (Связывание Сузуки) дает биарилы формулы 46, которые после депротекции дают биарилы формулы I-13. (Схема 17)

Схема 18



15 Бромид 15 может быть обработан органоцинковыми реагентами формулы 47 в присутствии подходящего палладиевого катализатора (связывание Негиси) и подвергнуться депротекции с получением соединений формулы I-14, как показано на Схеме 18.

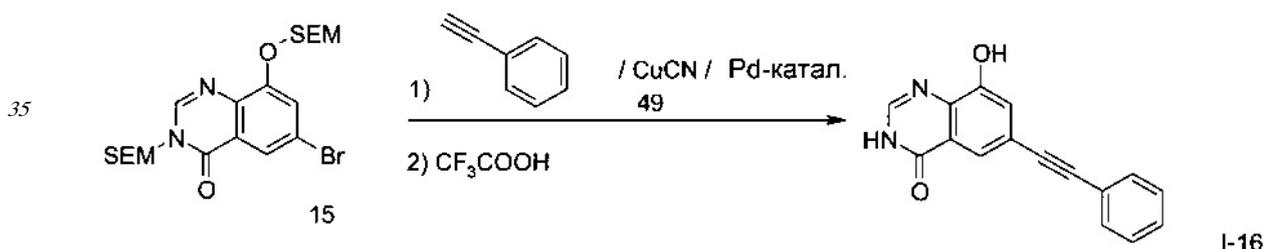
Схема 19



R представляет собой водород или низший алкил.

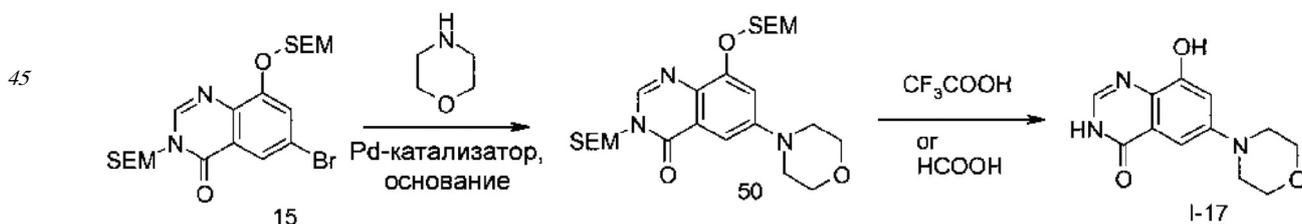
30 Бромид 15 может быть обработан алкенами формулы 48 в присутствии подходящего палладиевого катализатора (связывание Хека) и подвергнуться депротекции с получением алкенов формулы I-15 как показано на Схеме 19.

Схема 20



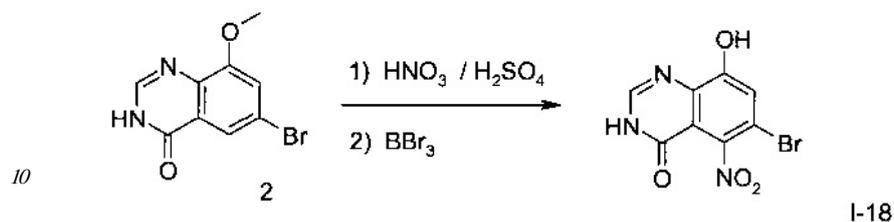
40 Бромид 15 может быть обработан алкинами формулы 49 в присутствии подходящего палладиевого катализатора (связывание Соногашеры) и подвергнуться депротекции с получением алкинов формулы I-16, как показано на Схеме 20.

Схема 21



Бромид 15 может быть обработан аминами (например, морфолином) в присутствии подходящего палладиевого катализатора и основания (связывание Бухвальда-Хартвига) и подвергнуться депротекции с получением аминов формулы I-17, как показано на Схеме 21.

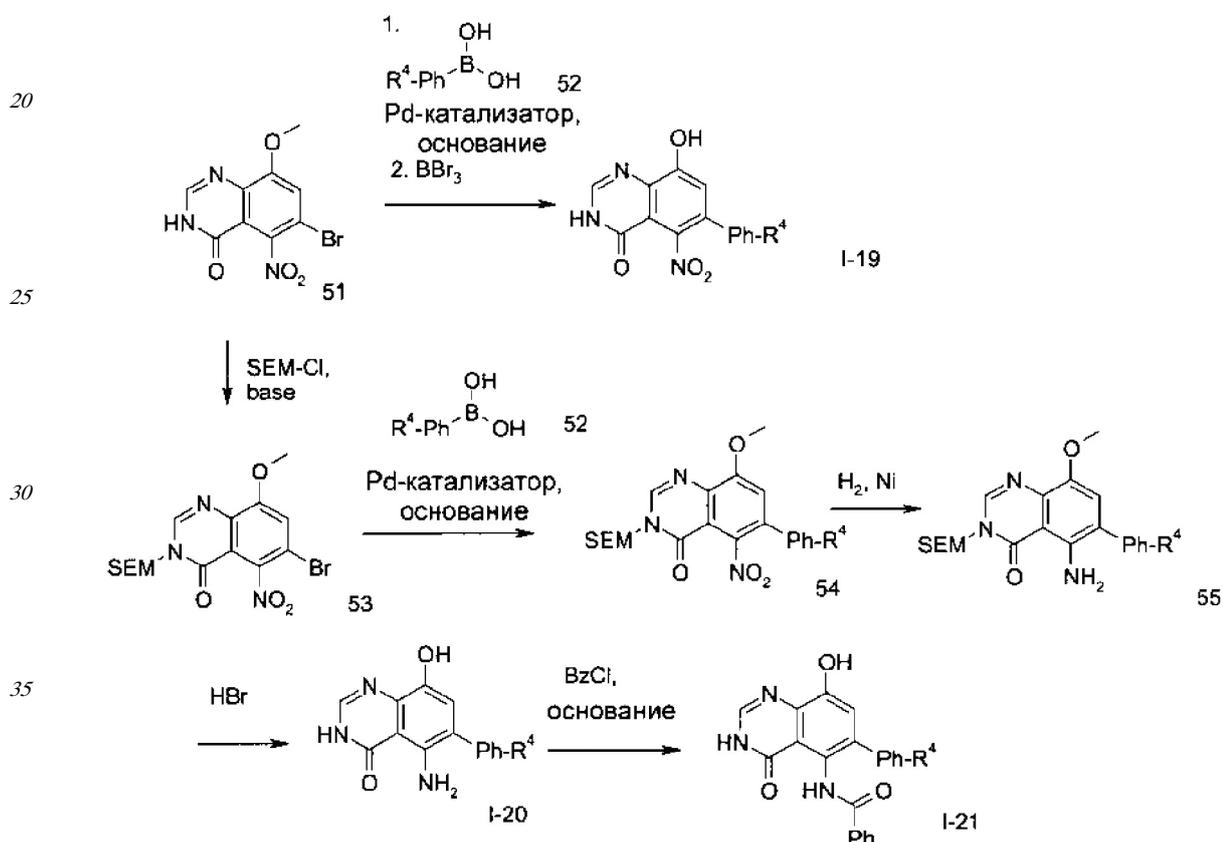
5 Схема 22



Метоксихиназолинон 2 может быть нитрирован посредством добавления азотной кислоты в присутствии серной кислоты или с помощью других подходящих нитрирующих агентов. Затем метокси группу отщепляют с помощью трехбромистого бора,  $\text{HBr}$  или другого подходящего реагента с образованием гидроксихиназолинона I-18.

15

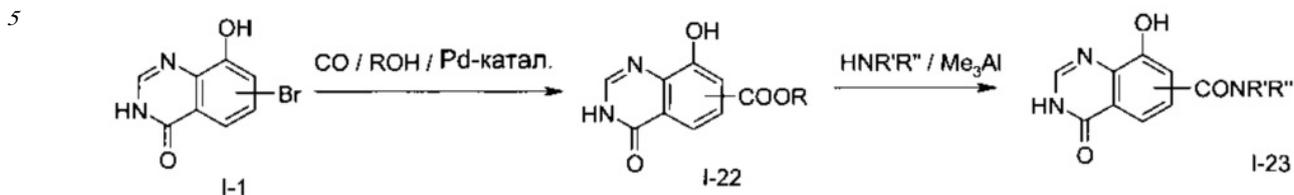
Схема 23



Нитроарил 51 может быть превращен в гидроксихиназолинон I-19 посредством обработки арилбороновыми кислотами формулы 52 в присутствии подходящего палладиевого катализатора и основания (связывание Сузуки) с последующей депротекцией (Схема 23). Обработка соединения 51 SEM-Cl и подходящим основанием дает промежуточное соединение 53, которое может быть превращено в биарилы формулы 54 посредством обработки арилбороновыми кислотами формулы 52 в присутствии подходящего палладиевого катализатора и основания (связывание Сузуки). Гидрогенизирование в присутствии подходящего катализатора, такого как никель Ренея, дает промежуточные соединения формулы 55, которые могут быть подвергнуты

депротекции с получением анилинов формулы I-20. Анилины формулы I-20 могут быть обработаны хлорангидридами, такими как бензоилхлорид в присутствии подходящего основания с получением амида формулы I-21.

Схема 24

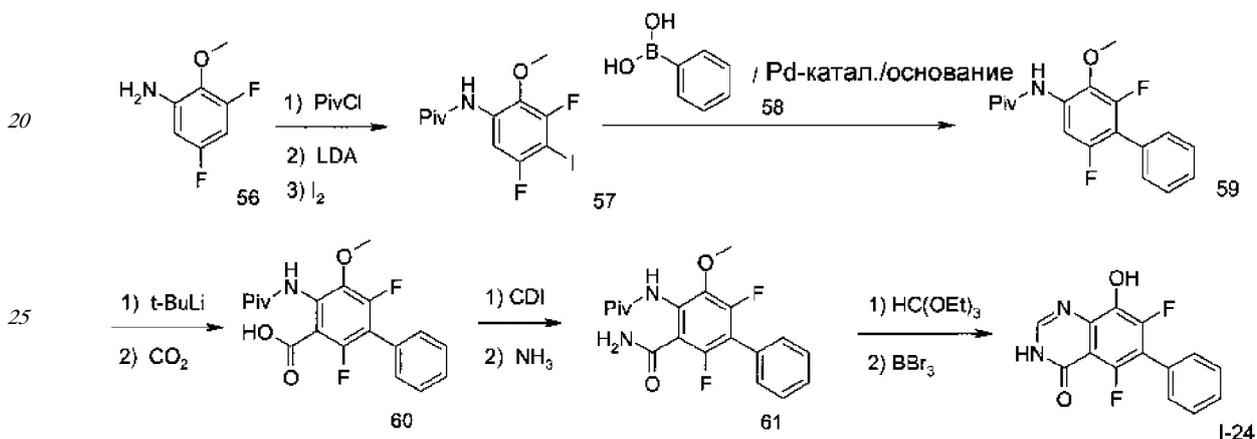


R представляет собой низший алкил.

15

Эфиры формулы I-22 могут быть получены посредством обработки бромидов формулы I-1 монооксидом углерода в присутствии подходящего палладиевого катализатора и спирта. Эфиры формулы I-22 затем могут быть конвертированы в амиды формулы I-23 посредством обработки подходящими аминами в присутствии подходящей кислоты Льюиса, такой как триметилалюминий. (Схема 24)

Схема 25



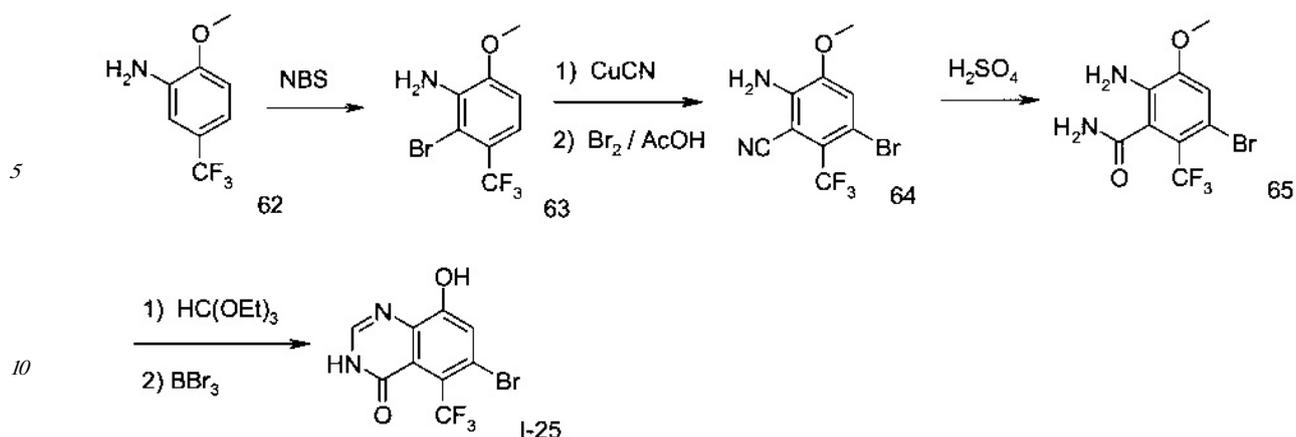
30

Обработка дифторида 56 пивалоилхлоридом, с последующим депротонированием подходящим сильным основанием, таким как LDA, и йодирование дает промежуточное соединение 57. Обработка соединения 57 фенолбороновой кислотой в присутствии палладиевого катализатора и основания дает биарил 59. Карбоновая кислота 60 может быть получена из соединения 59 посредством депротонирования сильным основанием, таким как t-BuLi, с последующей обработкой диоксидом углерода. Карбоновая кислота 60 может быть превращена в амид 61 посредством активирования подходящим реагентом, таким как CDI, с последующей обработкой аммонием. Гидроксихиназолин I-24 может быть получен из 61 посредством циклизации с помощью HC(OEt)<sub>3</sub>, с последующей депротекцией. (Схема 25)

Схема 26

40

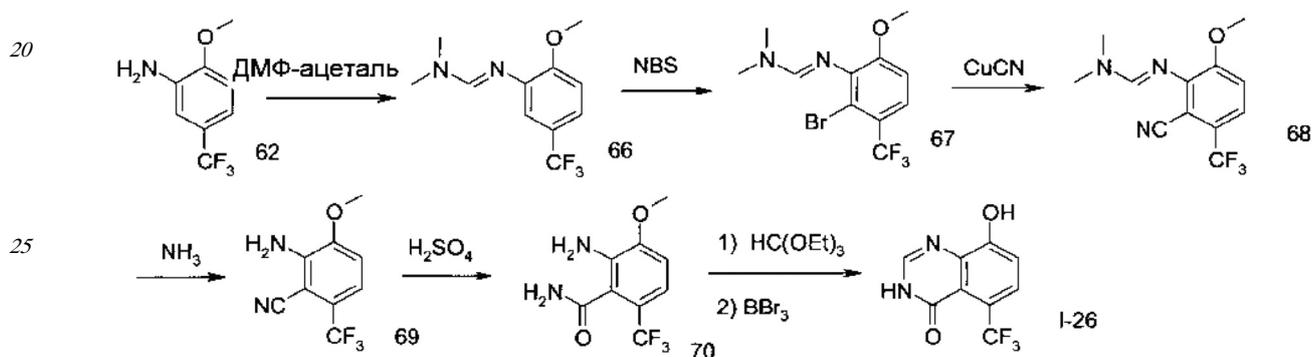
45



15

Взаимодействие производного анилина 62 с подходящим бромлирующим агентом, таким как NBS, дает промежуточное соединение 63, которое может быть превращено в нитрил 64 посредством обработки цианидом меди с последующим бромированием. Нитрил 64 может быть гидролизован до амида 65. Циклизация с HC(OEt)<sub>3</sub> с последующей депротекцией дает гидроксихиназолинон I-25. (Схема 26)

Схема 27



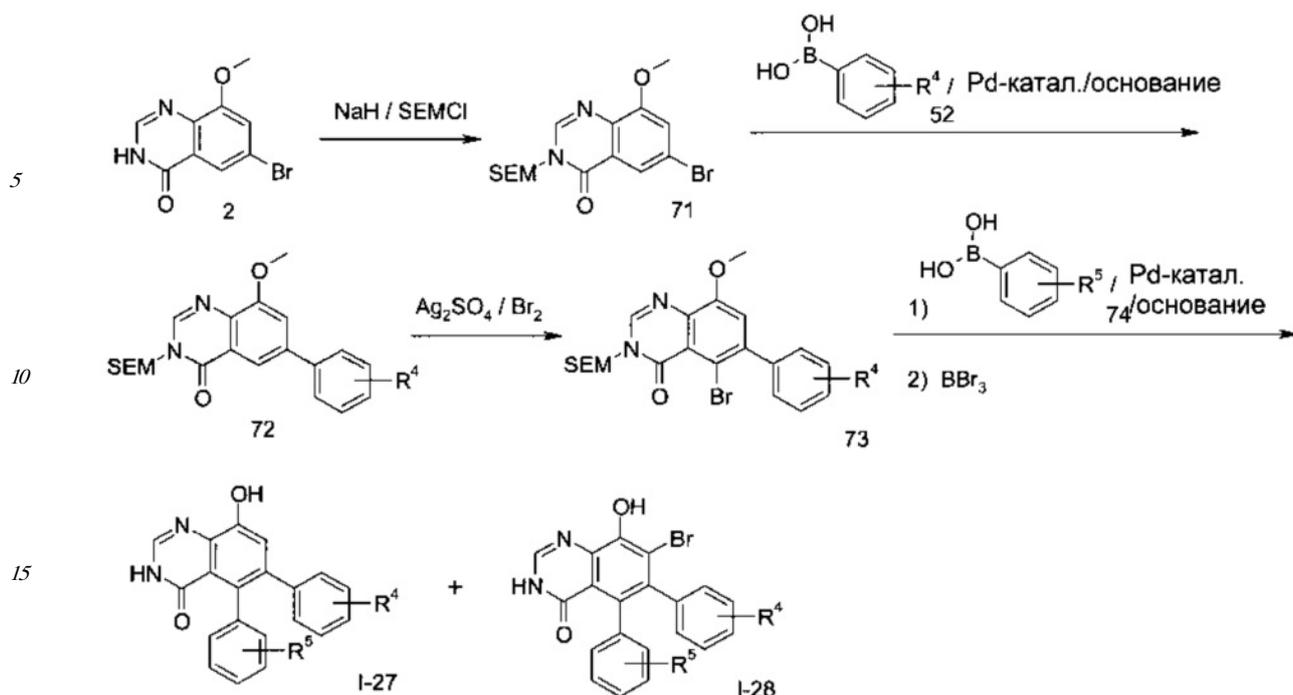
30

Производное анилина 62 может быть превращено посредством обработки ДМФ-ацеталь в промежуточное соединение 66, которое может быть бромировано подходящим реагентом, таким как NBS, до бромида 67. Обработка соединения 67 цианидом меди дает нитрил 68, который может быть подвергнут депротекции посредством добавления аммония к соединению 69. Нитрил 69 может быть гидролизован до амида 70. Циклизация с HC(OEt)<sub>3</sub> с последующей депротекцией дает гидроксихиназолинон I-26. (Схема 27)

Схема 28

40

45

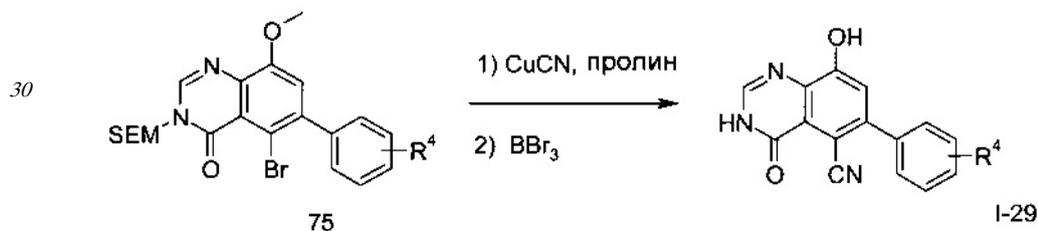


20

25

Бромин 2 может быть защищен посредством обработки SEM-Cl и подходящим основанием с получением промежуточного соединения 71. Обработка бороновыми кислотами формулы 52 в присутствии подходящего палладиевого катализатора и основания (связывание Сузуки) дает биарилы формулы 72. Бромирование в присутствии солей серебра дает бромиды формулы 73, которые могут быть обработаны бороновыми кислотами в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания, с последующей депротекцией с получением гидроксихиназолинонов формулы I-27 и I-28. (Схема 28)

Схема 29



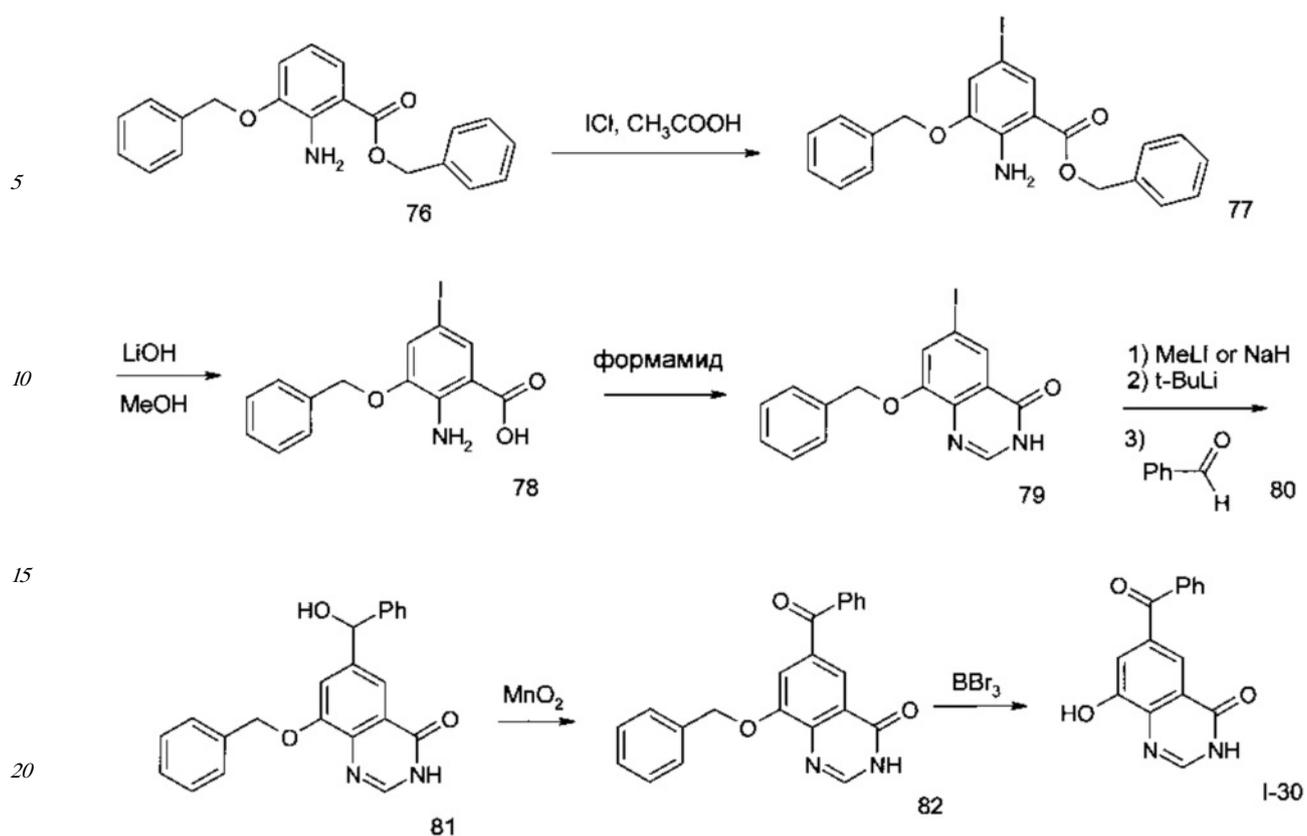
35

Бромиды формулы 75 могут быть превращены в гидроксихиназолиноны формулы I-29 посредством обработки цианидом меди в присутствии пролина, с последующей депротекцией. (Схема 29)

Схема 30

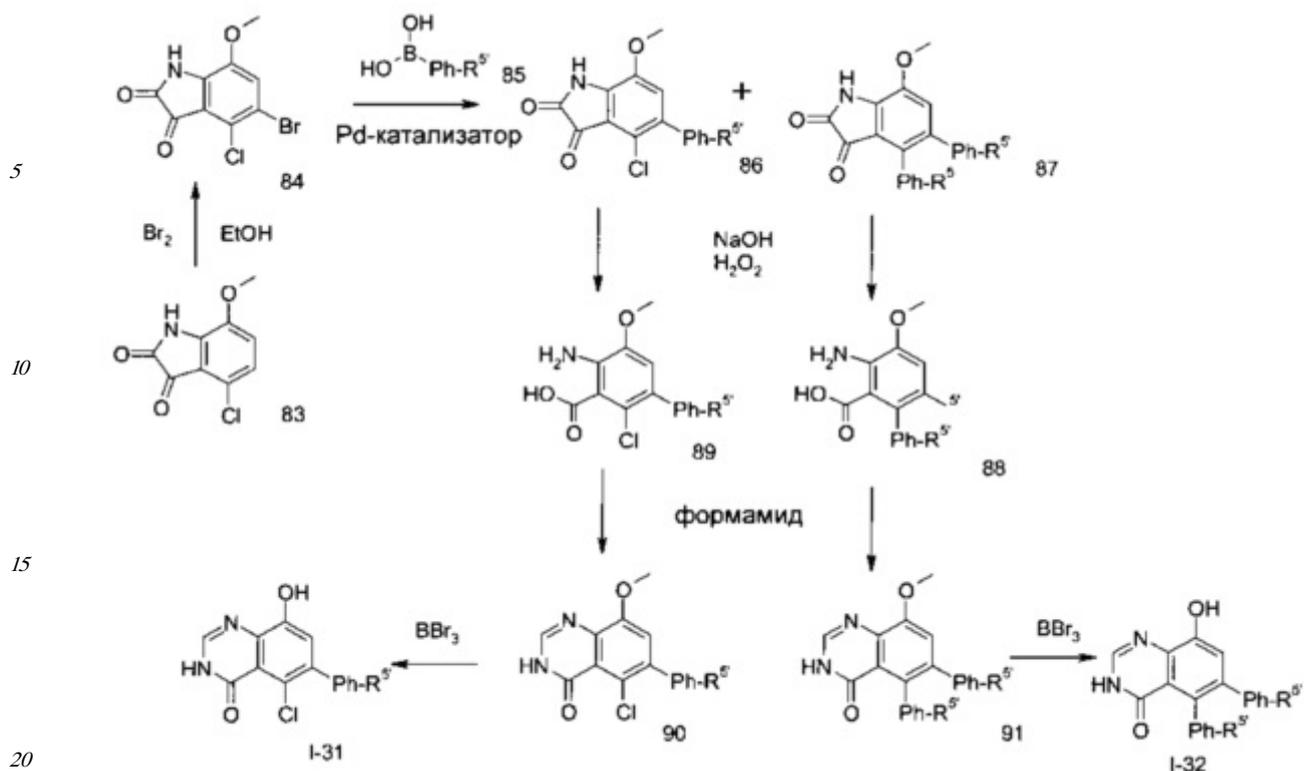
40

45



Йодирование производного анилина 76 подходящим реагентом, таким как ICl, дает промежуточное соединение 77. Эфир 77 может быть гидролизован до карбоновой кислоты 78 и затем циклизован до 79. Депротонирование, с последующим йод-литиевым обменом и обработка альдегидом формулы 80 дает спирты формулы 81. Окисление 81 подходящим окислительным агентом, таким как диоксид марганца, с последующей депротекцией дает кетоны формулы I-30. (Схема 30)

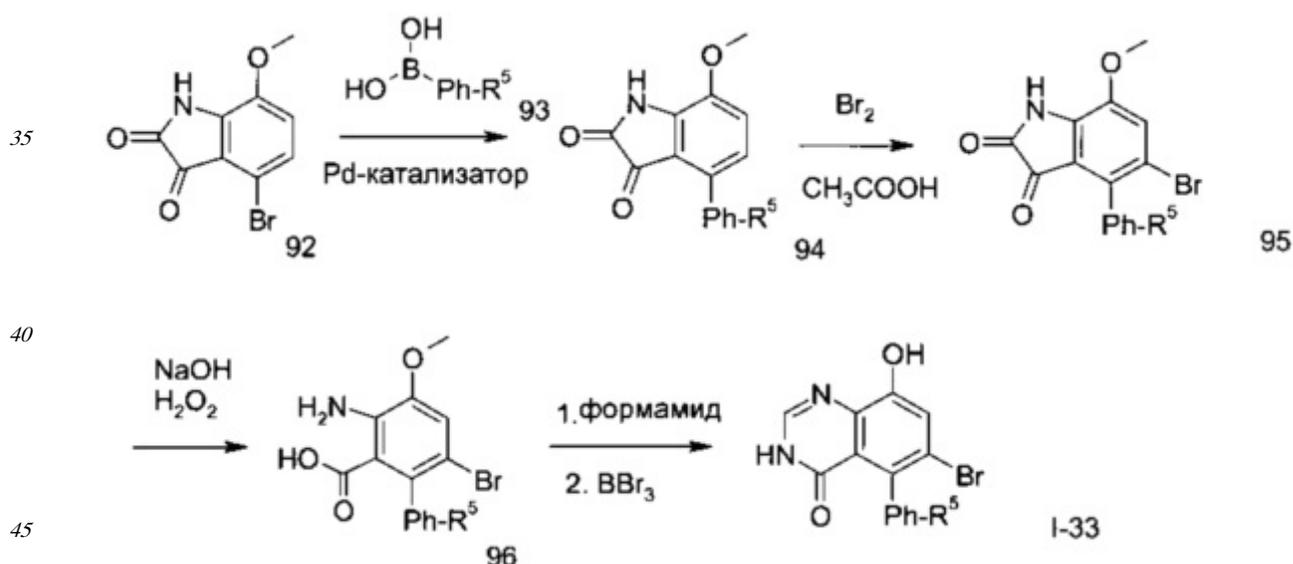
Схема 31



$R^5$  представляет собой низший алкил,  $SO_2$ -низший алкил, низший алкил, замещенный галогеном, CN, F или  $C(O)N$ (низший алкил)<sub>2</sub>.

25 Бромирование производного изатина 83 дает бромид 84. Обработка бороновыми кислотами формулы 85 в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания (Связывание Сузуки) дает биарилы формулы 86 и 87. Окисление подходящим окислительным агентом, таким как пероксид водорода, дает карбоновые кислоты 89 и 88, которые могут быть циклизованы с помощью формамида и затем подвергнуться депротекции до гидроксизиназолинонов I-31 и I-32. (Схема 31)

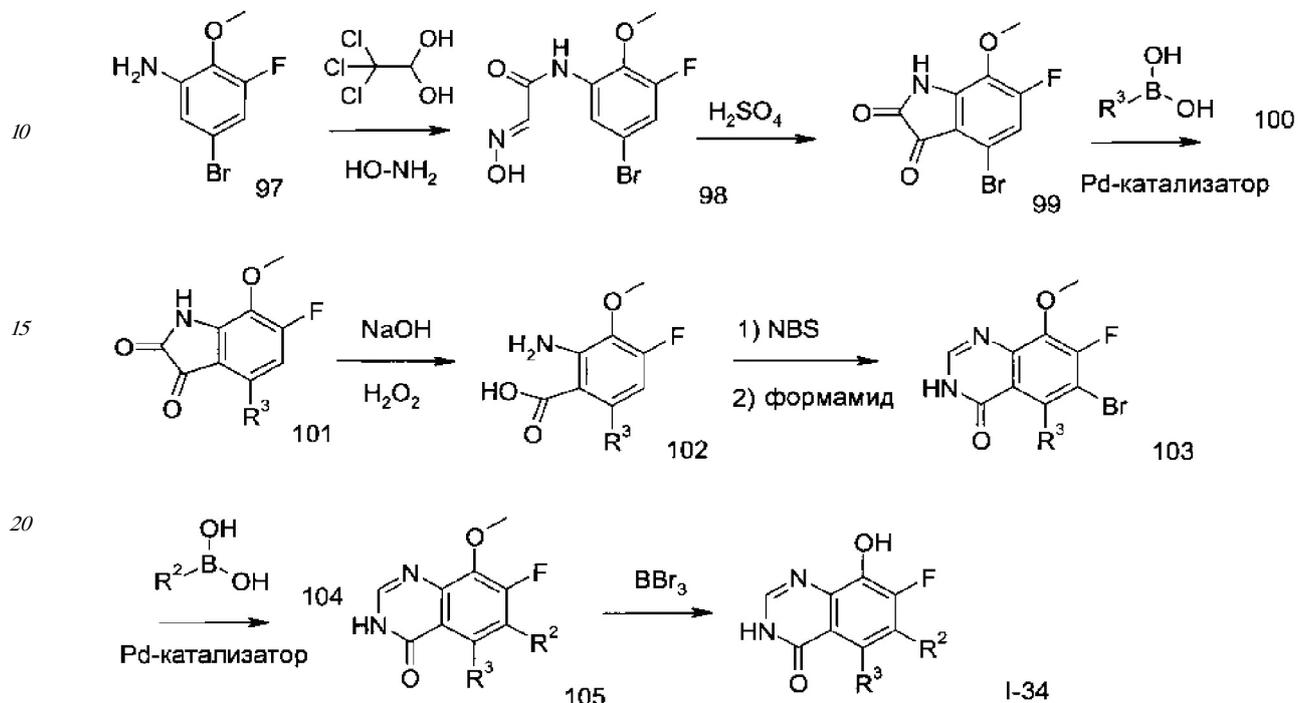
30 Схема 32



Бромиды 92 могут быть превращены в биарилы формулы 94 посредством обработки бороновыми кислотами формулы 93 в присутствии палладиевого катализатора и

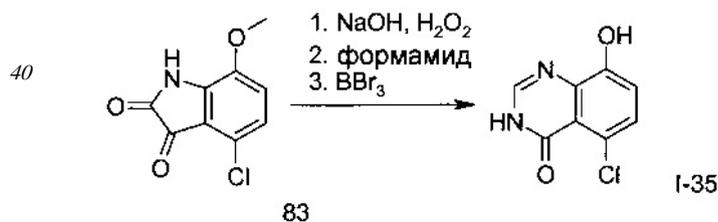
основания (связывание Сузуки). Бромирование, например, посредством обработки бромом в трифторуксусной кислоте, дает бромиды формулы 95. Окисление подходящим окислительным агентом, таким как пероксид водорода, дает карбоновые кислоты формулы 96, которые могут быть циклизованы посредством обработки формамидом и подвергнуться депротекции до гидроксихиназолинонов формулы I-33. (Схема 32)

Схема 33



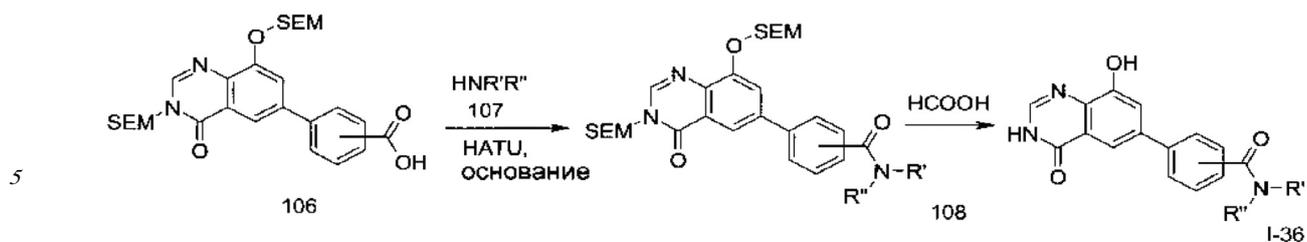
Анилиновое производное 97 может быть превращено в изатин 98 посредством обработки 2,2,2-трихло-этан-1,1-диолом и гидросиламином, с последующей циклизацией в концентрированной серной кислоте. Бромид 99 может быть превращен в биарилы формулы 101 посредством обработки бороновыми кислотами формулы 100 в присутствии палладиевого катализатора и основания (связывание Сузуки). Окисление подходящим окислительным агентом, таким как пероксид водорода, дает карбоновые кислоты формулы 102. Бромирование подходящим реагентом, таким как NBS, с последующей циклизацией с формамидом дает хиназолиноны формулы 103. Бромид 103 может быть арилирован до соединений формулы 105 посредством обработки бороновыми кислотами формулы 104 в присутствии палладиевого катализатора и основания (связывание Сузуки). Депротекция дает гидроксихиназолиноны формулы I-34. (Схема 33)

Схема 34



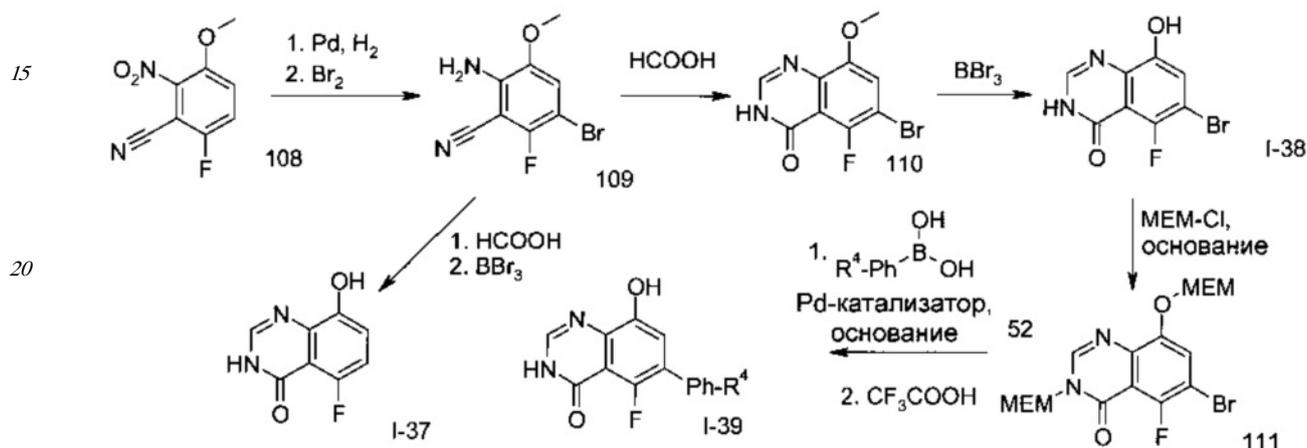
Производное изатина 83 может быть окислено подходящим реагентом, таким как пероксид водорода, циклизовано с формамидом и затем подвергнуто депротекции с получением гидроксихиназолинона I-35. (Схема 34)

Схема 35



10 Производные карбоновой кислоты формулы 106 могут быть связаны с аминами формулы 107 в присутствии подходящего связывающего реагента, такого как HATU и подходящего основания с получением амидов формулы 108. Амиды формулы 108 могут подвергнуться депротекции до гидроксихиназолинонов формулы I-36. (Схема 35)

Схема 36



25 Нитроарил 108 может быть восстановлен подходящим восстанавливающим агентом, таким как водород, в присутствии палладия и затем бромирован с получением бромида 109. Бромид 109 может быть циклизован с помощью муравьиной кислоты и затем подвергнут депротекции с получением гидроксихиназолинона I-38. Бромид 109 может быть циклизован с помощью муравьиной кислоты и затем подвергнут депротекции с получением гидроксихиназолинона I-37. Обработка MEM-Cl и подходящим основанием дает промежуточное соединение 111. Биарилы формулы I-39 могут быть получены из соединения 111 посредством обработки бороновыми кислотами формулы 52 в присутствии подходящего палладиевого катализатора и основания, с последующей депротекцией. (Схема 36)

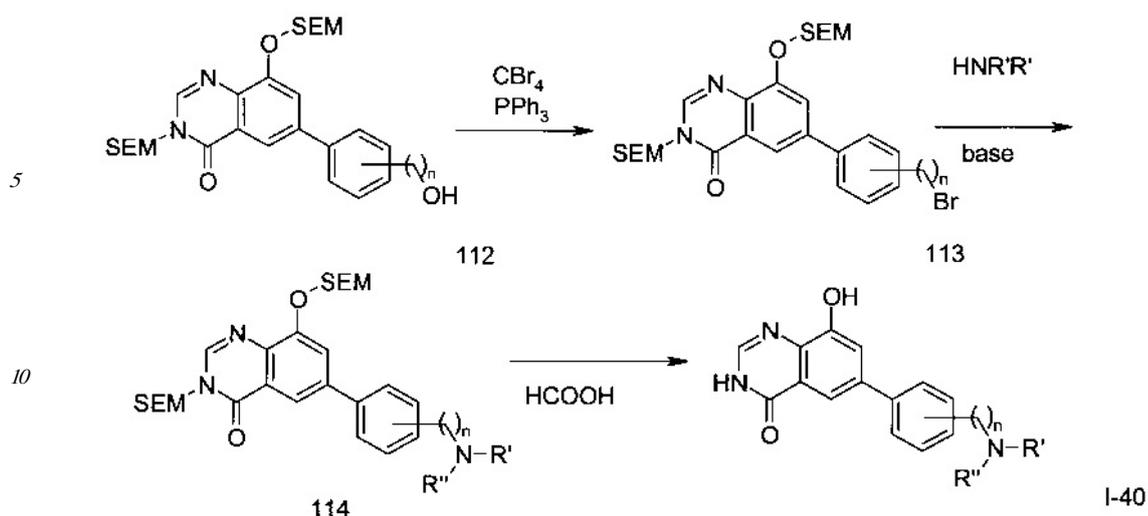
30

35

Схема 37

40

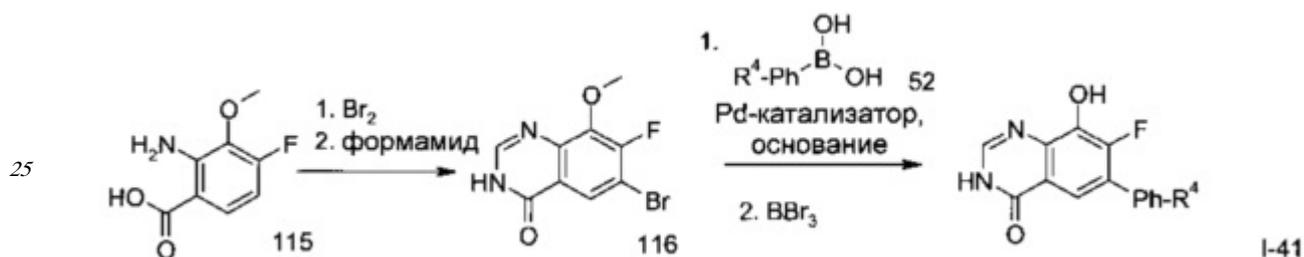
45



R' и R'' представляют собой низший алкил.

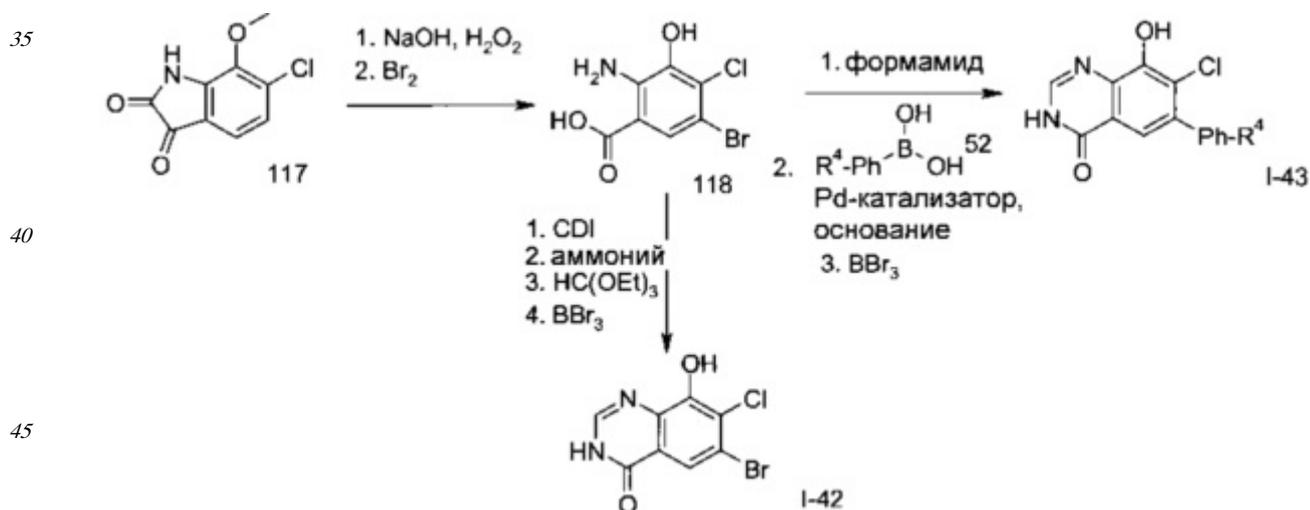
15 Спирты формулы 112 могут быть превращены в бромиды формулы 113 посредством обработки тетрабромидом углерода в присутствии трифенилфосфина. Бромиды 113 могут быть превращены в амины формулы 114 посредством обработки аминами формулы HNR'R'' в присутствии подходящего основания. Депротекция дает гидроксихиназолиноны формулы I-40. (Схема 35)

20 Схема 38



30 Карбоновая кислота 115 может быть бромирована и затем циклизована с помощью формамида с получением бромида 116. Биарилы формулы I-41 могут быть получены из 116 посредством обработки бороновыми кислотами формулы 52 в присутствии подходящего палладиевого катализатора и основания (связывание Сузуки), с последующей депротекцией.

35 Схема 39



Производное изатина 117 может быть окислено подходящим окислительным агентом,

таким как пероксид водорода, и затем бромировано до карбоновой кислоты 118. Циклизация с помощью формамида и взаимодействие с бороновыми кислотами в присутствии подходящего палладиевого катализатора и основания (связывание Сузуки), с последующей депротекцией дает биарилы формулы I-43. Обработка кислоты 118 с помощью CDI, с последующим аммонием, циклизация и депротекция дают гидроксихиназолинон I-42. (Схема 39)

#### Выделение и очистка соединений

Выделение и очистка соединений и промежуточных соединений, описанных здесь, может быть осуществлена, если необходимо, с помощью любым подходящим способом разделения или очистки, таких как, например, фильтрации, экстракции, кристаллизации, колоночной хроматографии, тонкослойной хроматографии, хроматография в толстом слое, препаративная жидкостная хроматография низкого или высокого давления или комбинации этих способов. Конкретные иллюстрации подходящих методик разделения и выделения могут быть даны со ссылкой на способы и примеры, изложенные ниже.

Тем не менее, другие эквивалентные процедуры разделения или выделения, конечно, также могут быть использованы. Рацемические смеси хиральных соединений формулы I могут быть разделены с использованием хиральной ВЭЖХ.

#### Соли соединений формулы I

Соединения формулы I являются основными и могут быть превращены в соответствующие кислотно-аддитивные соли. Превращение осуществляют путем обработки по меньшей мере стехиометрическим количеством соответствующей кислоты, такой как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., и органической кислоты, такой как уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и т.п.. Как правило, свободное основание растворяют в инертном органическом растворителе, таком как диэтиловый эфир, этилацетат, хлороформ, этанол или метанол и т.п., и добавляют кислоту в аналогичном растворителе. Температуру поддерживают в пределах от 0°C до 50°C. Полученная соль выпадает в осадок самопроизвольно или может быть выделена из раствора с помощью менее полярного растворителя.

Кислотно-аддитивные соли основных соединений формулы I могут быть превращены в соответствующие свободные основания обработкой по меньшей мере стехиометрическим эквивалентом подходящего основания, такого как гидроксид натрия или калия, карбонат калия, бикарбонат натрия, аммиак, и т.д.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые аддитивные соли обладают ценными фармакологическими свойствами. В частности, было обнаружено, что соединения настоящего изобретения обладают активностью в качестве ингибиторов СОМТ.

Соединения были исследованы в соответствии с тестом, приведенным далее  
Флуоресцентный анализ СОМТ (опубликованный в WO 2012/013614)

#### Принцип анализа

Флуоресцентный анализ для идентификации ингибиторов СОМТ основан на том факте, что субстрат, который представляет собой 4-нитрокатехол, меченый флуоресцентным красителем Alexa Fluor 488, подвергается специфическим внутримолекулярному взаимодействию, приводящему к уменьшению флуоресценции

Alexa Fluor 488. Это внутримолекулярное взаимодействие нарушается, в случае метилирования 4-нитрокатехола. Таким образом, метилирование 4-нитрокатехол-Alexa Fluor 488 субстрата посредством СОМТ через перенос метильной группы S-аденозилметионина (SAM) на субстрат приводит к увеличению интенсивности флуоресценции. Это увеличение флуоресценции может быть измерено кинетически. Рассчитывается наклон кинетики линейного диапазона. Соединение-ингибитор снижает наклон.

#### Материалы

Планшеты: 384-луночные микротитровальные планшеты, Corning черные с плоским прозрачным дном, несвязывающая поверхность, полистирол (ref. 3655)

Реагенты и стоковые растворы буфера:

Стоковые растворы буфера: 0.1 М Фосфатный буфер pH 7.6 ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  Fluka 71644,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  Merck 6346.0500), хранение при 4°C

580 мМ  $\text{MgCl}_2$  (Merck 1.0833.0250), хранение при КТ

1М  $\text{CaCl}_2$  хранение при 4°C

65 мМ DTT (Sigma D-0632), хранение при -20°C

Рекомбин. СОМТ человека: препараты от Daniel Schlatter 46 мкМ, аликвоты, хранение при -80°C

4-Нитрокатехол-Alexa488: полученный самостоятельно, 1.3 мМ в ДМСО, хранение при КТ (в темноте)

S-Аденоил-метионин: 10 мМ в  $\text{H}_2\text{O}$  (Sigma-Aldrich A2804),

хранение при -20°C

#### Способ определения

Реагенты и буферные растворы:

Буфер для анализа (конеч. конц.):

40 мМ Фосфатный буфер pH 7.6

2.88 мМ  $\text{MgCl}_2$

0.9 мМ DTT

0.25 мМ  $\text{CaCl}_2$

Разведения соединений: разведения в 100% ДМСО (Sigma 41640), 6.25% конечная концентрация ДМСО в анализе

Рекомбин. СОМТ человека: 80 нМ в буфере для анализа, 25 нМ конечная концентрация в анализе 4-Нитрокатехол-Alexa488 / SAM:

320 нМ 4-Нитрокатехол-Alexa488 и 800 нМ SAM в буфере для анализа

200 нМ конечная концентрация в анализе 4-нитрокатехол-Alexa488

500 нМ конечная концентрация в анализе SAM

#### Способ

40	10 мкл	чСОМТ (Multidrop)
	2 мкл	Соединение (100% ДМСО) (Biomek FX)
	1 мин	смешивание на шейкере (Variomag Teleshake 1500 об/мин)
	20 мкл	SAM / 4-нитрокатехол-Alexa488 Смесь (Multidrop)
	5 мин	смешивание на шейкере (Variomag Teleshake 1500 об/мин)
45	считывание	кинетическое считывание (каждые 60 с, 180 раз, считывание при КТ)

(возб. 475(40) нм, погл. 535(45) нм; интенсивность 7.5%; выдержка 1с)

Сигнал [оэф/мин] = наклон от линейного диапазона кинетики

HTS способ

Реагенты и буферные растворы:

Буфер для анализа (конечная конц.):

40 мМ фосфатный буфер pH 7.6

5 2.88 мМ MgCl<sub>2</sub>

0.9 мМ DTT

0.25 мМ CaCl<sub>2</sub>

Разведения соединений: разведения в 100% ДМСО (Sigma 41640), 6.25% конечная концентрация ДМСО в анализе

10 Рекомб. СОМТ человека: 75 нМ в буфере для анализа, 25 нМ конечная концентрация в анализе 4-нитрокатехол-Alexa488 / SAM:

430 нМ 4-нитрокатехол-Alexa488 и 1070 нМ SAM в буфере для анализа

200 нМ конечная концентрация в анализе 4-нитрокатехол-Alexa488

15 500 нМ конечная концентрация в анализе SAM

Способ

10 мкл

чСОМТ

6 мкл

Соед. (из предварительно разведенного планшета с соединениями в воде с 31% ДМСО)

20

1 мин

перемешивание встряхиванием (Variomag Teleshake 1500 об/мин)

14 мкл

смесь SAM / 4-нитрокатехол-Alexa488

1 мин

перемешивание встряхиванием (Variomag Teleshake 1500 об/мин)

с последующим перемешиванием на Biomek FX 10 раз, 18 мкл

25

15 мин

инкубирование #1 при комнатной температуре

считывание

стартовая точка на планшете :: световой ридер

(возб. 475(40) нм, погл. 535(45) нм; интенсивность 7.5%; выдержка 1 с)

40 мин

инкубирование #2 при комнатной температуре

считывание

конечная точка на планшете :: световой ридер

30

(возб. 475(40) нм, погл. 535(45) нм; интенсивность 7.5%; выдержка 1 с)

Сигнал [оэф/мин] = (оэф(конечная точка - оэф

(стартовая точка)) / время\_инкубирования\_#2

35

40

45

Таблица 1

Список примеров и данных IC<sub>50</sub> (мкМ) для новых соединений

Пример	IC <sub>50</sub>	Пример	IC <sub>50</sub>	Пример	IC <sub>50</sub>
1	0.50	87	0.23	173	0.05
2	0.03	88	0.12	174	0.07
3	4.21	89	0.02	175	0.02
4	0.17	90	0.02	176	0.02
5	0.66	91	0.10	177	0.04
6	0.02	92	0.06	178	0.01
7	0.01	93	0.16	179	0.09
8	0.10	94	0.09	180	0.27
9	1.33	95	0.97	181	0.02
10	1.09	96	0.03	182	0.03
11	1.25	97	0.01	183	0.07
12	1.47	98	0.04	184	0.02
13	1.00	99	0.10	185	0.02
14	4.90	100	0.05	186	0.03
15	1.20	101	0.01	187	0.71
16	0.56	102	0.001	188	1.27

5	17	1.10	103	0.01	189	0.84
	18	0.90	104	0.01	190	1.29
	19	0.08	105	0.07	191	0.03
	20	0.09	106	0.02	192	0.02
	21	0.10	107	0.02	193	1.28
	22	0.20	108	0.08	194	0.73
10	23	0.01	109	0.02	195	0.01
	24	0.01	110	0.02	196	0.12
	25	0.02	111	0.02	197	2.53
	26	0.19	112	0.17	198	0.01
15	27	0.04	113	3.60	199	0.02
	28	0.04	114	0.04	200	0.01
	29	2.80	115	0.05	201	0.02
	30	1.40	116	0.18	202	0.02
20	31	0.02	117	0.04	203	0.01
	32	2.00	118	0.01	204	0.02
	33	0.02	119	0.61	205	0.17
	34	0.17	120	0.09	206	0.03
25	35	1.30	121	0.03	207	0.02
	36	0.08	122	0.01	208	0.05
	37	0.03	123	0.01	209	0.37
	38	0.03	124	0.2	210	0.03
30	39	0.02	125	0.02	211	0.07
	40	0.01	126	0.14	212	0.87
	41	0.16	127	0.02	213	0.03
	42	1.03	128	0.02	214	0.64
35	43	0.04	129	0.03	215	0.07
	44	0.11	130	0.03	216	0.04
	45	0.03	131	0.04	217	0.05
40	46	0.01	132	0.02	218	1.40
	47	0.06	133	0.02	219	0.02
	48	0.05	134	0.01	220	0.02
	49	0.02	135	0.01	221	0.03
45	50	0.01	136	3.21	222	0.06

51	0.26	137	0.06	223	0.02
52	0.01	138	0.02	224	0.22
53	0.02	139	0.29	225	0.06
54	0.06	140	5.04	226	1.03
55	0.01	141	0.01	227	0.05
56	0.01	142	0.01	228	0.05
57	0.01	143	0.81	229	0.054
58	0.01	144	0.05	230	0.02
59	0.04	145	0.07	231	0.01
60	0.02	146	0.02	232	0.31
61	0.13	147	0.02	233	1.17
62	0.01	148	0.01	234	0.98
63	0.04	149	0.01	235	0.03
64	0.01	150	0.00	236	0.02
65	4.83	151	0.16	237	0.02
66	0.10	152	0.07	238	0.03
67	7.45	153	0.19	239	0.05
68	0.06	154	0.02	240	0.03
69	1.04	155	1.38	241	0.03
70	0.02	156	0.01	242	0.22
71	0.02	157	0.02	243	0.13
72	0.03	158	0.03	244	0.15
73	0.04	159	0.55	245	0.73
74	0.25	160	0.08	246	1.59
75	0.51	161	0.05	247	0.05
76	4.60	162	0.03	248	0.10
77	0.05	163	0.04	249	3.23
78	0.32	164	0.02	250	1.14
79	0.15	165	0.03	251	0.74
80	0.09	166	0.06	252	0.03
81	0.01	167	0.26	253	0.10
82	0.04	168	0.03	254	1.40
83	0.06	169	0.04	255	0.12
84	0.11	170	0.02	256	0.036

85	0.17	171	0.08		
86	0.03	172	0.02		

5 Соединения формулы I и фармацевтически приемлемые соли соединений формулы I могут быть использованы в качестве лекарственных средств, например в форме фармацевтических препаратов. Фармацевтические препараты могут вводиться перорально, например, в форме таблеток, покрытых оболочкой таблеток, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий. Однако, введение также может быть эффективным ректально, например, в форме суппозиториев, парентерально, например, в форме растворов для инъекций.

10 Соединения формулы I могут быть переработаны вместе с фармацевтически инертными, неорганическими или органическими носителями для производства фармацевтических препаратов. Лактоза, кукурузный крахмал или их производные, тальк, стеариновые кислоты или их соли и аналогичные соединения могут быть использованы, например, в качестве носителей для таблеток, покрытых оболочкой таблеток, драже и твердых желатиновых капсул. Подходящими носителями для мягких желатиновых капсул являются, например, растительные масла, воска, жиры, полутвердые и жидкие полиолы и аналогичные вещества. В зависимости от природы активного вещества, однако, обычно не требуются какие-либо носители в случае мягких желатиновых капсул. Подходящими носителями для производства растворов и сиропов являются, например, вода, полиолы, глицерин, растительное масло и аналогичные вещества. Подходящими носителями для суппозиториев являются, например, натуральные или гидрогенизированные масла, воска, жиры, полутвердые или жидкие полиолы и аналогичные вещества.

25 Фармацевтические препараты, кроме того, могут содержать консерванты, растворители, стабилизаторы, увлажняющие агенты, эмульгаторы, подсластители, красители, ароматизаторы, соли для изменения осмотического давления, буферы, маскирующие агенты или антиоксиданты. Также они могут содержать терапевтически ценные вещества.

30 Лекарственные средства, содержащие соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли и терапевтически инертные носители являются объектом настоящего изобретения, также как и способы для их получения, которые включают приведение одного или более соединений формулы I и/или их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей и, в случае необходимости, одного или более терапевтически ценного вещества в галену лекарственную форму вместе с одним или более терапевтически инертным носителем.

40 Наиболее предпочтительными показаниями в соответствии с настоящим изобретением являются те, которые включают заболевания центральной нервной системы, например лечение или профилактика депрессии, психоза, болезни Паркинсона, тревожности и дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ).

45 Дозировка может варьироваться в широких пределах и, конечно, должна будет подбираться в зависимости от индивидуальных требований в каждом конкретном случае. В случае перорального введения дозировка для взрослых может изменяться в пределах от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 1000 мг соединения формулы I в день или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли. Дневная доза может вводиться в виде одиночной дозы, либо в виде нескольких приемов и, вдобавок, верхний предел может превышать, когда это необходимо.

**Таблетки (влажная грануляция)**

	<u>Номер</u>	<u>Ингредиент</u>	<u>мг/таблетка</u>			
			5	25	100	500
5			5	25	100	500
	1.	Соединение формулы I	5	25	100	500
	2.	Безводная лактоза DTG	125	105	30	150
10	3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
	4.	Микрокристаллическая целлюлоза	30	30	30	150
	5.	Стеарат магния	1	1	1	1
15		<b>Всего</b>	<b>167</b>	<b>167</b>	<b>167</b>	<b>831</b>

**Процедура изготовления**

1. Смешать ингредиенты 1, 2, 3 и 4 и гранулировать с очищенной водой.
2. Высушить гранулы при 50°C.
3. Пропустить гранулы через подходящее размольное устройство.
4. Добавить ингредиент 5 и перемешивать в течение 3 минут; спрессовать на подходящем прессе.

**Капсула**

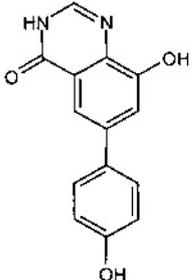
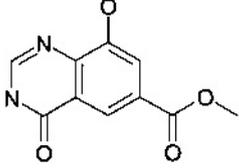
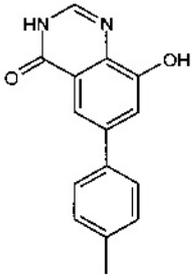
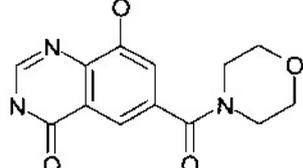
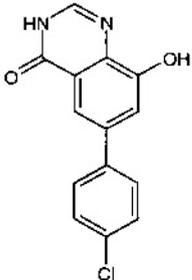
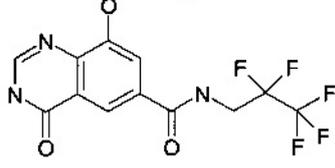
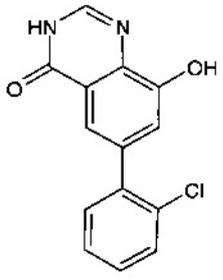
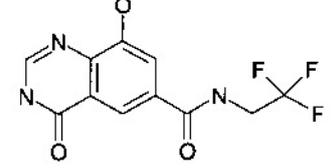
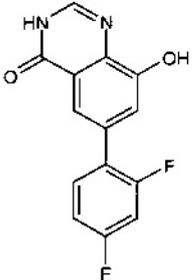
	<u>Номер</u>	<u>Ингредиент</u>	<u>мг/капсула</u>			
			5	25	100	500
25			5	25	100	500
	1.	Соединение формулы I	5	25	100	500
	2.	Водная лактоза	159	123	148	---
	3.	Кукурузный крахмал	25	35	40	70
30	4.	Тальк	10	15	10	25
	5.	Стеарат магния	1	2	2	5
		<b>Всего</b>	<b>200</b>	<b>200</b>	<b>300</b>	<b>600</b>

**Процедура изготовления**

1. Смешать ингредиенты 1, 2 и 3 в подходящем миксере в течение 30 минут.
2. Добавить ингредиенты 4 и 5 и смешивать в течение 3 минут.
3. Заполнить в подходящие капсулы.

40

45

Пример	Структура	Пример	Структура
1		129	
2		130	
3		131	
4		132	
5		133	

5

10

15

20

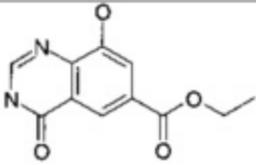
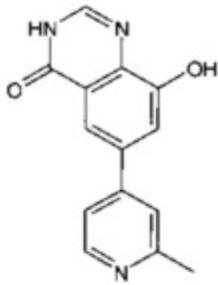
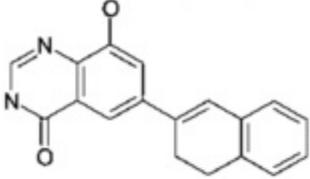
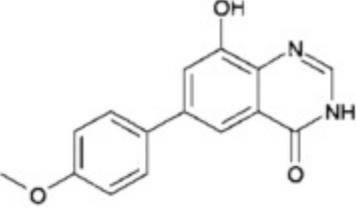
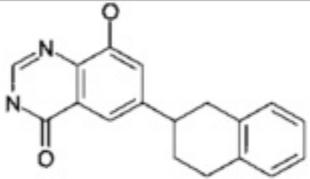
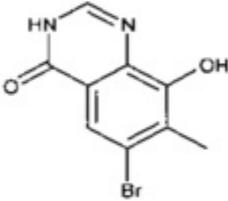
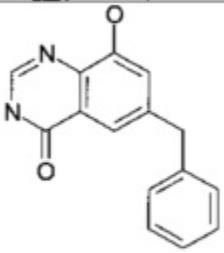
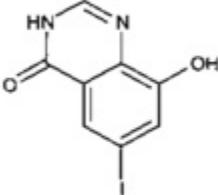
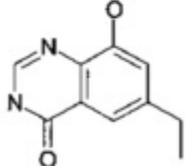
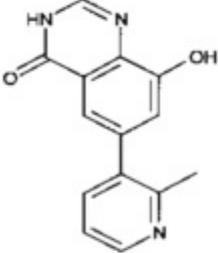
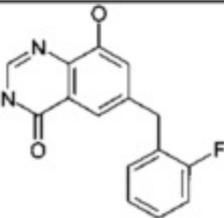
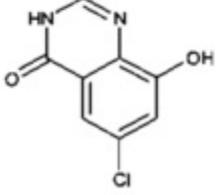
25

30

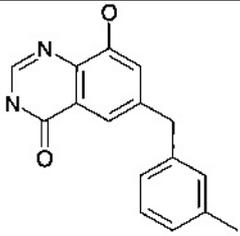
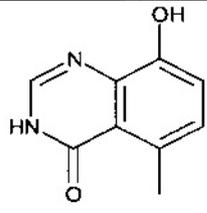
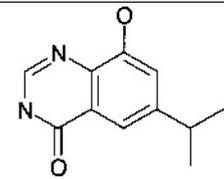
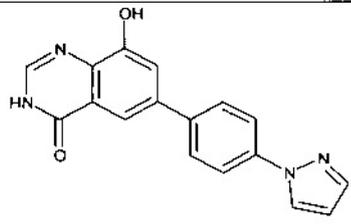
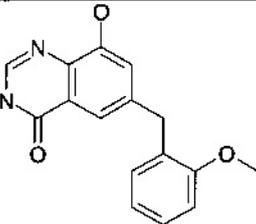
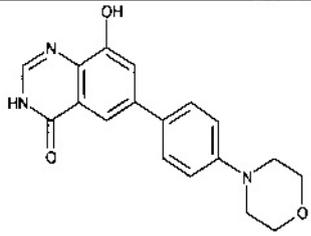
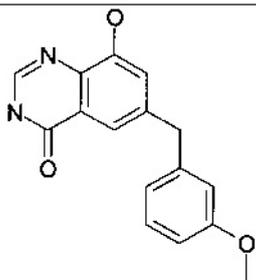
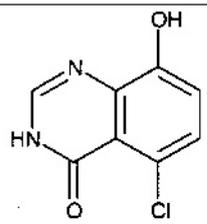
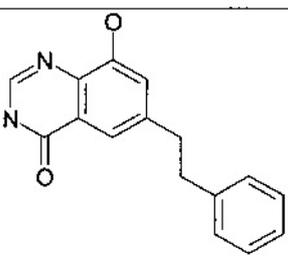
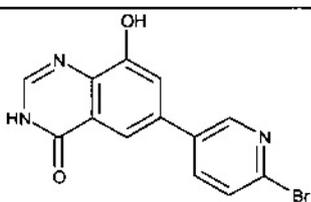
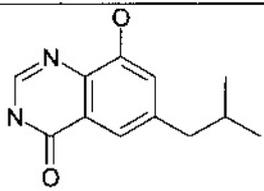
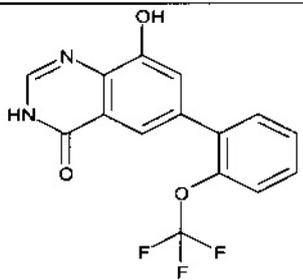
35

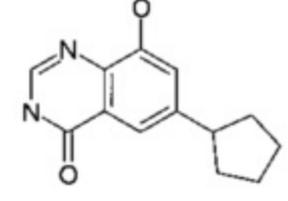
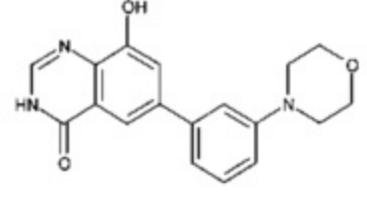
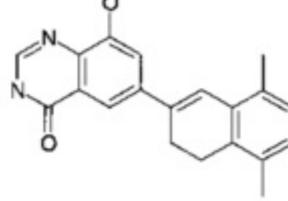
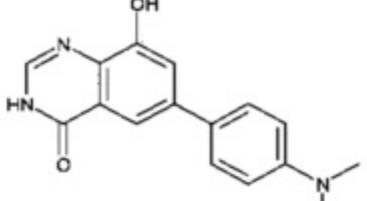
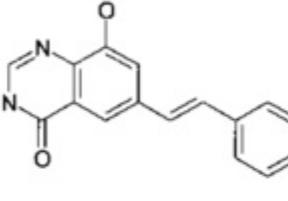
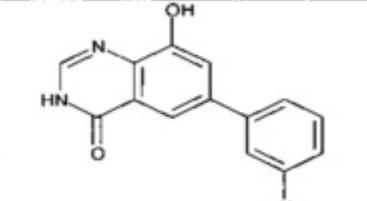
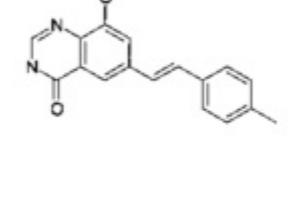
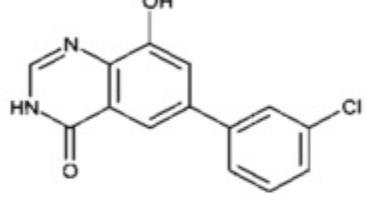
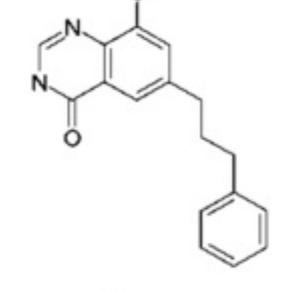
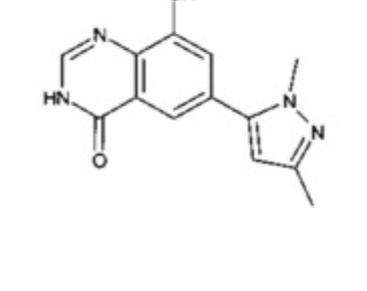
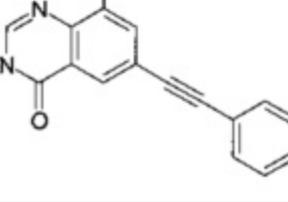
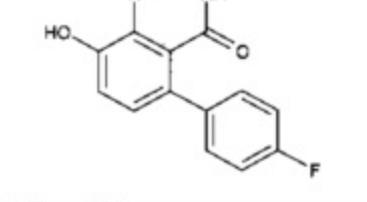
40

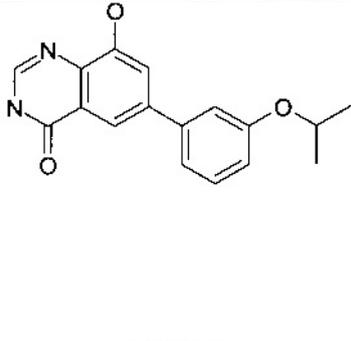
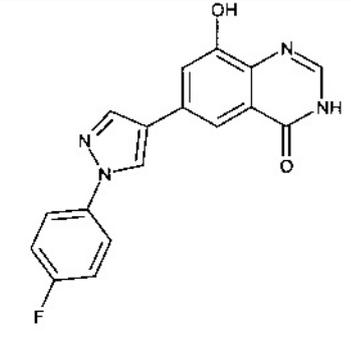
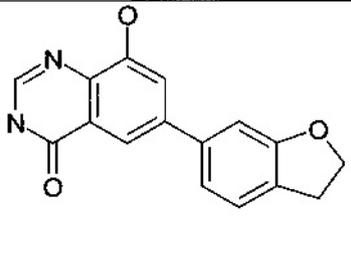
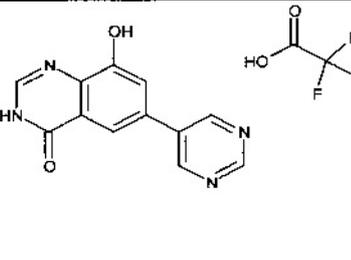
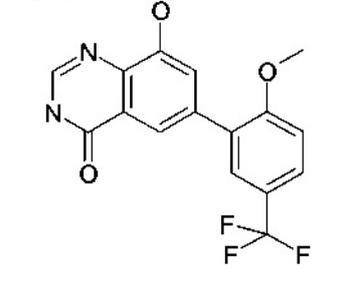
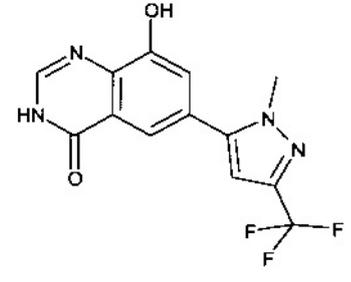
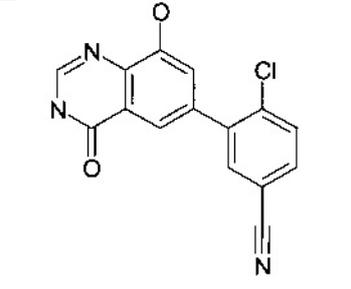
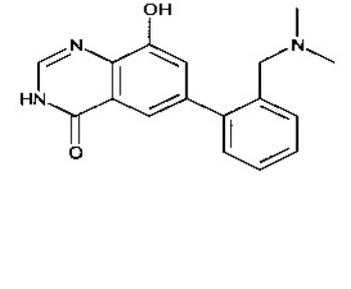
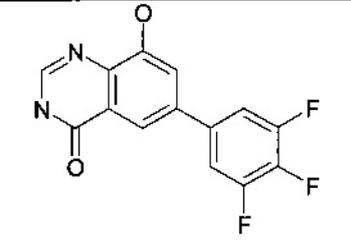
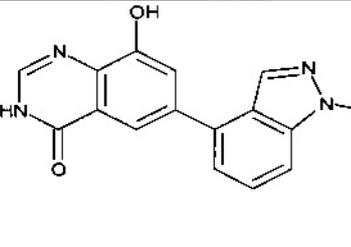
45

5 6		134	
10 7		135	
15 8		136	
20 9		137	
25 10		138	
30 11		139	

45

5	12		140	
10	13		141	
15	14		142	
20	15		143	
25	16		144	
30	17		145	
35				
40				
45				

18		146	
19		147	
20		148	
21		149	
22		150	
23		151	

<p>24</p>		<p>152</p>	
<p>25</p>		<p>153</p>	
<p>26</p>		<p>154</p>	
<p>27</p>		<p>155</p>	
<p>28</p>		<p>156</p>	

5

10

15

20

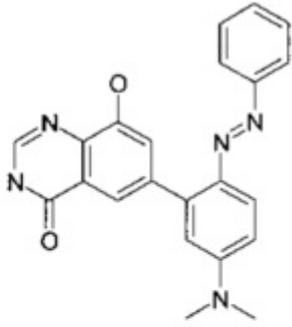
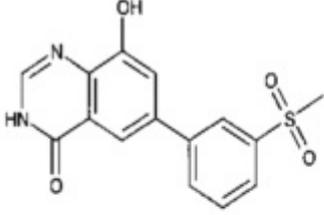
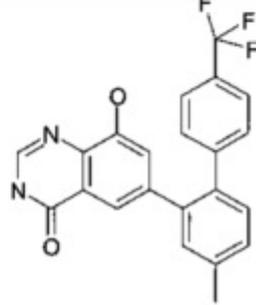
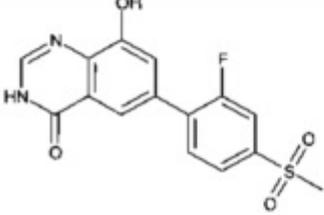
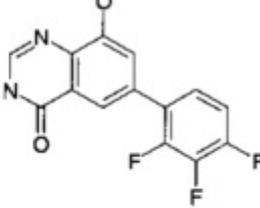
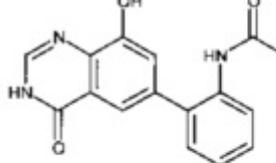
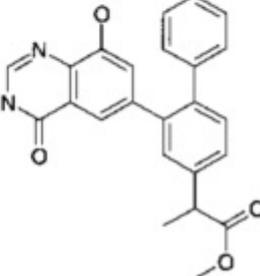
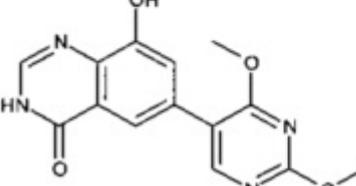
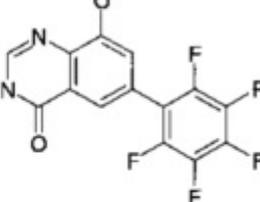
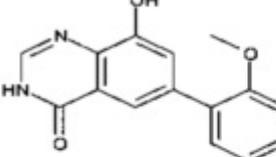
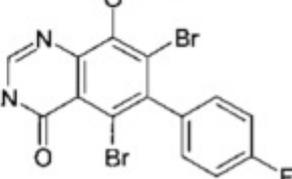
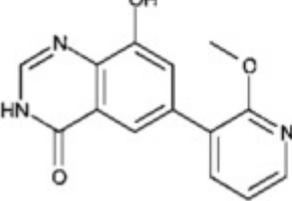
25

30

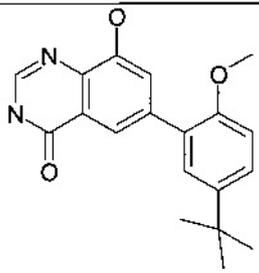
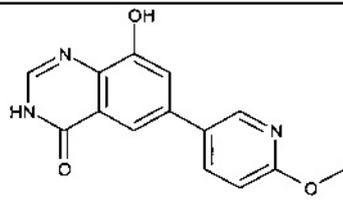
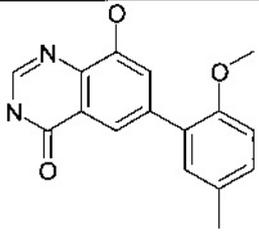
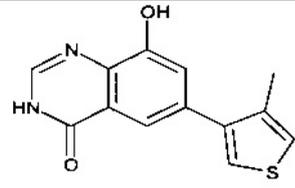
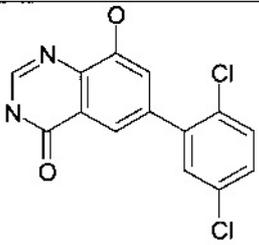
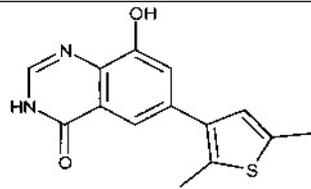
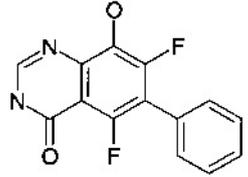
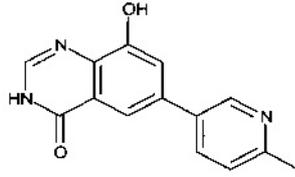
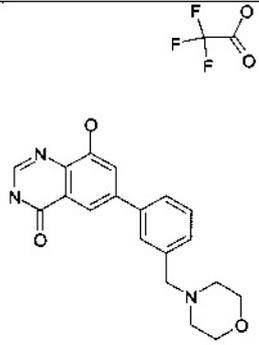
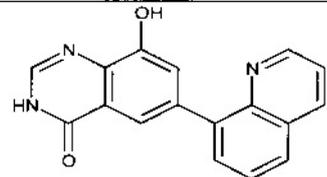
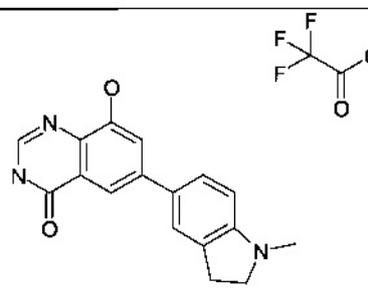
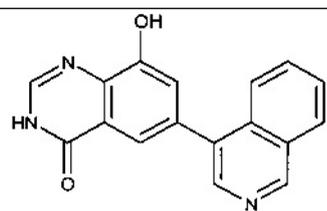
35

40

45

<p>29</p>		<p>157</p>	
<p>30</p>		<p>158</p>	
<p>31</p>		<p>159</p>	
<p>32</p>		<p>160</p>	
<p>33</p>		<p>161</p>	
<p>34</p>		<p>162</p>	

5

<p>35</p>		<p>163</p>	
<p>36</p>		<p>164</p>	
<p>37</p>		<p>165</p>	
<p>38</p>		<p>166</p>	
<p>39</p>		<p>167</p>	
<p>40</p>		<p>168</p>	

10

15

20

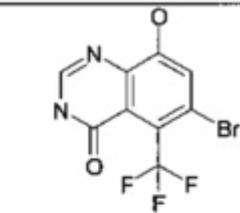
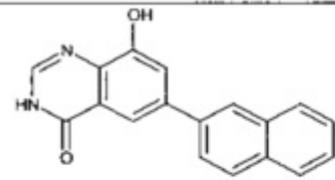
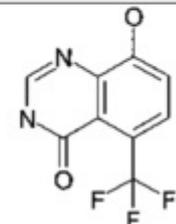
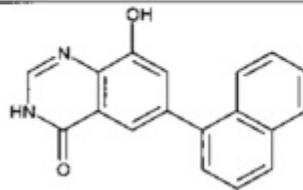
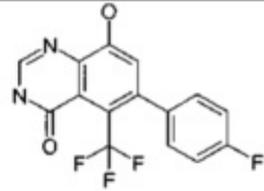
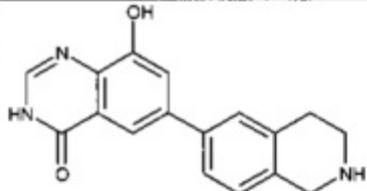
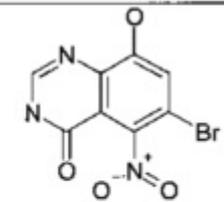
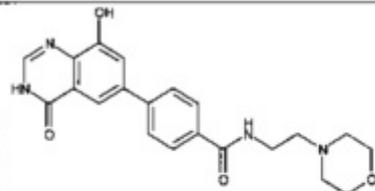
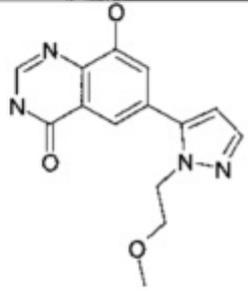
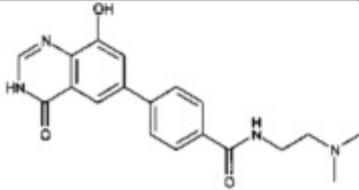
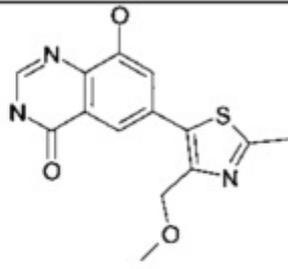
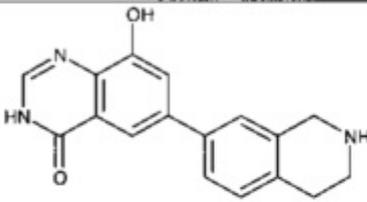
25

30

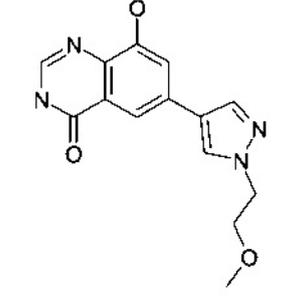
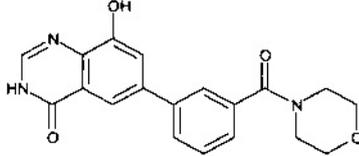
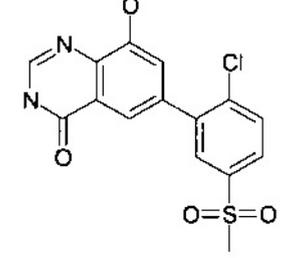
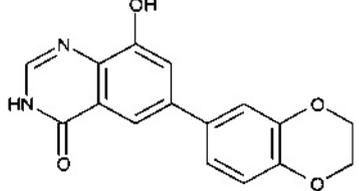
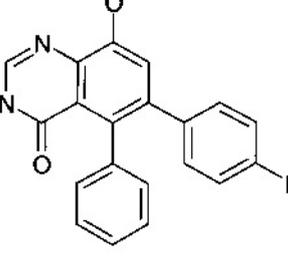
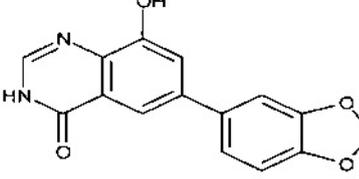
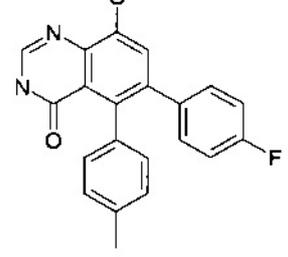
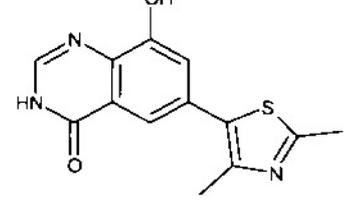
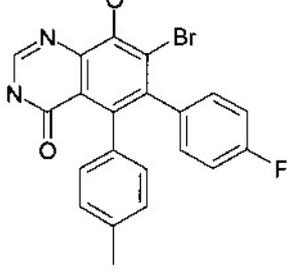
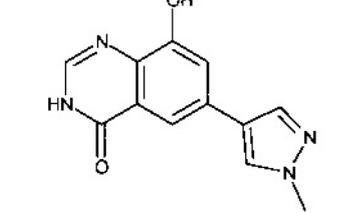
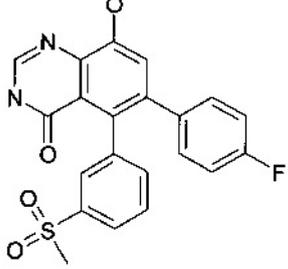
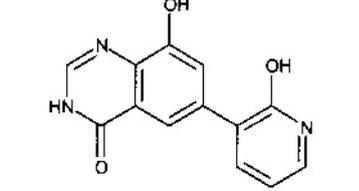
35

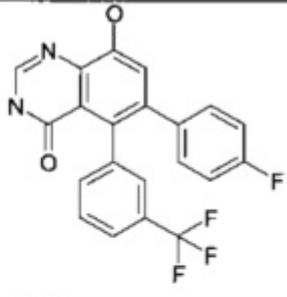
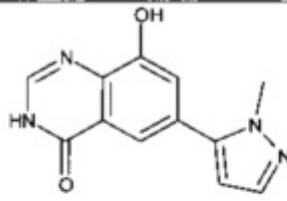
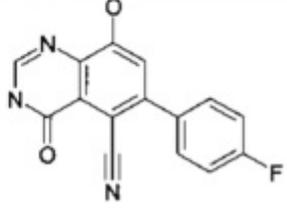
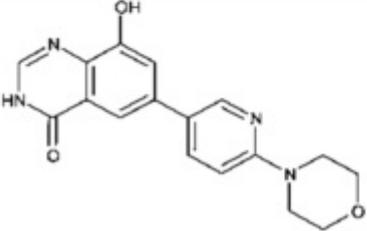
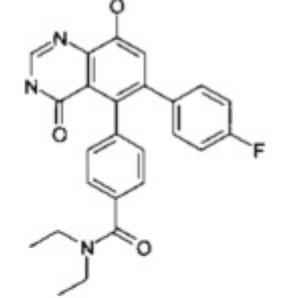
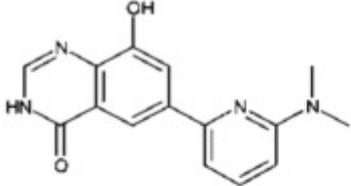
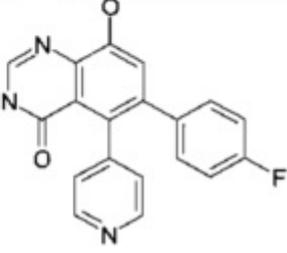
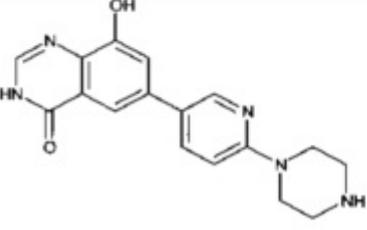
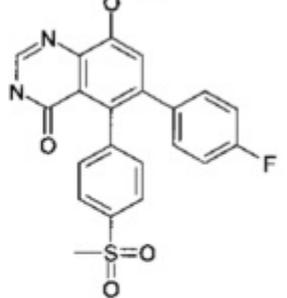
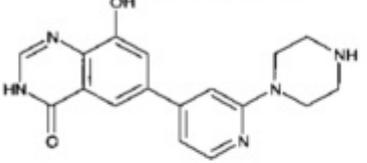
40

45

41		169	
42		170	
43		171	
44		172	
45		173	
46		174	

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45

47		175	
48		176	
49		177	
50		178	
51		179	
52		180	

<p>53</p>		<p>181</p>	
<p>54</p>		<p>182</p>	
<p>55</p>		<p>183</p>	
<p>56</p>		<p>184</p>	
<p>57</p>		<p>185</p>	

5

10

15

20

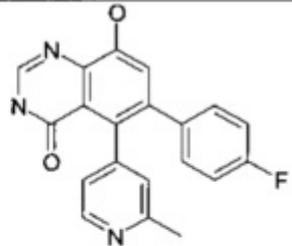
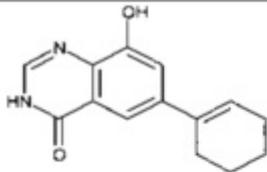
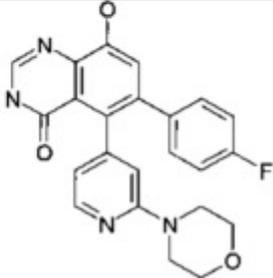
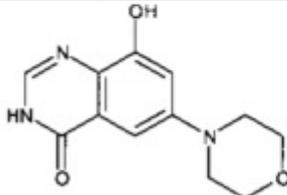
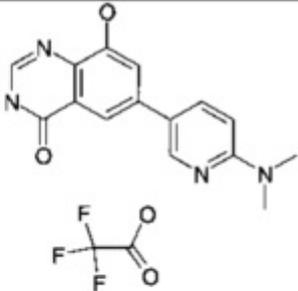
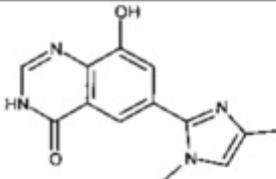
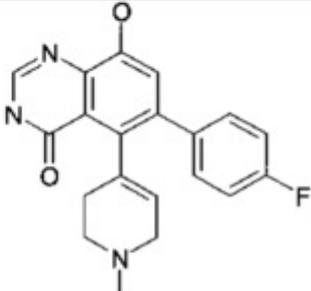
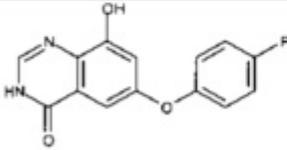
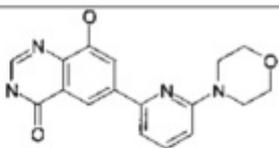
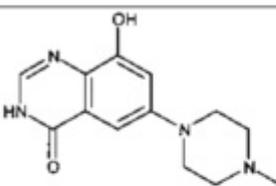
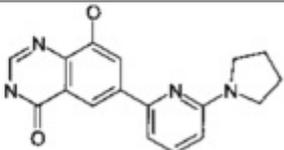
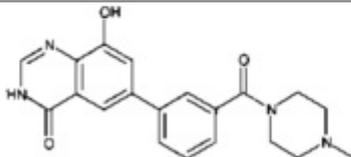
25

30

35

40

45

58		186	
59		187	
60		188	
61		189	
62		190	
63		191	

5

10

15

20

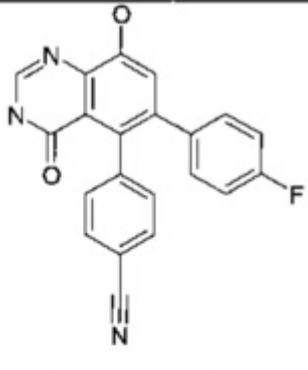
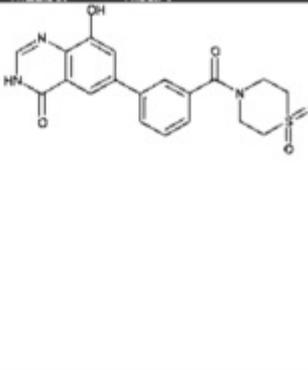
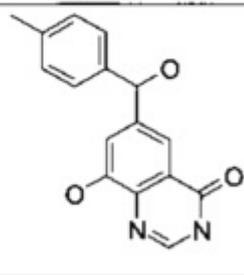
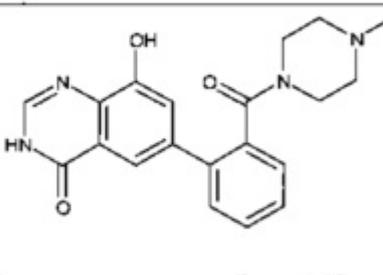
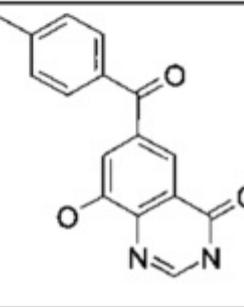
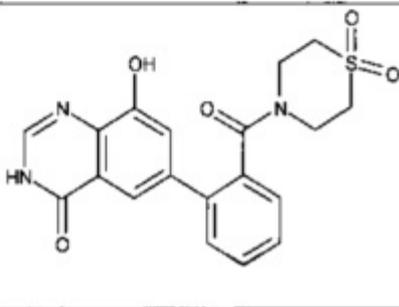
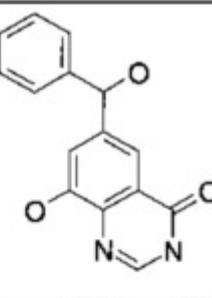
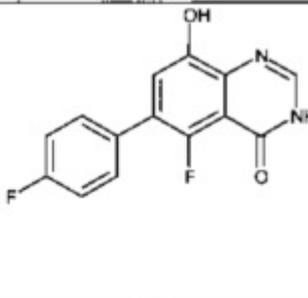
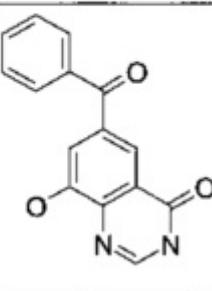
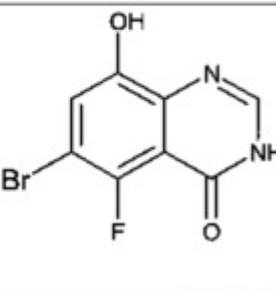
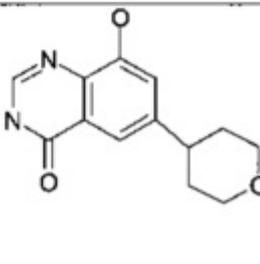
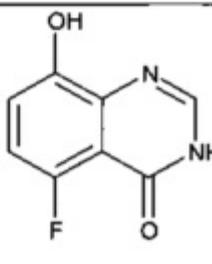
25

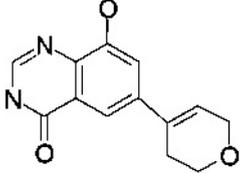
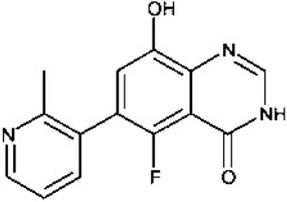
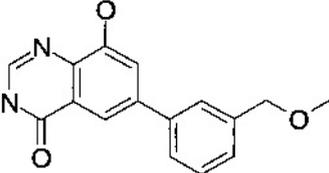
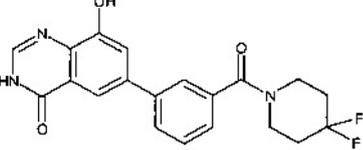
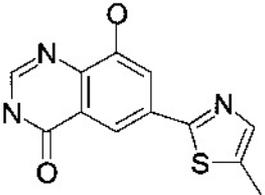
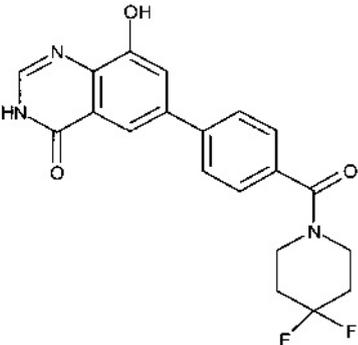
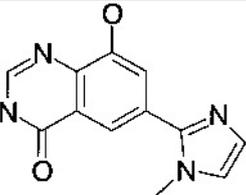
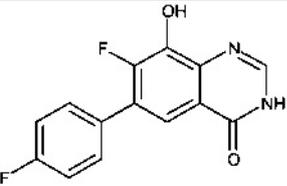
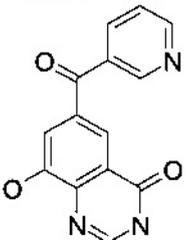
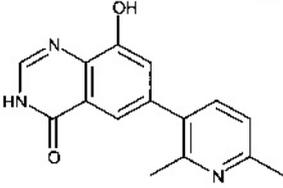
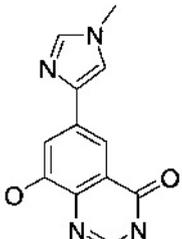
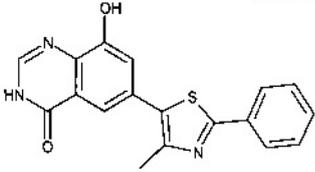
30

35

40

45

<p>5</p> <p>10</p> <p>64</p>		<p>192</p>	
<p>15</p> <p>65</p>		<p>193</p>	
<p>20</p> <p>25</p> <p>66</p>		<p>194</p>	
<p>30</p> <p>67</p>		<p>195</p>	
<p>35</p> <p>40</p> <p>68</p>		<p>196</p>	
<p>45</p> <p>69</p>		<p>197</p>	

70		198	
71		199	
72		200	
73		201	
74		202	
75		203	

5

10

15

20

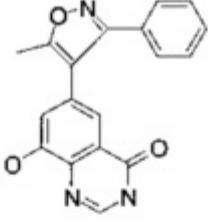
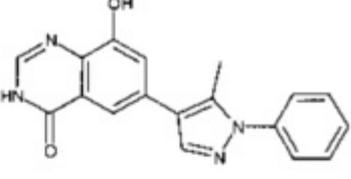
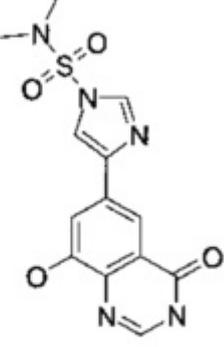
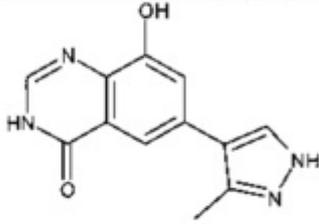
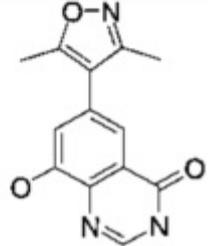
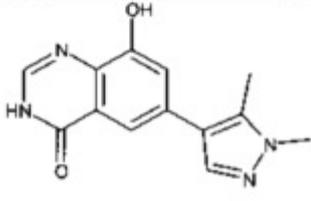
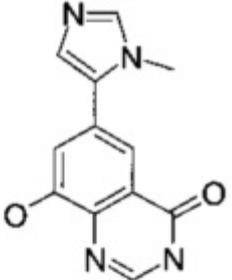
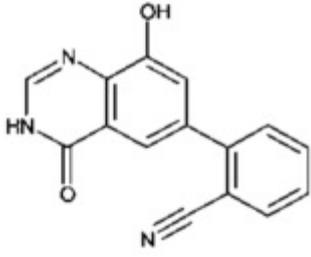
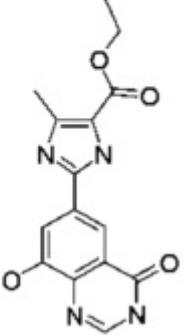
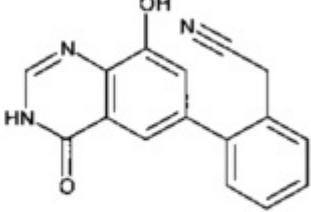
25

30

35

40

45

76		204	
77		205	
78		206	
79		207	
80		208	

5

10

15

20

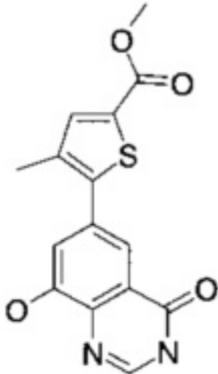
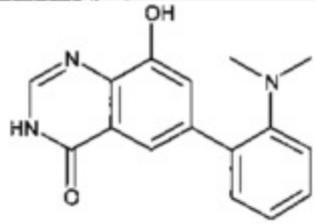
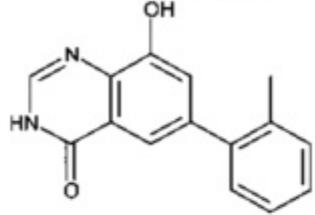
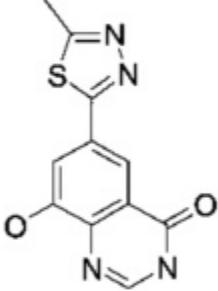
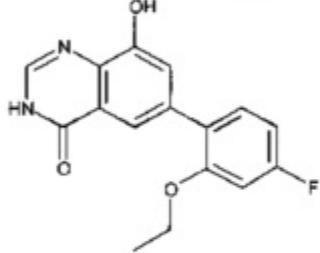
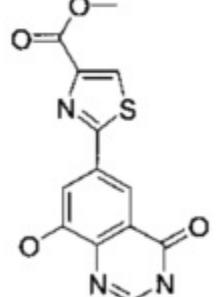
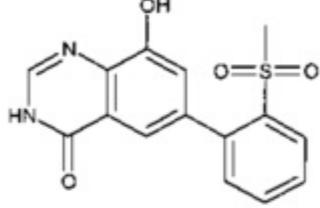
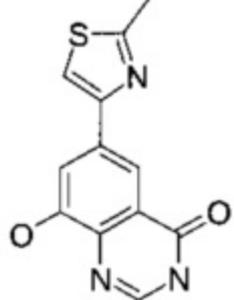
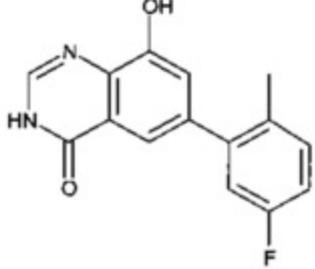
25

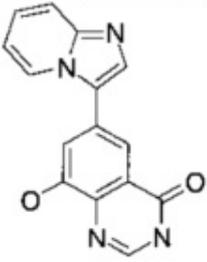
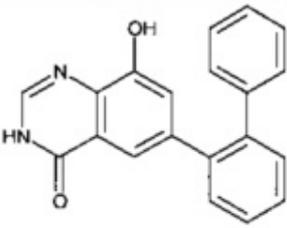
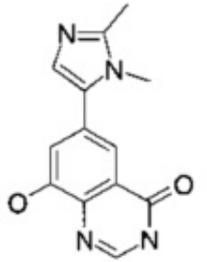
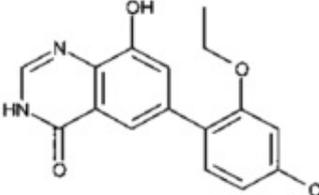
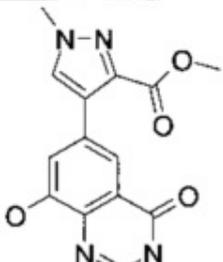
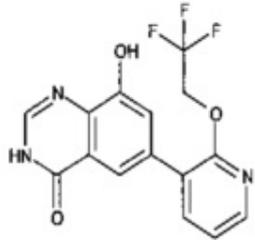
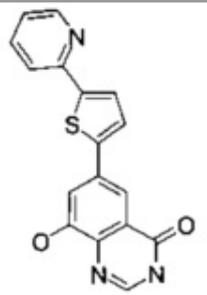
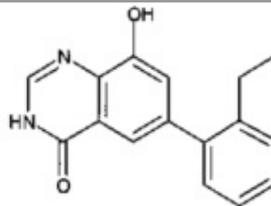
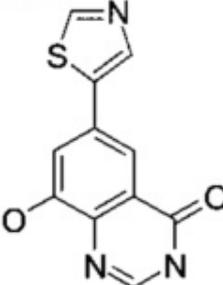
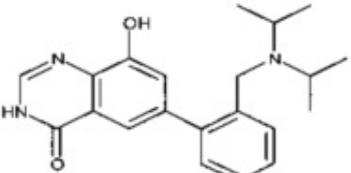
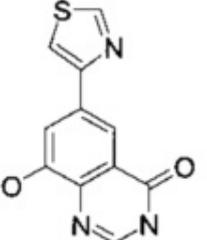
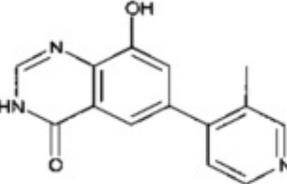
30

35

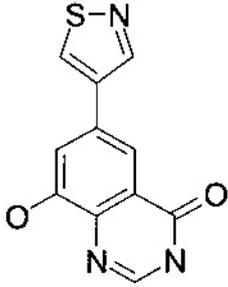
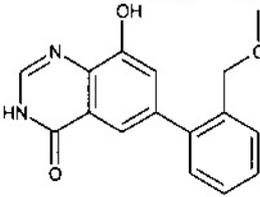
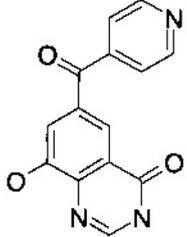
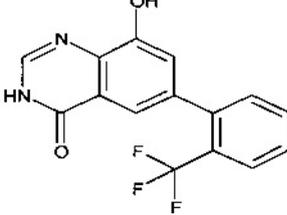
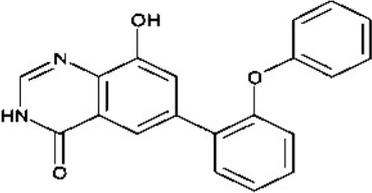
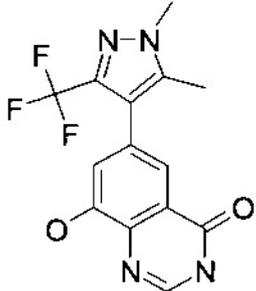
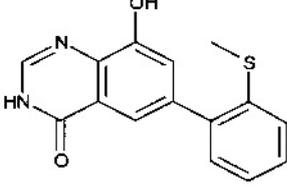
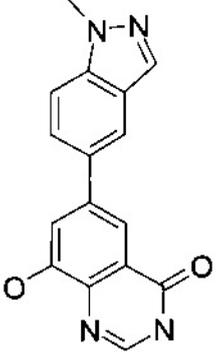
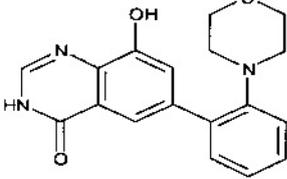
40

45

<p>5</p> <p>10</p> <p>81</p>		<p>209</p>	
<p>15</p> <p>20</p> <p>82</p>		<p>210</p>	
<p>25</p> <p>83</p>		<p>211</p>	
<p>30</p> <p>35</p> <p>84</p>		<p>212</p>	
<p>40</p> <p>45</p> <p>85</p>		<p>213</p>	

86		214	
87		215	
88		216	
89		217	
90		218	
91		219	

5

<p>92</p>		<p>220</p>	
<p>93</p>		<p>221</p>	
<p>94</p>		<p>222</p>	
<p>95</p>		<p>223</p>	
<p>96</p>		<p>224</p>	

10

15

20

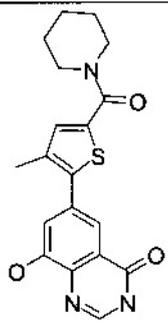
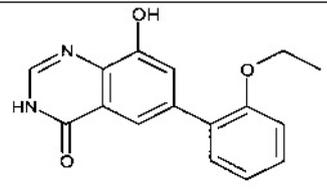
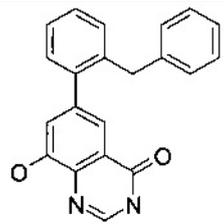
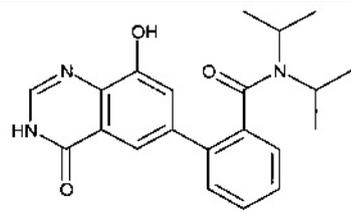
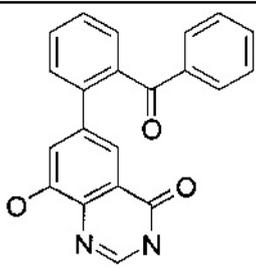
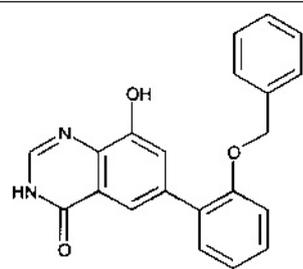
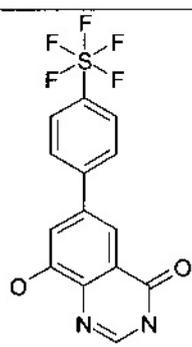
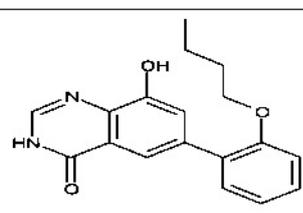
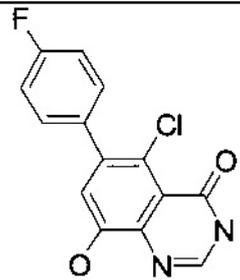
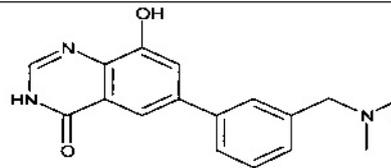
25

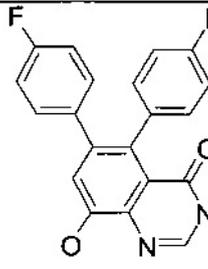
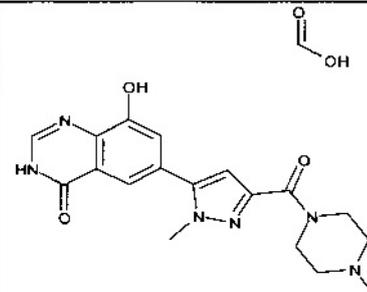
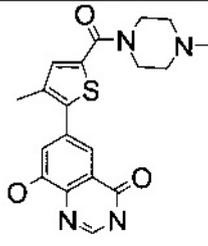
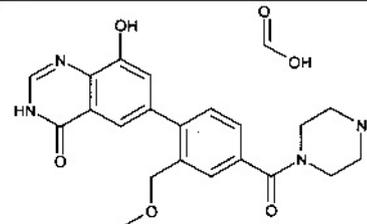
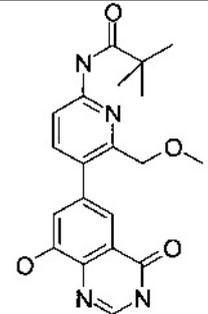
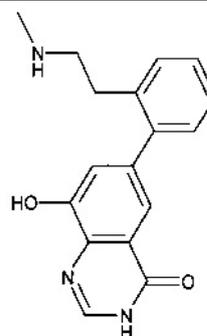
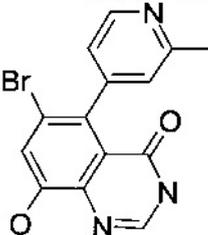
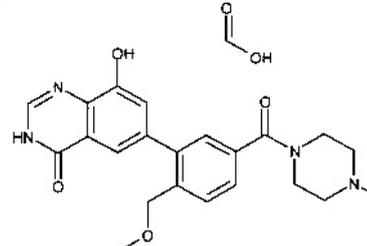
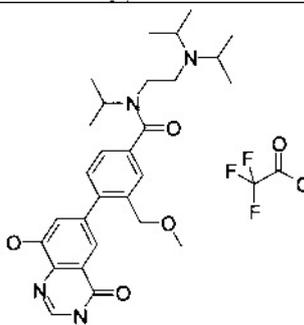
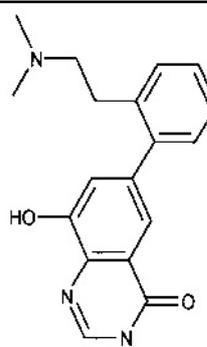
30

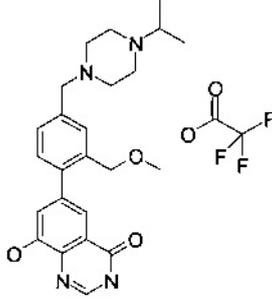
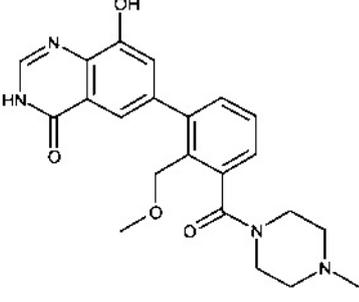
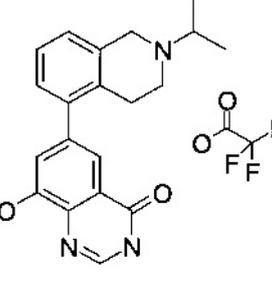
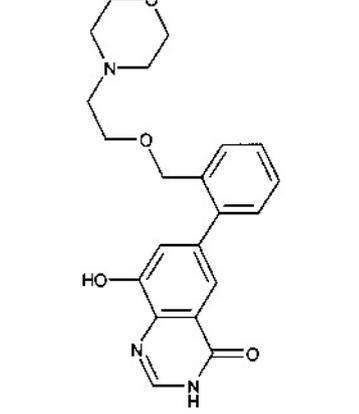
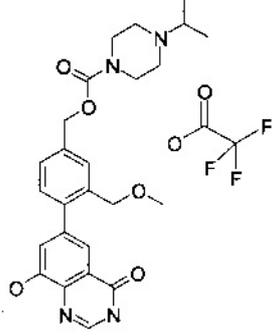
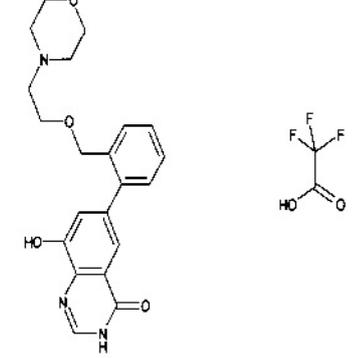
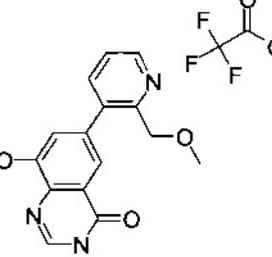
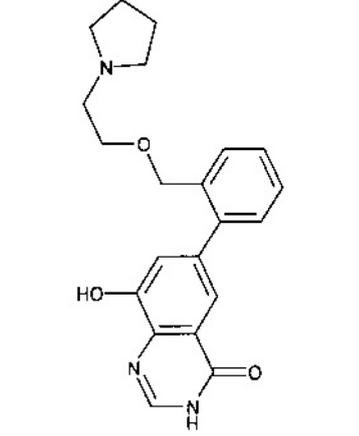
35

40

45

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>97</p>		<p>225</p>	
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>98</p>		<p>226</p>	
<p>35</p> <p>40</p> <p>99</p>		<p>227</p>	
<p>45</p> <p>100</p>		<p>228</p>	
<p>101</p>		<p>229</p>	

<p>5</p> <p>102</p>		<p>230</p>	
<p>10</p> <p>15</p> <p>103</p>		<p>231</p>	
<p>20</p> <p>25</p> <p>104</p>		<p>232</p>	
<p>30</p> <p>35</p> <p>105</p>		<p>233</p>	
<p>40</p> <p>45</p> <p>106</p>		<p>234</p>	

<p>107</p>		<p>235</p>	
<p>108</p>		<p>236</p>	
<p>109</p>		<p>237</p>	
<p>110</p>		<p>238</p>	

5

10

15

20

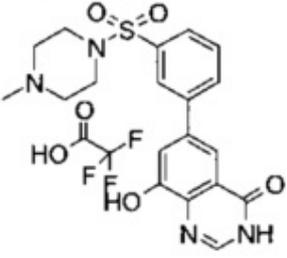
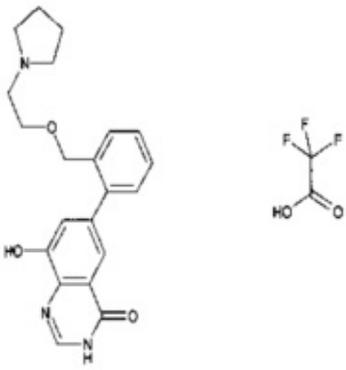
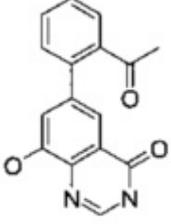
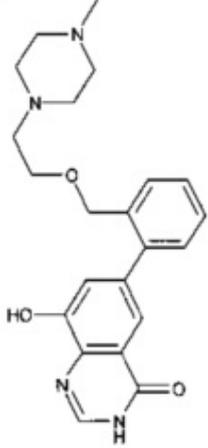
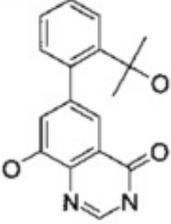
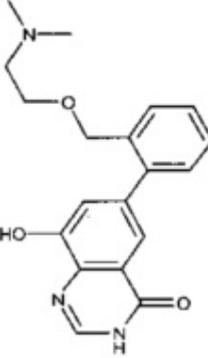
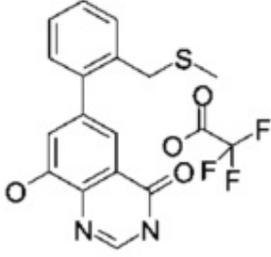
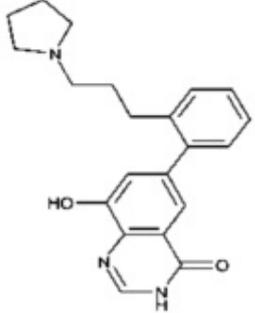
25

30

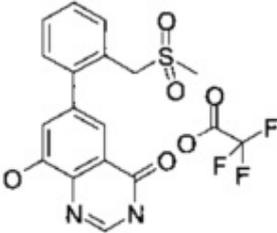
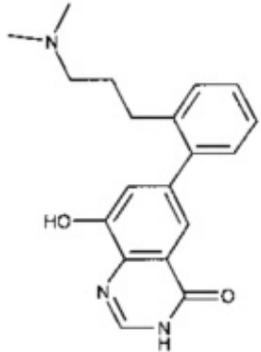
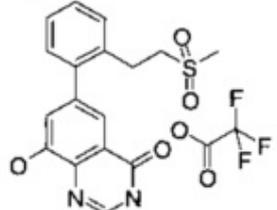
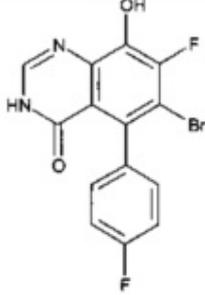
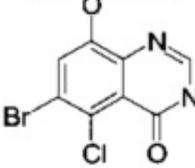
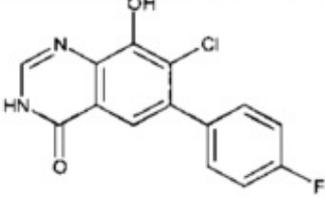
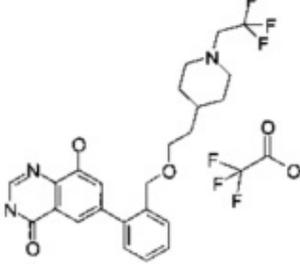
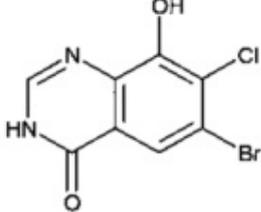
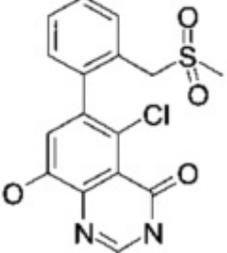
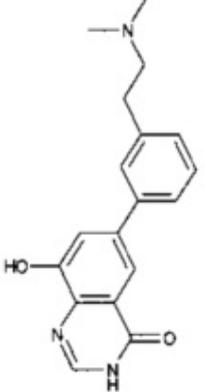
35

40

45

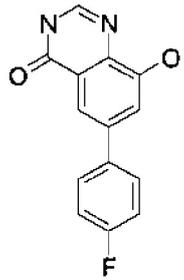
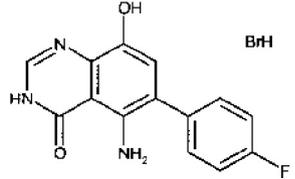
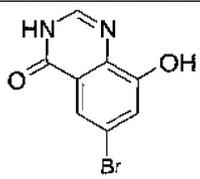
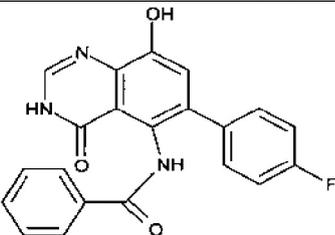
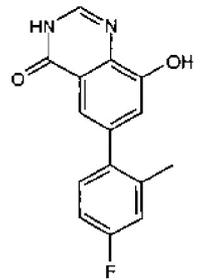
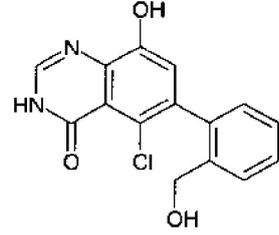
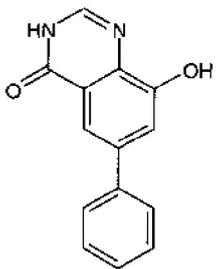
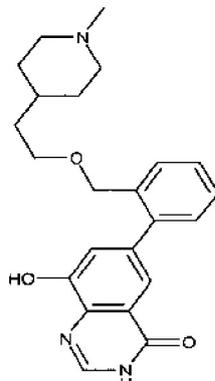
<p>5 10</p> <p>111</p>		<p>239</p>	
<p>15 20</p> <p>112</p>		<p>240</p>	
<p>25 30</p> <p>113</p>		<p>241</p>	
<p>35 40</p> <p>114</p>		<p>242</p>	

45

<p>115</p>		<p>243</p>	
<p>116</p>		<p>244</p>	
<p>117</p>		<p>245</p>	
<p>118</p>		<p>246</p>	
<p>119</p>		<p>247</p>	



5

125		253	
126		254	
127		255	
128		256	

10

15

20

25

30

## Пример 1

5-бромо-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

а) 5-бромо-8-метоксихиназолин-4(3H)-он

Суспензию 2-амино-6-бромо-3-метоксибензойной кислоты (Регистрационный № CAS 67303-48-4) (5.0 г, 20.3 ммоль) в формамиде (20 мл) перемешивали при 150°C в течение 16 часов. После охлаждения до 90°C добавили воду (100 мл) и темно-коричневый осадок отфильтровали, тритуровали с метанолом (20 мл) и высушили. Соединение, указанное в заголовке, выделили в виде коричневого осадка (3.6 г, 60%).

MS: m/e=254.9 / 252.9 [M-H]<sup>-</sup>.

б) 5-бромо-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Суспензию 5-бромо-8-метоксихиназолин-4(3H)-она (85 мг, 0.33 ммоль) и трехбромистого бора (1.67 мл 1 М раствора в дихлорметане, 1.67 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 22 часов. Затем реакционную смесь охладили в ванне со льдом и добавили метанол (1 мл). После эвапорации всех летучих компонентов

остаток тритуровали с водой. Аналитический образец соединения, указанного в заголовке, получили с помощью препаративной ВЭЖХ: Gemini Axia 5  $\mu$  C18A 110A 100X30 мм. Градиент (0.1% муравьиная кислота в воде) / метанол = 10/90 до 40/60. Соединение, указанное в заголовке, получили в виде белого осадка (0.01 г, 12%). MS:

<sup>5</sup> m/e=240.8 [M-H]<sup>-</sup>

Пример 2

Метил 8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-карбоксилат

а) 6-бromo-8-метокси-3H-хиназолин-4-он

<sup>10</sup> Суспензию гидробромида 2-амино-5-бromo-3-метоксибензойной кислоты (Регистрационный № CAS 864293-44-7) (85.5 г, 261 ммоль) в формамиде (300 мл)

перемешивали при 150°C в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавили воду (1 л) и преципитат отфильтровали, тритуровали с водой и высушили. Соединение, указанное в заголовке выделили в виде серо-белого осадка (59.4 г, 89%).

<sup>15</sup> MS: m/e=255.0 / 257.0 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 6-бromo-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он

<sup>20</sup> Раствор 6-бromo-8-метокси-3H-хиназолин-4-она (45 г, 176 ммоль) в смеси водной бромистоводородной кислоты (135 мл 48% раствора), бромистоводородной кислоты в уксусной кислоте (190 мл 32% раствора) и уксусной кислоты (190 мл) перемешивали при 130°C в течение 4 дней. Реакционной смеси дали достигнуть комнатной температуры и отфильтровали. Преципитат тщательно высушили и соединение, указанное в заголовке, выделили в виде серо-белого осадка (39.3 г, 93%). MS: m/e=238.9 / 240.9 [M-H]<sup>-</sup>.

с) Метил 8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-карбоксилат

<sup>25</sup> Автоклав, содержащий смесь 6-бromo-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-она (0.50 г, 2.1 ммоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида дихлорметановый комплекс (75 мг, 0.092 ммоль), триэтиламин (317 мг, 3.1 ммоль), метанол (50 мл) и этилацетат (50 мл) заполнили монооксидом углерода (70 бар) и нагревали до 110°C в течение 18 часов. Реакционной смеси дали достигнуть комнатной температуры и отфильтровали. Преципитат высушили и соединение, указанное в заголовке, выделили <sup>30</sup> в виде белого осадка (0.29 г, 63%). MS: m/e=219.0 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 3

8-гидрокси-6-(морфолин-4-карбонил)хиназолин-4(3H)-он

<sup>35</sup> К раствору морфолина (95 мг, 1.1 ммоль) в диоксане (10 мл) 0.8 мл 2M раствора триметилалюминия в толуоле (1.6 mM) добавили по каплям. После перемешивания при комнатной температуре в течение 45 минут метил 8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-карбоксилат (60 мг, 0.27 ммоль) добавили и получившуюся смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. При комнатной температуре добавили <sup>40</sup> дихлорметан и насыщенный водный раствор сигнетовой соли добавили и перемешивание продолжили в течение 30 минут. Органическую фазу адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии (силикагель, дихлорметан/метанол = 97:3 до 92:8). После тритурования с диизопропиловым эфиром соединение, указанное в заголовке, выделили в виде белого осадка. (0.02 г, 21%). MS: m/e=276.1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>45</sup> Пример 4

8-гидрокси-4-оксо-N-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-3,4-дигидрохиназолин-6-карбоксамид

По аналогии с примером 3, 2,2,3,3,3-пентафторпропан-1-амин (вместо морфолина) взаимодействовал с триметилалюминием и метил 8-гидрокси-4-оксо-3,4-

дигидрохиназолин-6-карбоксилатом. После обработки соединение, указанное в заголовке, выделили в виде белого осадка (0.02 г, 20%). MS: m/e=336.0 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 5

8-гидрокси-4-оксо-N-(2,2,2-трифторэтил)-3,4-дигидрохиназолин-6-карбоксамид

По аналогии с примером 3, 2,2,2-трифторэтанамином (вместо морфолина) взаимодействовал с триметилалюминием и метил 8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-карбоксилатом. После обработки соединение, указанное в заголовке, выделили в виде белого осадка (2.1 мг, 2%). MS: m/e=285.9 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 6

Этил 8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-карбоксилата

По аналогии с примером 2с, смесь 6-бromo-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-она, бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметанового комплекса, триэтиламина, этилацетата, этанола (вместо метанола) взаимодействовала с монооксидом углерода. После обработки соединение, указанное в заголовке, выделили в виде серо-белого осадка (63%). MS: m/e=232.9 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 7

6-(3,4-дигидро-нафтален-2-ил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он

а) 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-он

При охлаждении на ледяной бане, гидрид натрия (415 мг 60% дисперсии в минеральном масле, 10.4 ммоль) добавили маленькими порциями в раствор 6-бromo-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-она (пример 2b, 1.0 г, 4.2 ммоль) в диметилформамиде (15 мл). Через 10 минут 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (1.7 г, 10.4 ммоль) добавили по каплям. Смесь перемешивали при 80°C в течение 30 минут. После эвапорации растворителя остаток разделили (этилацетат/вода). Органическую фазу высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), сконцентрировали и подвергли хроматографии (силикагель, гептан/этилацетат = 100:00 до 85:15) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка (2.08 г, 47%). MS: m/e=503.1 /501.2 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 6-(3,4-Дигидронафтален-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он

Смесь 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-она (0.46 г, 0.92 ммоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида (0.10 г, 0.14 ммоль), 3,4-дигидронафтален-2-илбороновой кислоты (Регистрационный № CAS 864293-44-7) (0.21 г, 1.2 ммоль) и карбоната калия (0.26 г, 1.84 ммоль) в диметилформамиде (20 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 90 минут. После фильтрации все летучие компоненты эвапорировали и остаток растворили в дихлорметане, адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии (силикагель, гептан/этилацетат = 100:00 до 70:30) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-желтого масла (0.40 г, 79%). MS: m/e=551.4 [M+H]<sup>+</sup>.

с) 6-(3,4-дигидро-нафтален-2-ил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он

Трифторуксусную кислоту (3 мл) добавили в раствор 6-(3,4-дигидронафтален-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.13 г, 0.24 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Через 3 часа при комнатной температуре все летучие компоненты эвапорировали и остаток растворили в метаноле (10 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Эвапорация растворителя дала масло, которое тритуировали с эфиром с получением соединения, указанного в заголовке, в виде

белого осадка (0.04 г, 42%). MS: m/e=288.8 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 8

(рац.) 8-гидрокси-6-(1,2,3,4-тетрагидронафтален-2-ил)хиназолин-4(3H)-он

а) (рац.) 6-(1,2,3,4-Тетрагидронафтален-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)хиназолин-4(3H)-он

К раствору 6-(3,4-дигидронафтален-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)хиназолин-4(3H)-она (пример 7b) (0.22 г, 0.44 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавили палладий на угле (0.05 г 10% дисперсии). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 16 часов. После фильтрации и удаления всех летучих компонентов остаток адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии (силикагель, гептан/этилацетат = 100:0 до 70:30) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде бесцветного масла (0.10 г, 45%). MS: m/e=553.5 [M+H]<sup>+</sup>.

б) (рац.) 8-гидрокси-6-(1,2,3,4-тетрагидронафтален-2-ил)хиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 7с, (рац.) 6-(1,2,3,4-тетрагидронафтален-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)хиназолин-4(3H)-он (вместо 6-(3,4-дигидро-нафтален-2-ил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он) взаимодействовал с трифторуксусной кислотой. После обработки соединение, указанное в заголовке, выделили в виде серо-белого осадка (45%).

MS: m/e=293.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 9

6-бензил-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Смесь 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксид)метокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксид)метил)-3H-хиназолин-4-она (пример 7a) (0.25 г, 0.5 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II)дихлорида (0.018 г, 0.025 ммоль) и бромида бензилцинка (1.1 мл 0.5 M раствора в ТГФ) и ТГФ (1 мл) перемешивали при 50°C в течение 30 минут. Смесь экстрагировали этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии (силикагель, гептан/этилацетат = 100:00 до 75:25) с получением защищенного SEM соединения, указанного в заголовке, в виде масла. Трифторуксусную кислоту (2 мл) добавили и смесь перемешивали в течение 2 часов. После эвапорации всех летучих компонентов маслянистый остаток тритурировали этилацетатом с получением соединения, указанного в заголовке, в виде серо-белого осадка (0.02 г, 18%). MS: m/e=253.3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 10

6-этил-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он 2,2,2-трифторацетат

Смесь 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксид)метокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксид)метил)-3H-хиназолин-4-она (пример 7a) (0.1 г, 0.2 ммоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида (0.007 г, 0.01 ммоль) и диэтилцинка (0.15 мл 1.5 M раствора в толуоле) и ТГФ (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь экстрагировали этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии (силикагель, гептан/этилацетат = 100:00 до 75:25) с получением защищенного SEM соединения, указанного в заголовке, в виде масла. Трифторуксусную кислоту (1 мл) добавили и смесь перемешивали в течение 2 часов. После эвапорации всех летучих компонентов маслянистый остаток тритурировали этилацетатом с

получением соединения, указанного в заголовке, в виде серо-белого осадка (0.01 г, 33%). MS: m/e=191.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 11

6-(2-Фторбензил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 9, 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-он (пример 7a) взаимодействовал с бис(трифенилфосфин)палладий(II)дихлоридом и бромидом 2-фторбензилцинка (вместо бромида бензилцинка). После обработки защищенное SEM соединение, указанное в заголовке, обработали трифторуксусной кислотой с получением соединения, указанного

в заголовке, в виде белого осадка (52%). MS: m/e=271.3[M+H]<sup>+</sup>.

Пример 12

8-гидрокси-6-(3-метил бензил)хиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 9, 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-он (пример 7a) взаимодействовал с бис(трифенилфосфин)палладий(II)дихлоридом и 3-метилбензилцинка бромидом (вместо бромида бензилцинка). После обработки защищенное SEM соединение, указанное в заголовке, обработали трифторуксусной кислотой с получением соединения, указанного

в заголовке, в виде белого осадка (59%). MS: m/e=267.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 13

8-гидрокси-6-изопропилхиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 9, 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-он (пример 7a) взаимодействовал с бис(трифенилфосфин)палладий(II)дихлоридом и диизопропилцинком (вместо бромида бензилцинка). После обработки защищенное SEM соединение, указанное в заголовке, обработали трифторуксусной кислотой с получением соединения, указанного в

заголовке, в виде белого осадка (25%). MS: m/e=205.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 14

8-гидрокси-6-(2-метоксибензил)хиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 9, 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-он (пример 7a) взаимодействовал с бис(трифенилфосфин)палладий(II)дихлоридом и 2-метоксибензилцинка хлоридом (вместо бромида бензилцинка). После обработки защищенное SEM соединение, указанное в заголовке, обработали муравьиной кислотой (90%) и перемешивали при 90°C в течение 2 часов. После эвапорации всех летучих компонентов и тритурирования этилацетатом соединение, указанное в заголовке, получили в виде белого осадка (67%).

MS: m/e=283.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 15

8-гидрокси-6-(3-метоксибензил)хиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 9, 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-он (пример 7a) взаимодействовал с бис(трифенилфосфин)палладий(II)дихлоридом и 3-метоксибензилцинка хлоридом (вместо бромида бензилцинка). После обработки защищенное SEM соединение, указанное в заголовке, обработали муравьиной кислотой (90%) и перемешивали при 90°C в течение 2 часов. После эвапорации всех летучих компонентов и тритурирования этилацетатом соединение, указанное в заголовке, получили в виде белого осадка.

Аналитический образец соединения, указанного в заголовке, получили с помощью препаративной ВЭЖХ: Gemini Axia 5 μ C18A 110A 100X30 мм. Градиент (0.1%

муравьиная кислота в воде) / метанол = 10/90 до 40/60. Соединение, указанное в заголовке, получили в виде серо-белого осадка (6%). MS:  $m/e=283.1 [M+H]^+$ .

Пример 16

8-гидрокси-6-фенетилхиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 9, 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-он (пример 7a) взаимодействовал с бис(трифенилфосфин)палладий(II)дихлоридом и фенетилцинк бромидом (вместо бромида бензилцинк). После обработки защищенное SEM соединение, указанное в заголовке, обработали трифторуксусной кислотой с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка. Аналитический образец соединения, указанного в заголовке, получили с помощью препаративной ВЭЖХ: Gemini Axia 5  $\mu$  C18A 110A 100X30 мм. Градиент (0.1% муравьиная кислота в воде) / метанол = 10/90 до 40/60. Соединение, указанное в заголовке, получили в виде серо-белого осадка (38%). MS:  $m/e=267.1 [M+H]^+$ .

Пример 17

8-гидрокси-6-изобутилхиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 9, 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-он (пример 7a) взаимодействовал с бис(трифенилфосфин)палладий(II)дихлоридом и изобутилцинк бромидом (вместо бромида бензилцинк). После обработки защищенное SEM соединение, указанное в заголовке, обработали трифторуксусной кислотой с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка. Аналитический образец соединения, указанного в заголовке, получили с помощью препаративной ВЭЖХ: Gemini Axia 5  $\mu$  C18A 110A 100X30 мм. Градиент (0.1% муравьиная кислота в воде) / метанол = 10/90 до 40/60. Соединение, указанное в заголовке, получили в виде серо-белого осадка (58%). MS:  $m/e=219.2 [M+H]^+$ .

Пример 18

6-Циклопентил-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Смесь 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-она (пример 7a) (0.2 г, 0.4 ммоль), бис(три-трет-бутилфосфин)палладия (0) (0.01 г, 0.02 ммоль) и циклопентилцинк бромида (2.4 мл мл 0.5 М раствора в ТГФ) и ТГФ (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь экстрагировали этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой высушили ( $Na_2SO_4$ ), адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии (силикагель, гептан/этилацетат = 100:00 до 65:35) с получением защищенного SEM соединения, указанного в заголовке, в виде масла (0.04 г, 20%), которое растворили в хлороформе (1 мл). Трифторуксусную кислоту (1 мл) добавили и смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. После эвапорации всех летучих компонентов маслянистый остаток очистили с помощью препаративной ВЭЖХ: Gemini Axia 5  $\mu$  C18A 110A 100X30 мм. Градиент (0.1% муравьиная кислота в воде) / метанол = 10/90 до 40/60. Соединение, указанное в заголовке, получили в виде серо-белого осадка (58%) MS:  $m/e=231.2 [M+H]^+$ .

Пример 19

6-(5,8-диметил-3,4-дигидро-нафтален-2-ил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он

Смесь 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-она (пример 7a) (0.2 г, 0.4 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (0.046 г, 0.04 ммоль), 5,8-диметил-3,4-дигидронафтален-

2-илбороновой кислоты (Регистрационный № CAS 521917-65-7) (0.12 г, 0.6 ммоль), толуола (5 мл) и 1 мл 2М водного раствора карбоната калия перемешивали при 90°C в течение 4 часов. Смесь экстрагировали этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии (силикагель, гептан/этилацетат = 100:00 до 75:25) с получением защищенного SEM соединения, указанного в заголовке, в виде масла (0.19 г, 83%), которое растворили в дихлорметане (5 мл). Трифторуксусную кислоту (2 мл) добавили и смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. После эвапорации всех летучих компонентов маслянистый остаток очистили с помощью препаративной ВЭЖХ: Gemini Axia 5 μ C18A 110A 100X30 мм. Градиент (0.1% муравьиная кислота в воде) / метанол = 10/90 до 40/60. Соединение, указанное в заголовке, получили в виде серо-белого осадка (9%). MS: m/e=317.1 [M-H]<sup>-</sup>.

#### Пример 20

(E)-8-гидрокси-6-стирилхиназолин-4(3H)-он

Смесь 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-она (пример 7a) (0.1 г, 0.2 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II)дихлорида (0.007 г, 0.01 ммоль), стирена (0.031 г, 0.3 ммоль), тетрабутиламмония бромида (0.032 г, 0.1 ммоль), карбоната калия (0.055 г, 0.4 ммоль) и диметилформаида (1 мл) перемешивали при 140°C в течение 2 часов. Смесь экстрагировали этилацетатом и солевым раствором. Органический слой высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии (силикагель, гептан/этилацетат = 100:00 до 65:35) с получением защищенного SEM соединения, указанного в заголовке, в виде светло-желтого масла (0.03 г, 29%), которое растворили в хлороформе (5 мл). Трифторуксусную кислоту (1 мл) добавили и смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После эвапорации всех летучих компонентов соединение, указанное в заголовке, получили в виде желтого осадка (0.007 г, 46%). MS: m/e=265.1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 21

(E)-8-гидрокси-6-(4-метилстирил)хиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 20, 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-он (пример 7a) взаимодействовал с бис(трифенилфосфин)палладий(II)дихлоридом, стиреном, тетрабутиламмония бромидом, карбонатом калия и диметилформаидом. Смесь перемешивали при 140°C в течение 30 минут в микроволновой печи, после экстрагирования этилацетатом и солевым раствором органический слой высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии (силикагель, гептан/этилацетат = 100:00 до 65:35) с получением защищенного SEM соединения, указанного в заголовке, в виде светло-желтого масла (0.05 г, 46%), которое растворили в хлороформе (2 мл). Трифторуксусную кислоту (0.5 мл) добавили и смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. После эвапорации всех летучих компонентов маслянистый остаток, тритуровали этилацетатом с получением соединения, указанного в заголовке, в виде серо-белого осадка (0.009 г, 43%).

MS: m/e=279.1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 22

8-гидрокси-6-изобутилхиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 9, 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-он (пример 7a) взаимодействовал с

бис(трифенилфосфин)палладий(II)дихлоридом и 3-фенилпропилцинк бромидом (вместо бромида бензилцинк). После обработки защищенное SEM соединение, указанное в заголовке обработали трифторуксусной кислотой с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка. MS:  $m/e=281.1 [M+H]^+$ .

5 Пример 23

8-гидрокси-6-(фенилэтинил)хиназолин-4(3H)-он

Смесь 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-она (пример 7a) (0.2 г, 0.4 ммоль), бис(трифенилфосфин) палладий(II)дихлорида (0.028 г, 0.04 ммоль), этинилбензола (0.049 г, 0.5 ммоль), йодида меди (II) (0.004 г, 0.02 ммоль), триэтиламина (0.4 г, 4 ммоль) и ТГФ (5 мл) перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Смесь экстрагировали этилацетатом и соевым раствором. Органический слой высушили ( $Na_2SO_4$ ), адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии (силикагель, гептан/этилацетат = 100:00 до 80:20) с получением защищенного SEM соединения, указанного в заголовке, в виде серо-белого осадка (0.2 г, 96%), который растворили в дихлорметане (5 мл). Трифторуксусную кислоту (1 мл) добавили и смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После эвапорации всех летучих компонентов и тритурирования с диизопропиловым эфиром, соединение, указанное в заголовке, получили в виде светло-коричневого осадка (0.03 г, 34%). MS:  $m/e=263.0 [M+H]^+$ .

20 Пример 24

8-гидрокси-6-(3-изопропоксифенил)хиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 7b/c, 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-он (пример 7a) взаимодействовал с бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлоридом, 3-изопропоксифенилбороновой кислотой (вместо 3,4-дигидронафтален-2-илбороновой кислоты), 2.5 эквивалентами 2M водного раствора карбоната калия и диоксаном (вместо диметилформамида). Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. После реакции экстракции и хроматографической очистки защищенное SEM соединение, указанное в заголовке, выделили в виде светло-желтого масла (82%). По аналогии с примером 7c, обработка трифторуксусной кислотой и эвапорации всех летучих компонентов дало соединение, указанное в заголовке, которое очистили с помощью препаративной ВЭЖХ: Gemini Axia 5  $\mu$  C18A 110A 100X30 мм. Градиент (0.1% муравьиная кислота в воде) / метанол = 10/90 до 40/60. Соединение, указанное в заголовке, получили в виде белого осадка (3%). MS:  $m/e=295.0 [M-H]^-$ .

35 Пример 25

6-(2,3-Дигидробензофуран-6-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 7b/c, 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-он (пример 7a) взаимодействовал с тетраakis(трифенилфосфин)палладием(0) (вместо бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида), 2,3-дигидробензофуран-6-илбороновой кислотой (вместо 3,4-дигидронафтален-2-илбороновой кислоты), карбонатом калия и диоксаном (вместо диметилформамида). Экстрагирование и хроматографическая очистка дали защищенное SEM соединение, указанное в заголовке, в виде светло-желтого осадка (84%). После взаимодействия с 90% муравьиной кислотой в течение 2 часов при 90°C, эвапорации всех летучих компонентов и тритурирования этилацетатом соединение, указанное в заголовке, получили в виде серо-белого осадка (62%). MS:  $m/e=279.1 [M-H]^-$ .

45 Пример 26

## 8-гидрокси-6-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)хиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 7b/c, 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-он (пример 7a) взаимодействовал с бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлоридом, 2-метокси-5-(трифторметил) фенилбороновой кислотой (вместо 3,4-дигидронафтален-2-илбороновой кислоты), водным 2M раствором карбоната калия и диоксаном. Экстрагирование и хроматографическая очистка дали защищенное SEM соединение, указанное в заголовке, в виде светло-желтого осадка (57%). После взаимодействия с трифторуксусной кислотой в хлороформе в течение 2 часов при 90°C, эвапорации всех летучих компонентов и тритурирования этилацетатом соединение, указанное в заголовке, получили в виде белого осадка (10%). MS: m/e=337.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 27

## 4-хлор-3-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)бензонитрил

По аналогии с примером 7b/c, 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-он (пример 7a) взаимодействовал с бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлоридом, 2-хлор-5-цианофенилбороновой кислотой (вместо 3,4-дигидронафтален-2-илбороновой кислоты), водным 2M раствором карбоната калия и диоксаном. Экстрагирование и хроматографическая очистка дали защищенное SEM соединение, указанное в заголовке, в виде светло-желтого осадка (46%). После взаимодействия с трифторуксусной кислотой в хлороформе в течение 4 часов при 90°C, эвапорации всех летучих компонентов, совместной эвапорации с метанолом и тритурирования этилацетатом соединение, указанное в заголовке, получили в виде светло-коричневого осадка (49%).

MS: m/e=298.3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 28

## 8-гидрокси-6-(3,4,5-трифторфенил)хиназолин-4(3H)-он

а) 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он

Смесь 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-она (пример 7a) (3.0 г, 6 ммоль), бис(пинаколато)дифторид (3.8 г, 15 ммоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметанового комплекса (0.49 г, 0.6 ммоль) и ацетата калия (2.94 г, 30 ммоль) в диоксане (500 мл) перемешивали при 100°C в течение 5 часов. После эвапорации всех летучих компонентов остаток адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии (силикагель, гептан/этилацетат = 100:00 до 50:50) и тритурировали с гептаном с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка (2.8 г, 84%). MS: m/e=549.3 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 6-(3,4,5-трифторфенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он

Раствор 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.3 г, 0.55 ммоль) и 1,2,3-трифтор-5-йодбензола (0.18 г, 0.71 ммоль) в диоксане (5 мл) обработали бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлоридом (0.04 г, 0.055 ммоль). Водный 2M раствор карбоната калия (0.5 мл) добавили и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. После реакции экстрагирования (этилацетат/вода), органическую фазу высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии (силикагель, гептан/этилацетат = 90:10 до 50:50) и тритурировали с

гексаном с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка (0.06 г, 20%). MS:  $m/e=553.3 [M+H]^+$ .

с) 8-гидрокси-6-(3,4,5-трифторфенил)хиназолин-4(3H)-он

Раствор 6-(3,4,5-трифторфенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.06 г, 0.1 ммоль) и трифторуксусной кислоты (0.4 мл) в хлороформе (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Эвапорация всех летучих компонентов, совместная эвапорация с метанолом и тритурирование этилацетатом дало соединение, указанное в заголовке, в виде серо-белого осадка (0.022 г, 69%). MS:  $m/e=290.9 [M-H]^-$ .

Пример 29

(E)-6-(5-(диметиламино)-2-(фенилдиазенил)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 7b, 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-он (пример 7a) взаимодействовал с бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлоридом, 5-(диметиламино)-2-(фенилдиазенил)фенилбороновой кислотой (вместо 3,4-дигидронафтален-2-илбороновой кислоты), водным 2M раствором карбоната калия и диоксаном. Экстрагирование и хроматографическая очистка дали защищенное SEM соединение, указанное в заголовке, в виде светло-желтого осадка (7%). После взаимодействия с трифторуксусной кислотой в хлороформе в течение 2 часов при комнатной температуре, все летучие компоненты эвапорировали. Совместная эвапорация с метанолом и тритурирование этилацетатом дали соединение, указанное в заголовке, в виде черного осадка (24%). MS:  $m/e=384.0 [M-H]^-$ .

Пример 30

8-гидрокси-6-(4-метил-4'-(трифторметил)бифенил-2-ил)хиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 28b/c, 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он (пример 28a), 2-бromo-4-метил-4'-(трифторметил)бифенил (вместо 1,2,3-трифтор-5-йодобензола), бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид в диоксане (5 мл) взаимодействовал с водным 2M раствором карбоната калия (0.5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 дней. После реакции экстракции и хроматографической очистки защищенное SEM соединение, указанное в заголовке, получили в виде желтого масла (35%). Взаимодействие с трифторуксусной кислотой, эвапорация и экстрагирование (этилацетат/вода) дали соединение, указанное в заголовке, в виде серо-белого кристаллического осадка (28%). MS:  $m/e=395.0 [M-H]^-$ .

Пример 31

8-гидрокси-6-(2,3,4-трифтор-фенил)-3H-хиназолин-4-он

По аналогии с примером 28b/c, 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он (пример 28a), 1,2,3-трифтор-4-йодобензол (вместо 1,2,3-трифтор-5-йодобензола), бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид в диоксане взаимодействовал с водным 2M раствором карбоната калия. После реакции экстракции и хроматографической очистки защищенное SEM соединение, указанное в заголовке, получили в виде желтого масла (13%). Взаимодействие с трифторуксусной кислотой, эвапорация и тритурирование дали соединение, указанное в заголовке, в виде серого осадка (12%). MS:  $m/e=290.8 [M-H]^-$ .

Пример 32

(рац.) Метил 2-(2-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)бифенил-4-ил)

пропаноат

По аналогии с примером 28b/c, 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-(2-(триметилсилил)этоксидметокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксидметил)хиназолин-4(3H)-он (пример 28a), (рац.) метил 2-(2-йодобифенил-4yl)пропаноат (вместо 1,2,3-трифтор-5-йодобензола), бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид в диоксане взаимодействовал с водным 2М карбонатом калия. После реакции экстракции и хроматографической очистки защищенное SEM соединение, указанное в заголовке, получили в виде желтого масла (26%). Взаимодействие с трифторуксусной кислотой, эвапорация и тритурирование дали соединение, указанное в заголовке, в виде светло-коричневого осадка (68%). MS: m/e=401.1 [M+H]<sup>+</sup>

Пример 33

8-гидрокси-6-(перфторфенил)хиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 28b/c, 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-(2-(триметилсилил)этоксидметокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксидметил)хиназолин-4(3H)-он (пример 28a), 1,2,3,4,5-пентафтор-6-йодобензол (вместо 1,2,3-трифтор-5-йодобензола), бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид в диоксане взаимодействовал с водным 2М карбонатом калия. После реакции экстракции и хроматографической очистки защищенное SEM соединение, указанное в заголовке, получили в виде желтого масла (25%). Взаимодействие с трифторуксусной кислотой, эвапорация с последующей препаративной ВЭЖХ очисткой дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (38%). MS: m/e=327.0 [M-H]<sup>-</sup>

Пример 34

5,7-Дибром-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

а) 6-(4-фторфенил)-8-((2-(триметилсилил)этоксидметокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксидметил)хиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 7b, 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксидметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксидметил)-3H-хиназолин-4-он (пример 7a) взаимодействовал с бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлоридом, 4-фторфенилбороновой кислотой (вместо 3,4-дигидронафтаген-2-илбороновой кислоты), 2.5 эквивалентами 2М водного раствора карбоната калия и диоксаном (вместо диметилформамида). Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. После реакции экстракции и хроматографической очистки соединение, указанное в заголовке, выделили в виде светло-желтого осадка (41%). MS: m/e=517.3 [M+H]<sup>+</sup>

б) 5,7-Дибром-6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-3-((2-(триметилсилил)этоксидметил)хиназолин-4(3H)-он

Раствор 6-(4-фторфенил)-8-((2-(триметилсилил)этоксидметокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксидметил)хиназолин-4(3H)-она (0.36 г, 0.7 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) обработали N-бромсукцинимидом (0.30 г, 1.7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Реакционную смесь адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии (силикагель, дихлорметан/метанол = 100:0 до 90:10). Соединение, указанное в заголовке, выделили в виде серо-белого осадка (0.26 г, 69%). MS: m/e=545.0 [M+H]<sup>+</sup>

с) 5,7-Дибром-6-(4-Фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

К раствору 5,7-дибром-6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-3-((2-(триметилсилил)этоксидметил)хиназолин-4(3H)-она (0.17 г, 0.31 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавили трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После эвапорации всех летучих компонентов остаток совместно

эвапорировали с толуолом. Перекристаллизация из метанола дала соединение, указанное в заголовке, в виде светло-коричневого осадка.

MS:  $m/e=412.8$   $[M-H]^-$

Пример 35

6-(5-трет-бутил-2-метоксифенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 7b/c, 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-он (пример 7a) взаимодействовал с бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлоридом, 5-трет-бутил-2-метоксифенилбороновой кислотой (вместо 3,4-дигидронафтален-2-илбороновой кислоты), водным 2M раствором карбоната калия и диоксаном. Экстрагирование и хроматографическая очистка дали защищенное SEM соединение, указанное в заголовке, в виде белой пены (68%). После взаимодействия с трифторацетатом все летучие компоненты эвапорировали. Совместная эвапорация с метанолом и тритурирование этилацетатом дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (40%). MS:  $m/e=325.0$   $[M+H]^+$ .

Пример 36

8-гидрокси-6-(2-метокси-5-метилфенил)хиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 7b/c, 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-он (пример 7a) взаимодействовал с бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлоридом, 2-метокси-5-метилфенилбороновой кислотой (вместо 3,4-дигидронафтален-2-илбороновой кислоты), водным 2M раствором карбоната калия и диоксаном. Экстрагирование и хроматографическая очистка дали защищенное SEM соединение, указанное в заголовке, в виде бесцветного вязкого масла (64%). После взаимодействия с трифторуксусной кислотой все летучие компоненты эвапорировали. Совместная эвапорация с метанолом и тритурирование этилацетатом дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (70%). MS:  $m/e=283.0$   $[M+H]^+$ .

Пример 37

6-(2,5-дихлорфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 7b/c, 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-он (пример 7a) взаимодействовал с бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлоридом, 2,5-дихлорфенилбороновой кислотой (вместо 3,4-дигидронафтален-2-илбороновой кислоты), водным 2M раствором карбоната калия и диоксаном. Экстрагирование и хроматографическая очистка дали защищенное SEM соединение, указанное в заголовке, в виде светло-желтого вязкого масла (56%). После взаимодействия с трифторуксусной кислотой все летучие компоненты эвапорировали. Совместная эвапорация с метанолом и тритурирование с метанолом дали соединение, указанное в заголовке, в виде серого осадка (74%). MS:  $m/e=304.9$   $[M-H]^-$ .

Пример 38

5,7-дифтор-8-гидрокси-6-фенилхиназолин-4(3H)-он

а) N-(3,5-дифтор-2-метоксифенил)пиваламид

3,5-дифтор-2-метоксианилин (5.0 г, 31 ммоль) растворили в ТГФ (50 мл) и добавили триэтиламин (3.5 г, 35 ммоль). Смесь охладил в ванне со льдом и пивалоилхлорид (4.2 г, 35 ммоль) добавили по каплям. Через 1 час перемешивания при 0°C, температуре дали достичь 20°C и перемешивание продолжили в течение 16 часов. После фильтрации органическую фазу адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии

(силикагель, гептан/этилацетат = 100:00 до 80:20) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде бесцветной жидкости (7.2 г, 95%). MS: m/e=244.2 [M+H]<sup>+</sup>.

б) N-(3,5-дифтор-4-йод-2-метоксифенил)пиваламид

Раствор N-(3,5-дифтор-2-метоксифенил)пиваламида (0.70 г, 2.9 ммоль) в ТГФ (30 мл) охладили до < -75°C. Литий диизопропиламид (5.6 мл 2М раствора в циклогексане/этилбензоле / тетрагидрофуране, 11.2 ммоль) добавили по каплям, поддерживая температуру < -70°C. Через 2 часа добавили йод (1.1 г, 4.3 ммоль) и перемешивание продолжили при 0°C в течение 2 часов. Смесь сконцентрировали, разделили (этилацетат/вода) и органическую фазу адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии (силикагель, гептан/этилацетат = 100:00 до 85:25) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-желтого осадка (0.83 г, 78%). MS: m/e=368.0 [M-H]<sup>-</sup>.

с) N-(2,6-дифтор-3-метоксибифенил-4-ил)пиваламид

Смесь N-(3,5-дифтор-4-йод-2-метоксифенил)пиваламида (0.8 г, 2.2 ммоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида (0.53 г, 0.65 ммоль), фенолбороновой кислоты (0.34 г, 2.8 ммоль) и карбоната калия (5 мл 2М водного раствора) в диоксане перемешивали при 90°C в течение 90 минут. После фильтрации все летучие компоненты эвапорировали и остаток разделили (этилацетат/вода). Органическую фазу адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии (силикагель, гептан/этилацетат = 100:00 до 85:15) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка (0.45 г, 65%). MS: m/e=318.0 [M-H]<sup>-</sup>.

д) 2,6-дифтор-5-метокси-4-пиваламидобифенил-3-карбоновая кислота

Раствор N-(2,6-дифтор-3-метоксибифенил-4-ил)пиваламида (0.44 г, 1.4 ммоль) в диэтиловом эфире (25 мл) охладили до < -75°C. Трет-бутиллитий (2.2 мл 1.6 М раствора в гептане, 3.5 ммоль) добавили по каплям и реакционную смесь перемешивали при < -75°C в течение 1 часа. Добавили сухой лед (5 г) и температуре дали достичь 20°C. После реакции экстрагирования (диэтиловый эфир / вода) водную фазу довели до pH<7 и разделили (этилацетат/вода). Органический слой высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и эвапорировали с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка (0.30 г, 60%).

MS: m/e=362.1 [M-H]<sup>-</sup>.

е) 2,6-дифтор-5-метокси-4-пиваламидобифенил-3-карбоксамид

2,6-дифтор-5-метокси-4-пиваламидобифенил-3-карбоновую кислоту (0.30 г, 0.83 ммоль) растворили в диметилформамиде (15 мл), добавили карбонилдиимидазол (0.20 г, 1.2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. После охлаждения до 0°C добавили водный аммоний (10 мл 25% раствора). Температуре дали достичь 20°C и перемешивание продолжили в течение 16 часов. Все летучие компоненты эвапорировали, остаток растворили в этилацетате и последовательно промыли 10% водной лимонной кислотой и 10% водным раствором бикарбоната натрия.

Органическую фазу адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии (силикагель, дихлорметан/метанол = 99:1 до 98:2). Соединение, указанное в заголовке, выделили в виде белого осадка (0.25 г, 84%). MS: m/e=361.2 [M-H]<sup>-</sup>.

ф) 5,7-дифтор-8-метокси-6-фенилхиназолин-4(3H)-он

К суспензии 2,6-дифтор-5-метокси-4-пиваламидобифенил-3-карбоксамид (0.067 г, 0.19 ммоль) в триэтоксиметане (1 мл) добавили п-толуолсульфоновую кислоту (0.0018 г, 0.0092 ммоль) и смесь перемешивали при 180°C в течение 3 часов. После эвапорации всех летучих компонентов остаток адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии (силикагель, дихлорметан/метанол = 99:1 до 98:2). Соединение, указанное

в заголовке, выделили в виде белого осадка (0.007 г, 13%). MS: m/e=286.8 [M-H]<sup>-</sup>.

г) 5,7-дифтор-8-гидрокси-6-фенилхиназолин-4(3H)-он

Смесь 5,7-дифтор-8-метокси-6-фенилхиназолин-4(3H)-она (0.031 г, 0.11 ммоль), дихлорметана (5 мл) и трехбромистого бора (0.32 мл 1 М раствора в дихлорметане) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. После эвапорации всех летучих компонентов остаток, тритурировали последовательно с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и этилацетатом с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка (0.014 г, 48%). MS: m/e=272.9 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 39

8-гидрокси-6-(3-(морфолинометил)фенил)хиназолин-4(3H)-он 1:1 соль с трифторацетатом

6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-он (пример 7a) (0.50 г, 1 ммоль) взаимодействовал с бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметановым комплексом (0.25 г, 0.3 ммоль), 4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)морфолина гидрохлоридом (0.44 г, 1.3 ммоль), карбонатом калия (5 мл 2М водного раствора) и диоксаном (30 мл). Через 2 часа при 90°C все летучие компоненты эвапорировали. Экстрагирование (этилацетат/вода) и сушка органической фазы (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)

сопровождалась эвапорацией всех летучих компонентов. Очистка с помощью хроматографии (силикагель, дихлорметан/метанол = 100:0 до 96:4) дала свободное основание защищенного SEM соединения, указанного в заголовке, которое выделили в виде светло-коричневого масла (0.57 г, 95%). Этот продукт растворили в дихлорметане (10 мл), добавили трифторуксусную кислоту (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После эвапорации всех летучих компонентов остаток эвапорировали совместно с метанолом. Маслянистый остаток, тритурировали с диизопропиловым эфиром с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка (0.19 г, 44%). MS: m/e=336.0 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 40

8-гидрокси-6-(1-метилиндолин-5-ил)хиназолин-4(3H)-он 1:1 соль с трифторацетатом

По аналогии с примером 39, 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-он (пример 7a) взаимодействовал с бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметановым комплексом, 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2диоксаборолан-2-ил)индолином (вместо 4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)морфолина гидрохлорида), раствором карбоната калия и диоксаном (30 мл). После хроматографической очистки свободное основание защищенного SEM соединения, указанного в заголовке, выделили (77%), которое взаимодействовало с трифторуксусной кислотой. После эвапорации и тритурирования соединение, указанное в заголовке, выделили в виде желтого осадка (34%). MS: m/e=294.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 41

6-бromo-8-гидрокси-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он

а) 2-бromo-6-метокси-3-трифторметил-фениламин

2-метокси-5-(трифторметил)анилин (5.0 г, 26 ммоль) растворили в тетрахлорметане (100 мл) и охладили в ванне с солью/льдом. N-бромсукцинимид (5.1 г, 29 ммоль) добавили малыми порциями, поддерживая температуру < -10°C. Через 1 час температуре дали достичь 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Для прохождения реакции добавили бисульфит натрия (10% водного раствора) и этилацетат и

перемешивание продолжили в течение 30 минут. Органическую фазу адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии (силикагель, гептан/этилацетат = 100:00 до 88:12) с получением соединения, указанного в заголовке, которое выделили в виде

красного масла (5.7 г, 73%). MS:  $m/e=269/271$   $[M]^+$ .

5 б) 2-амино-3-метокси-6-(трифторметил)бензонитрил

Смесь 2-бromo-6-метокси-3-трифторметил-фениламина (4.7 г, 17 ммоль, цианида меди (I) (2.3 г, 26 ммоль) и диметилформаида (15 мл) перемешивали при 120°C в течение 16 часов. После эвапорации всех летучих компонентов остаток экстрагировали насыщенным водным раствором хлорида аммония и этилацетатом. Органическую фазу адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии (силикагель, гептан/этилацетат = 100:00 до 70:30) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-коричневого осадка (3.8 г, 54%). MS:  $m/e=215.1$   $[M-H]^-$ .

10 с) 2-амино-5-бromo-3-метокси-6-(трифторметил)бензонитрил

2-амино-3-метокси-6-(трифторметил)бензонитрил (2.0 г, 9.3 ммоль) растворили в уксусной кислоте (50 мл) и добавили бром (1.6 г, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После эвапорации всех летучих компонентов остаток разделили (этилацетат/вода) и органическую фазу абсорбировали на силикагеле. Хроматографическая очистка (силикагель, гептан/этилацетат = 100:00 до 70:30) дала соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (1.0 г, 37%). MS:  $m/e=294.9/292.7$   $[M-H]^-$ .

15 d) 2-амино-5-бromo-3-метокси-6-(трифторметил)бензамид

Раствор 2-амино-5-бromo-3-метокси-6-(трифторметил)бензонитрила (0.2 г, 0.68 ммоль) в концентрированной серной кислоте (1.5 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 часов, затем при комнатной температуре в течение 16 часов. После добавления льда, добавили бикарбонат натрия до  $pH > 7$ . Экстрагирование (этилацетат/вода) с последующей хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол = 100:0 до 97:3) дало соединение, указанное в заголовке, которое выделили в виде белого осадка (0.15 г, 73%). MS:  $m/e=310.9/312.8$   $[M-H]^-$ .

30 e) 6-бromo-8-метокси-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он

Смесь 2-амино-5-бromo-3-метокси-6-(трифторметил)бензаида (1.0 г, 3.2 ммоль), уксусной кислоты (3 мл) и триэтоксиметана (30 мл) перемешивали при 80°C в течение 150 минут. Температуру довели до 120°C и перемешивание продолжили в течение 4 часов. Смеси дали достигнуть комнатной температуры и преципитат отфильтровали и высушили с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка (0.95 г, 92%). MS:  $m/e=322.8/320.8$   $[M-H]^-$ .

35 f) 6-бromo-8-гидрокси-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он

Суспензию 6-бromo-8-метокси-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-она (0.050 г, 0.16 ммоль) в дихлорметане (5 мл) охладили в ванне со льдом и добавили трибромид бора (0.3 мл 1 М раствора в дихлорметане, 0.3 ммоль). Через 90 минут при 0°C реакционной смеси дали достигнуть комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Все летучие компоненты эвапорировали и остаток тритурировали с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Преципитат отфильтровали, промыли водой и высушили с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-желтого осадка (0.0060 г, 13%). MS:  $m/e=308.8/306.7$   $[M-H]^-$ .

45 Пример 42

8-гидрокси-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он

a) N'-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-N,N-диметилформимидамид

Смесь 2-метокси-5-(трифторметил)анилина (1.91 г, 10 ммоль) в диметилформаиддиметилацетале (3.6 г, 30 ммоль) нагревали на бане, сохраняя температуру при 130°C. Выделившемуся метанолу дали испариться. Через 4 часа все летучие компоненты эвапорировали и остаток адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии (силикагель, дихлорметан/метанол = 100:0 до 95:5). Соединение, указанное в заголовке, выделили в виде коричневого масла (1.7 г, 69%). MS: m/e=247.1 [M+H]<sup>+</sup>.

b) (E)-N'-(2-бromo-6-метокси-3-(трифторметил)фенил)-N,N-диметилформимидамид

Раствор (E)-N'-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)-N,N-диметилформимидамида (13.7 г, 56 ммоль) в хлороформе (200 мл) охладили в ванне со льдом и N-бромсукцинимид добавили по порциям, поддерживая температуру < 10°C. Через 2 часа реакционной смеси дали достигнуть комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Преципитат отфильтровали и подвергли хроматографии (силикагель, гептан/этилацетат = 100:00 до 30:70) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка (6.3 г, 35%). MS: m/e=324 [M]<sup>+</sup>.

c) (E)-N'-(2-циано-6-метокси-3-(трифторметил)фенил)-N,N-диметилформимидамид

Смесь (E)-N'-(2-бromo-6-метокси-3-(трифторметил)фенил)-N,N-диметилформимидамида (1.6 г, 5 ммоль), цианида меди (I) (0.67 г, 7.5 ммоль) и диметилформаида (2 мл) перемешивали при 120°C в течение 12 часов. После разбавления диметилформаидом (20 мл) смесь отфильтровали. Органическую фазу эвапорировали и маслянистый остаток разделили (этилацетат / насыщенный водный раствор хлорида аммония). Органическую фазу адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии (силикагель, гептан/этилацетат = 100:00 до 0:100). Соединение, указанное в заголовке, выделили в виде белого осадка (0.95 г, 70%). MS: m/e=272.1 [M+H]<sup>+</sup>.

d) (E)-2-((диметиламино)метиленамино)-3-метокси-6-(трифторметил)бензамид

По аналогии с примером 41d, (E)-N'-(2-циано-6-метокси-3-(трифторметил)фенил)-N,N-диметилформимидамид (вместо 2-амино-5-бromo-3-метокси-6-(трифторметил)бензонитрила) взаимодействовал с конц. серной кислотой. После реакции экстракции и хроматографической очистки соединение, указанное в заголовке, выделили в виде белого осадка (41%). MS: m/e=290.0 [M+H]<sup>+</sup>.

e) 8-метокси-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он

Раствор (E)-2-((диметиламино)метиленамино)-3-метокси-6-(трифторметил)бензамидА (0.029 г, 0.10 ммоль), трет-бутанолята калия (0.017 г, 0.15 ммоль) в трет-бутаноле перемешивали при 90°C в течение 1 часа. Фильтрация, промывка водой и сушка дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.016 г, 66%). MS: m/e=242.9 [M-H]<sup>-</sup>.

f) 8-гидрокси-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 41f, 8-метокси-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он (вместо 6-бromo-8-метокси-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он) взаимодействовал с трибромидом бора. Эвапорация и тритурирование с водным раствором бикарбоната натрия дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (51%). MS: m/e=228.9 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 43

6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он

а) 6-(4-фторфенил)-8-метокси-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он

Смесь 6-бromo-8-метокси-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-она (пример 41e) ((0.15 г, 0.46 ммоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметанового комплекса (0.11 г, 0.14 ммоль), 4-фторфенилбороновой кислоты (0.085 г, 0.60 ммоль) и водного карбоната калия (3 мл 2М раствора) в диметилформамиде (15 мл) перемешивали при 90°C в течение 90 минут. После реакции экстрагирования (этилацетат / насыщенный водный раствор бикарбоната натрия). Органическую фазу адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии (силикагель, дихлорметан/метанол = 100:0 до 95:5). Соединение, указанное в заголовке, выделили в виде белого осадка (0.09 г, 57%). MS: m/e=247.1 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 41f, 6-(4-фторфенил)-8-метокси-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он (вместо 6-бromo-8-метокси-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-она) взаимодействовал с трехбромистым бором. Эвапорация и тритурирование с водным раствором бикарбоната натрия дали соединение, указанное в заголовке, в виде светло-фиолетового осадка (30%). MS: m/e=323.0 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 44

6-бromo-8-гидрокси-5-нитро-3H-хиназолин-4-он

а) 6-бromo-8-метокси-5- нитрохиназолин-4(3H)-он

Азотную кислоту (10 мл 65% раствора) охладили в ванне со льдом и добавили конц. серную кислоту (10 мл) при скорости, поддерживающей температуру < 10°C. 6-бromo-8-метокси-3H-хиназолин-4-он (пример 2a) добавили малыми порциями, поддерживая температуру < 10°C. Смесь перемешивали в ванне со льдом в течение 1 часа, дали достигнуть 20°C и влили в лед (50 г). Фильтрация, промывка водой и сушка дали соединение, указанное в заголовке, в виде серого осадка (3.4 г, 97%). MS: m/e=300.0/298.1 [M-H]<sup>-</sup>.

б) 6-бromo-8-гидрокси-5-нитро-3H-хиназолин-4-он

По аналогии с примером 41f, 6-бromo-8-метокси-5-нитрохиназолин-4(3H)-он (вместо 6-бromo-8-метокси-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-она) взаимодействовал с трехбромистым бором. Эвапорация и тритурирование с водным раствором бикарбоната натрия дало соединение, указанное в заголовке, в виде серого осадка (43%). MS: m/e=285.7/283.8 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 45

8-гидрокси-6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-5-ил)хиназолин-4(3H)-он

а) 5-йодо-1-(2-метокси-этил)-1H-пиразол

1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол (Регистрационный № CAS 304693-68-3) (1.5 г, 12 ммоль) растворили в ТГФ (30 мл) и охладили в ванной с сухим льдом/ацетоном. Поддерживая температуру < -70°C н-бутиллитий (11 мл 1.6М раствора в гексане) добавили по каплям. Через 1 час добавили йод (4.5 г, 18 ммоль). Температуре дали достичь 20°C и перемешивание продолжили в течение 2 часов. Реакционную смесь адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии (силикагель, гептан/этилацетат = 100:00 до 0:100). Соединение, указанное в заголовке, выделили в виде желтого осадка (0.35 г, 6%). MS: m/e=253.1 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 8-гидрокси-6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-5-ил)хиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 28b/c, 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-(2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он (пример 28a), 5-йод-1-(2-метокси-этил)-1 H-пиразол (вместо 1,2,3-трифтор-5-

йодобензола), бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид в диоксане взаимодействовал с водным 2М раствором карбоната калия. После реакции экстракции и хроматографической очистки защищенное SEM соединение, указанное в заголовке, получили в виде светло-коричневого масла (27%). Взаимодействие с трифторуксусной кислотой, эвапорация и экстрагирование (этилацетат/вода) с последующей препаративной ВЭЖХ дали соединение, указанное в заголовке, в виде серо-белого осадка (22%). MS: m/e=285.3 [M-H]<sup>-</sup>

Пример 46

8-гидрокси-6-(4-(метоксиметил)-2-метилтиазол-5-ил)хиназолин-4(3H)-он

а) 5-йодо-4-метоксиметил-2-метил-тиазол

Суспензию 4-(метоксиметил)-2-метилтиазола (Регистрационный № CAS 478031-96-8) (0.33 г, 2.3 ммоль), сульфата серебра (0.43 г, 1.4 ммоль) и йода (0.59 г, 2.3 ммоль) в метаноле (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После фильтрации органическую фазу адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии (силикагель, гептан/этилацетат = 100:00 до 70:30). Соединение, указанное в заголовке, выделили в виде белого осадка (0.16 г, 26%). MS: m/e=237.9 [M-OCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

б) 8-гидрокси-6-(4-(метоксиметил)-2-метилтиазол-5-ил)хиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 28b/c, 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-(2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он (пример 28a), 5-йод-4-метоксиметил-2-метил-тиазол (вместо 1,2,3-трифтор-5-йодобензола), бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид в диоксане взаимодействовал с водным 2М раствором карбоната калия. После реакции экстракции и хроматографической очистки защищенное SEM соединение, указанное в заголовке, получили в виде светло-коричневого масла (35%). Взаимодействие с трифторуксусной кислотой, эвапорация, совместная эвапорация с метанолом и тритурирование с этилацетатом дали соединение, указанное в заголовке, в виде светло-коричневого осадка (88%). MS: m/e=302.1 [M-H]<sup>-</sup>

Пример 47

8-гидрокси-6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

а) 4-йодо-1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол

Суспензию 1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразола (Регистрационный № CAS 304693-68-3) (2.4 г, 19 ммоль), сульфата серебра (3.6 г, 11 ммоль) и йода (4.4 г, 19 ммоль) в метаноле (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После фильтрации органическую фазу эвапорировали. Соединение, указанное в заголовке, выделили в виде желтого осадка (6.5 г, 136%) и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS: m/e=253.0 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 8-гидрокси-6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 28b/c, 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-(2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он (пример 28a), 4-йод-1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол (вместо 1,2,3-трифтор-5-йодобензола), бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид в диоксане взаимодействовал с водным 2М раствором карбоната калия. После реакции экстракции и хроматографической очистки защищенное SEM соединение, указанное в заголовке, получили в виде светло-коричневого масла (42%). Взаимодействие с трифторуксусной кислотой, эвапорация, тритурирование сначала с метанолом и затем этилацетатом дала соединение, указанное в заголовке, в виде светло-серого осадка (88%).

MS: m/e=285.0 [M-H]<sup>-</sup>

Пример 48

6-(2-хлор-5-метансульфонил-фенил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он

По аналогии с примером 28b/c, 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-(2-(триметилсилил)этоксид)метокси-3-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)хиназолин-4(3H)-он (пример 28a), 1-хлор-2-йод-4-(метилсульфонил)бензол (вместо 1,2,3-трифтор-5-йодобензол), бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид в диоксане взаимодействовал с водным 2M раствором карбоната калия. После реакции экстракции и хроматографической очистки защищенное SEM соединение, указанное в заголовке, получили в виде светло-желтого масла (44%). Взаимодействие с трифторуксусной кислотой, эвапорация, тритуирование с метанолом и затем очистка с помощью препаративной ВЭЖХ дала соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (88%). MS: m/e=349.1 [M-H]<sup>-</sup>

Пример 49

6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-фенилхиназолин-4(3H)-он

а) 6-бromo-8-метокси-3-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)хиназолин-4(3H)-он

К суспензии of 6-бromo-8-метокси-3H-хиназолин-4-она (10 г, 39 ммоль) в диметилформамиде (150 мл) добавили за 5 порций гидрид натрия (2.6 г 55% дисперсии в минеральном масле, 59 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 90 минут. При охлаждении на ледяной бане SEM-хлорид (7.2 г, 43.1 ммоль) добавили по каплям. Через 1 час температуре дали достичь 20°C и перемешивание продолжили в течение 3 дней. Все летучие компоненты эвапорировали и остаток разделили (этилацетат / солевой раствор). Органический слой высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), сконцентрировали и подвергли хроматографии (силикагель, гептан/этилацетат = 100:0 до 0:100) и тритуировали с гексаном с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка (7.2 г, 48%). MS: m/e=385.0/387.0 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 6-(4-фторфенил)-8-метокси-3-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)хиназолин-4(3H)-он

Смесь 6-бromo-8-метокси-3-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)хиназолин-4(3H)-она (3.0 г, 7.8 ммоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметанового комплекса (1.9 г, 2.3 ммоль), 4-фторфенилбороновой кислоты (1.4 г, 10 ммоль) и карбоната калия (8 мл 2M водного раствора) в диоксане (80 мл) перемешивали при 90°C в течение 3 часов. После фильтрации все летучие компоненты эвапорировали и остаток разделили (этилацетат/вода). Органическую фазу высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии (силикагель, гептан/этилацетат = 100:00 до 10:90) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде серо-белого осадка (2.9 г, 94%). MS: m/e=401.2 [M+H]<sup>+</sup>.

с) 5-бromo-6-(4-фторфенил)-8-метокси-3-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)хиназолин-4(3H)-он

Раствор 6-(4-фторфенил)-8-метокси-3-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)хиназолин-4(3H)-она (2.6 г, 6.4 ммоль) в уксусной кислоте (30 мл) охладили на водяной бане при комнатной температуре. Бром (1.2 г, 7.7 ммоль) добавили по каплям с последующим добавлением сульфата серебра (1.2 г, 3.9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Толуол (100 мл) добавили и после фильтрации все летучие компоненты эвапорировали. Остаточные летучие компоненты удалили совместной эвапорацией с толуолом. После адсорбции на силикагеле соединение

очистили посредством хроматографии (силикагель, гептан/этилацетат = 100:00 до 0:100) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-коричневой пены (1.4 г, 45%). MS: m/e=479.0/481.0 [M+H]<sup>+</sup>.

d) 6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-фенилхиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 50a/b, 5-бromo-6-(4-фторфенил)-8-метокси-3-((2-триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он (пример 49c) взаимодействовал с бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметановым комплексом, фенилбороновой кислотой (вместо п-толилбороновой кислоты) и карбонатом калия (2M водного раствора) в диоксане. После реакции и хроматографической очистки (метил и SEM) бис-защищенное соединение, указанное в заголовке, выделили в виде светло-желтого масла (92%). Последующее взаимодействие с трехбромистым бором с последующей реакцией и и очисткой препаративной ВЭЖХ дало соединение, указанное в заголовке, в виде светло-зеленого осадка (66%). MS: m/e=333.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 50/51

6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-р-толилхиназолин-4(3H)-он и 7-бromo-6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-р-толилхиназолин-4(3H)-он

a) 6-(4-фторфенил)-8-метокси-5-р-толил-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-он и 7-бromo-6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-р-толилхиназолин-4(3H)-он

Смесь 5-бromo-6-(4-фторфенил)-8-метокси-3-((2-триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.20 г, 0.42 ммоль) (пример 49c), бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметанового комплекса (0.10 г, 0.13 ммоль), п-толилбороновой кислоты (0.074 г, 0.54 ммоль) и карбоната калия (2 мл 2M водного раствора) в диоксане (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 часа. После фильтрации все летучие компоненты эвапорировали и остаток разделили (этилацетат / солевой раствор). Органическую фазу адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии (силикагель, гептан/этилацетат = 100:00 до 25:75) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-коричневого масла (0.18 г, 87%). MS: m/e=491.4 [M+H]<sup>+</sup>.

b) 6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-р-толилхиназолин-4(3H)-он и 7-бromo-6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-р-толилхиназолин-4(3H)-он

К раствору 6-(4-фторфенил)-8-метокси-5-р-толил-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-она (0.18 г, 0.36 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавили трехбромистый бор (2 мл 2M раствора в дихлорметане). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После эвапорации всех летучих компонентов остаток очистили с помощью препаративной ВЭЖХ: Gemini Axia 5 μ C18A 110A 100X30 мм. Градиент (0.1% муравьиная кислота в воде) / метанол = 10/90 до 40/60. 6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-р-толилхиназолин-4(3H)-он получили в виде белого осадка (0.022 г, 18%). MS: m/e=347.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Дополнительно, 7-бromo-6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-р-толилхиназолин-4(3H)-он выделили в виде белого осадка (0.037 г, 24%). MS: m/e=422.9/424.9 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 52

6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-(3-(метилсульфонил)фенил)хиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 50a/b, 5-бromo-6-(4-фторфенил)-8-метокси-3-((2-триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он (пример 49c) взаимодействовал с бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметановым комплексом, 3-(метилсульфонил)фенилбороновой кислотой (вместо п-толилбороновой кислоты) и карбонатом калия (2M водный раствор) в диоксане. После реакции и хроматографической очистки (метил и SEM) бис-защищенное соединение, указанное

в заголовке, выделили в виде светло-желтого масла (82%). Последующее взаимодействие с трехбромистым бором с последующей реакцией и тритурирование с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия дало соединение, указанное в заголовке, в виде

белого осадка (47%). MS:  $m/e=409.2$   $[M-H]^-$ .

5 Пример 53

6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-(3-(трифторметил)фенил)хиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 50a/b, 5-бromo-6-(4-фторфенил)-8-метокси-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он (пример 49c) взаимодействовал с бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметановым комплексом, 3-(трифторметил)фенилбороновой кислотой (вместо п-толилбороновой кислоты) и карбонатом калия (2M водный раствор) в диоксане. После реакции и хроматографической очистки (метил и SEM) бис-защищенное соединение, указанное в заголовке, выделили в виде светло-желтого масла (84%). Последующее взаимодействие с трехбромистым бором с последующей реакцией и очисткой препаративной ВЭЖХ дало соединение, указанное в заголовке, в виде серо-белого осадка (39%). MS:  $m/e=401.3$   $[M+H]^+$ .

15 Пример 54

6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-карбонитрил

а) 6-(4-фторфенил)-8-метокси-4-оксо-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,4-дигидрохиназолин-5-карбонитрил

Смесь 5-бromo-6-(4-фторфенил)-8-метокси-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (пример 49c) (0.2 г, 0.42 ммоль), L-пролина (0.048 г, 0.42 ммоль) и цианида меди (I) в диметилформамиде (1 мл) взаимодействовала при 120°C в течение 6 часов, перемешивание затем продолжили при 100°C в течение 16 часов. После эвапорации всех летучих компонентов остаток разделили (этилацетат/вода). Органическую фазу высушили ( $Na_2SO_4$ ), адсорбировали на силикагеле и подвергли хроматографии (силикагель, гептан/этилацетат = 100:00 до 0:100) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка (0.11 г, 61%). MS:  $m/e=484.3$

30  $[M+CH_3COO]^-$ .

б) 6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-карбонитрил

6-(4-фторфенил)-8-метокси-4-оксо-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,4-дигидрохиназолин-5-карбонитрил (0.10 г, 0.23 ммоль) растворили в дихлорметане (5 мл) и трибромид бора (2 мл 1 M раствора в дихлорметане) добавили по каплям. Через 16 часов перемешивания при комнатной температуре все летучие компоненты эвапорировали и остаток тритурировали с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Очистка препаративной ВЭЖХ: Gemini Axia 5  $\mu$  C18A 110A 100X30 мм. Градиент (0.1% муравьиная кислота в воде) / метанол = 10/90 до 40/60 дала соединение, указанное в заголовке, в виде серо-белого осадка (8%). MS:  $m/e=282.3$   $[M+H]^+$ .

40 Пример 55

N,N-диэтил-4-(6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид

По аналогии с примером 50a/b, 5-бromo-6-(4-фторфенил)-8-метокси-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он (пример 49c) взаимодействовал с бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметановым комплексом, 4-(диэтилкарбамоил)фенилбороновой кислотой (вместо п-толилбороновой кислоты) и карбонатом калия (2M водного раствора) в диоксане. После реакции и

хроматографической очистки (метил и SEM) бис-защищенное соединение, указанное в заголовке, выделили в виде серо-белого осадка (62%). Последующее взаимодействие с трехбромистым бором с последующей реакцией и тритурирование с насыщенным водным раствором бикарбонат натрия дало соединение, указанное в заголовке, в виде

5 светло-фиолетового осадка (65%). MS:  $m/e=432.3 [M+H]^+$ .

Пример 56

6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-(пиридин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 50a/b, 5-бromo-6-(4-фторфенил)-8-метокси-3-((2-(триметилсилил)этокс)метил)хиназолин-4(3H)-он (пример 49c) взаимодействовал с

10 бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметановым комплексом, пиридин-4-илбороновой кислотой (вместо п-толилбороновой кислоты) и карбонатом калия (2M водного раствора) в диоксане. После реакции и хроматографической очистки (метил и SEM) бис-защищенное соединение, указанное в заголовке, выделили в виде

15 светло-коричневого масла (72%). Последующее взаимодействие с трехбромистым бором сопровождалось последующей реакцией и тритурированием с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Очистка препаративной ВЭЖХ: Gemini Axia 5  $\mu$  C18A 110A 100X30 мм. Градиент (0.1% муравьиная кислота в воде) / метанол = 10/90 до 40/60 дала соединение, указанное в заголовке, в виде светло-коричневого осадка (8%).

20 MS:  $m/e=334.3 [M+H]^+$ .

Пример 57

6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-(4-(метилсульфонил)фенил)хиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 50a/b, 5-бromo-6-(4-фторфенил)-8-метокси-3-((2-(триметилсилил)этокс)метил)хиназолин-4(3H)-он (пример 49c) взаимодействовал с

25 бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметановым комплексом, 4-(метилсульфонил)фенилбороновой кислотой (вместо п-толилбороновой кислоты) и карбонатом калия (2M водного раствора) в диоксане. После реакции и хроматографической очистки (метил и SEM) бис-защищенное соединение, указанное в заголовке, выделили в виде светло-желтого масла (57%). Последующее взаимодействие

30 с трехбромистым бором сопровождалось последующей реакцией и тритурированием с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Соединение, указанное в заголовке, получили в виде серо-белого осадка (65%). MS:  $m/e=411.1 [M+H]^+$ .

Пример 58

6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-(2-метилпиридин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 50a/b, 5-бromo-6-(4-фторфенил)-8-метокси-3-((2-(триметилсилил)этокс)метил)хиназолин-4(3H)-он (пример 49c) взаимодействовал с

35 бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметановым комплексом, 2-метилпиридин-4-илбороновой кислотой (вместо п-толилбороновой кислоты) и карбонатом калия (2M водного раствора) в диоксане. После реакции и

40 хроматографической очистки (метил и SEM) бис-защищенное соединение, указанное в заголовке, выделили в виде светло-желтого масла (75%). Последующее взаимодействие с трехбромистым бором сопровождалось последующей реакцией и тритурированием с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Соединение, указанное в заголовке, получили в виде серо-белого осадка (70%). MS:  $m/e=346.0 [M-H]^-$ .

Пример 59

6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-(2-морфолинопиридин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 50a/b, 5-бromo-6-(4-фторфенил)-8-метокси-3-((2-(триметилсилил)этокс)метил)хиназолин-4(3H)-он (пример 49c) взаимодействовал с

бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметановым комплексом, 2-морфолинопиридин-4-илбороновой кислотой (вместо п-толилбороновой кислоты) и карбонатом калия (2М водного раствора) в диоксане. После реакции и хроматографической очистки (метил и SEM) бис-защищенное соединение, указанное в заголовке, выделили в виде желтого масла (71%). Последующее взаимодействие с трехбромистым бором сопровождалось последующей реакцией и тритурированием с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Соединение, указанное в заголовке, получили в виде светло-зеленого осадка (47%). MS: m/e=419.0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 60

6-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он 1:1 соль с трифторацетатом

По аналогии с примером 7b/c, 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-он (пример 7a) взаимодействовал с бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлоридом, 2-диметиламинопиридин-5-илбороновой кислотой (Регистрационный № CAS 579525-46-5) (вместо 3,4-дигидронафтален-2-илбороновой кислоты), 2.5 эквивалентами 2М водного раствора карбоната калия и диоксаном (вместо диметилформамида). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов. После реакции экстракции и хроматографической очистки защищенное SEM соединение, указанное в заголовке, выделили в виде серо-белого осадка (81%). По аналогии с примером 7c, обработка трифторуксусной кислотой и эвапорация всех летучих компонентов дали соединение, указанное в заголовке, которое очистили повторным тритурированием с этилацетатом. Соединение, указанное в заголовке, получили в виде белого осадка (65%). MS: m/e=283.1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 61

6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 50a/b, 5-бromo-6-(4-фторфенил)-8-метокси-3-((2-триметилсилил)этоксиметил)хиназолин-4(3H)-он (пример 49c) взаимодействовал с бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметановым комплексом, 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридином (вместо п-толилбороновой кислоты) и карбонатом калия (2М водный раствор) в диоксане. После реакции и хроматографической очистки (метил и SEM) бис-защищенное соединение, указанное в заголовке, выделили в виде бесцветного масла (95%).

Последующее взаимодействие с трехбромистым бором сопровождалось последующей реакцией и тритурированием с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Соединение, указанное в заголовке, получили в виде серо-белого осадка (17%). MS: m/e=352.1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 62

8-гидрокси-6-(6-морфолинопиридин-2-ил)хиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 7b/c, 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-он (пример 7a) взаимодействовал с бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлоридом, 6-морфолинопиридин-2-илбороновой кислотой (Регистрационный № CAS 1310385-04-6) (вместо 3,4-дигидронафтален-2-илбороновой кислоты), 2.5 эквивалентами 2М водного раствора карбоната калия и диоксаном (вместо диметилформамида). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов. После реакции экстракции и хроматографической очистки защищенное SEM соединение, указанное в заголовке, выделили в виде серо-белого

осадка (45%). По аналогии с примером 7с, обработка трифторуксусной кислотой, эвапорация всех летучих компонентов, совместная эвапорация с метанолом и тритурирование с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия дали соединение, указанное в заголовке, которое очистили повторным тритурированием этилацетатом. Соединение, указанное в заголовке, получили в виде серо-белого осадка (73%). MS: m/e=325.1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 63

8-гидрокси-6-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)хиназолин-4(3H)-он

По аналогии с примером 7b/c, 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-он (пример 7a) взаимодействовал с бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлоридом, 6-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-бороновой кислотой (Регистрационный № CAS 1310404-18-2) (вместо 3,4-дигидронафтален-2-илбороновой кислоты), 2.5 эквивалентами 2M водного раствора карбоната калия и диоксаном (вместо диметилформамида). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов. После реакции экстракции и хроматографической очистки защищенное SEM соединение, указанное в заголовке, выделили в виде бесцветного масла (7%). По аналогии с примером 7с, обработка трифторуксусной кислотой, эвапорация всех летучих компонентов, совместная эвапорация с метанолом и тритурирование с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия дали соединение, указанное в заголовке, которое очистили посредством тритурирования с этилацетатом. Соединение, указанное в заголовке, получили в виде серо-белого осадка (59%). MS: m/e=309.1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 64

4-[6-(4-фтор-фенил)-8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидро-хиназолин-5-ил]-бензонитрил

По аналогии с примером 50a/b, 5-бromo-6-(4-фторфенил)-8-метокси-3-((2-триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он (пример 49с) взаимодействовал с бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметановым комплексом, 4-цианофенилбороновой кислотой (вместо п-толилбороновой кислоты) и карбонатом калия (2M водный раствор) в диоксане. После реакции и хроматографической очистки (метил и SEM) бис-защищенное соединение, указанное в заголовке, выделили в виде светло-желтого масла (69%). Последующее взаимодействие с трехбромистым бором сопровождалось последующей реакцией и тритурированием с этилацетатом. Соединение, указанное в заголовке, получили в виде серо-белого осадка (13%). MS: m/e=356.1 [M-H]<sup>-</sup>.

#### Пример 65

8-гидрокси-6-(гидрокси(р-толил)метил)хиназолин-4(3H)-он

а) Бензил 2-амино-3-(бензилокси)-5-йодобензоат

Бензил 2-амино-3-(бензилокси)бензоат (15.0 г, 45.0 ммоль, CAS 103929-64-2) и ацетат натрия (11.2 г, 135 ммоль) объединили с уксусной кислотой (270 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре с получением бесцветной суспензии. Медленно добавили хлористый йод (14.6 г, 90.0 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Экстрагирование этилацетатом/водой и промывка насыщенным водным раствором тиосульфата натрия и хроматография (силикагель, гептан/этилацетат = 90:10 до 80:20) дали соединение, указанное в заголовке, в виде бесцветного осадка (9.2 г, 45%). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 5.04 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.1 (br s, 2H), 7.125 (d, J=3Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 10H), 7.835 (d, J=3Hz, 1H).

## b) 2-амино-3-(бензилокси)-5-йодобензойная кислота

Бензил 2-амино-3-(бензилокси)-5-йодобензоат (9.2 г, 20.0 ммоль) объединили с метанолом (195 мл) с получением бесцветного раствора. Реакционную смесь разбавили водой (0.5 мл) и добавили моногидрат гидроксида лития (2.14 г, 50.1 ммоль).

5 Реакционную смесь нагрели до 90°C и перемешивали в течение 20 часов. Реакционную смесь сконцентрировали и нейтрализовали при 10°C с помощью 1н соляной кислоты и буфера рН7 и отфильтровали. Остаток растворили в этилацетате, высушили над сульфатом натрия и растворитель выпарили с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка (7.02 г, 95%). MS: m/e=370.0 [M+H]<sup>+</sup>.

## 10 c) 8-(Бензилокси)-6-йодохиназолин-4(3H)-он

2-амино-3-(бензилокси)-5-йодобензойную кислоту (7.00 г, 19.0 ммоль) объединили с формамидом (250 мл) с получением бесцветного раствора. Реакционную смесь нагрели до 155°C и перемешивали в течение 5 часов. Смесь охладили до 20°C.

15 Преципитированные кристаллы отфильтровали и промыли этилацетатом, затем гептаном и высушили с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-коричневого осадка (6.0 г, 84%). MS: m/e=379.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## d) 8-(Бензилокси)-6-(гидрокси(р-толил)метил)хиназолин-4(3H)-он

20 К раствору 8-(бензилокси)-6-йодохиназолин-4(3H)-она (0.10 г, 0.26 ммоль) и N',N',N',N'-тетраметилэтилендиамина (0.03 г, 0.26 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавили при -78°C метиллитий (1.6М в ТГФ, 0.17 мл, 0.26 ммоль) и через 5 минут трет-бутиллитий (1.6М в гексане, 0.33 мл, 0.53 ммоль). Через 1 час 4-метилбензальдегид (0.03 г, 0.26 ммоль) добавили и перемешивание продолжили пока смесь не нагрелась до комнатной температуры. Экстрагирование этилацетатом и хроматография (силикагель, 25 дихлорметан/метанол = 99:1 до 95:5) дали соединение, указанное в заголовке, в виде бесцветного масла (0.01 г, 10%). MS: m/e=373.1 [M+H]<sup>+</sup>.

## e) 8-гидрокси-6-(гидрокси(р-толил)метил)хиназолин-4(3H)-он

30 К раствору 8-(бензилокси)-6-(гидрокси(р-толил)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.01 г, 0.03 ммоль) в дихлорметане (1.0 мл) добавили трехбромистый бор (1М в дихлорметане, 0.13 мл, 0.13 ммоль). Перемешивание при комнатной температуре в течение ночи, экстрагирование этилацетатом и хроматография (силикагель, дихлорметан/метанол = 98:2 to 90:10) дали соединение, указанное в заголовке, в виде вязкого масла (0.007 г, 97%). MS: m/e=283.3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 66

35 8-гидрокси-6-(4-метилбензоил)хиназолин-4(3H)-он

## a) 8-(Бензилокси)-6-(4-метилбензоил)хиназолин-4(3H)-он

40 8-(Бензилокси)-6-(гидрокси(р-толил)метил)хиназолин-4(3H)-он (0.07 г, 0.19 ммоль) и диоксид марганца (0.40 г, 4.63 ммоль) в дихлорметане (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Фильтрация и хроматография (силикагель, дихлорметан/метанол = 95:5) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.02 г, 23%). MS: m/e=371.1 [M+H]<sup>+</sup>.

## b) 8-гидрокси-6-(4-метилбензоил)хиназолин-4(3H)-он

45 К раствору 8-(бензилокси)-6-(4-метилбензоил)хиназолин-4(3H)-она (0.02 г, 0.04 ммоль) в дихлорметане (2.0 мл) добавили раствор трехбромистого бора (1 М в дихлорметане, 0.22 мл, 0.22 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Экстрагирование этилацетатом и хроматография (силикагель, дихлорметан/метанол = 95:5) дало соединение, указанное в заголовке, в виде светло-

желтого осадка (0.004 г, 36%). MS: m/e=278.8 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 67

8-гидрокси-6-(гидрокси(фенил)метил)хиназолин-4(3H)-он

а) 8-(Бензилокси)-6-(гидрокси(фенил)метил)хиназолин-4(3H)-он

5 К раствору 8-(бензилокси)-6-йодохиназолин-4(3H)-она (0.50 г, 1.32 ммоль) в тетрагидрофуране (75 мл) добавили гидрид натрия (0.11 г, 2.64 ммоль) и N',N',N',N'-тетраметилэтилендиамин (0.15 г, 0.20 мл, 1.32 ммоль). После перемешивания в течение 30 минут смесь охладил до -78°C и добавили трет-бутиллитий (1.6 М в гексане, 1.65 мл, 2.64 ммоль). Через 1 час добавили бензальдегид (0.70 г, 0.67 мл, 6.61 ммоль) и смеси  
10 дали нагреться до комнатной температуры. Экстрагирование этилацетатом и хроматография (силикагель, дихлорметан/метанол = 100:0 до 95:5) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.22 г, 46%). MS: m/e=359.1 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 8-гидрокси-6-(гидрокси(фенил)метил)хиназолин-4(3H)-он

15 К раствору 8-(бензилокси)-6-(гидрокси(фенил)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.05 г, 0.14 ммоль) в метаноле (50 мл) добавили палладий на угле (10%, 0.015 мг, 0.014 ммоль). Смесь гидрогенизировали в течение ночи, отфильтровали и очистили посредством хроматографии (силикагель, этилацетат) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-желтого осадка (0.02 г, 35%). MS: m/e=266.9 [M-H]<sup>-</sup>.

20 Пример 68

6-бензоил-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он

а) 6-бензоил-8-(бензилокси)хиназолин-4(3H)-он

К раствору 8-(бензилокси)-6-(гидрокси(фенил)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.17 г, 0.47 ммоль) в дихлорметане (123 мл) добавили диоксид марганца (1.03 г, 11.9 ммоль).

25 Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, отфильтровали и очистили посредством хроматографии (силикагель, дихлорметан/метанол = 100:0 до 95:5) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка (0.13 г, 78%). MS: m/e=357.1 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 6-бензоил-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он

30 К раствору 6-бензоил-8-(бензилокси)хиназолин-4(3H)-она (0.05 г, 0.13 ммоль) в дихлорметане (5.75 мл) добавили трехбромистый бор (1 М в дихлорметане, 0.65 мл, 0.65 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Экстрагирование этилацетатом и хроматография (силикагель, дихлорметан/метанол = 95:5) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.02 г, 52%). MS:  
35 m/e=267.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 69

8-гидрокси-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)хиназолин-4(3H)-он 2,2,2-трифторацетат

а) 6-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он

40 б) 6-бromo-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он (пример 7а, 0.45 г, 0.90 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0.05 г, 0.05 ммоль) и 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол (0.02 г, 0.09 ммоль) объединили с толуолом (17.9 мл) с получением желтого раствора. Трибутил (3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)станнан (0.37 г, 0.99 ммоль) добавили и реакционную смесь кипятили с обратным  
45 холодильником в течение 2 часов. Тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0.11 г, 0.09 ммоль) добавили и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов, затем охладил до комнатной температуры. Добавили водный раствор фторида калия (20%, 5 мл) и смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре.

Экстрагирование этилацетатом и хроматография (силикагель, этилацетат / гептан = 20:80 до 70:30) дали соединение, указанное в заголовке, в виде светло-желтого осадка (0.30 г, 66%). MS:  $m/e=505.2 [M+H]^+$ .

5 б) 6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-2,3-дигидрохиназолин-4(1Н)-он

6-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)хиназолин-4(3Н)-он (0.06 г, 0.12 ммоль) объединили этилацетатом (5 мл) и палладием на угле (10%, 6.0 мг). Реакционную смесь гидрогенизировали в течение 15 часов при 25°C. Реакционную смесь отфильтровали и растворитель выпарили с получением соединения, указанного в заголовке, в виде бесцветного масла (0.061 г, 99%). MS:  $m/e=507.3 [M-H]^+$ .

с) 6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)хиназолин-4(3Н)-он

15 6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-2,3-дигидрохиназолин-4(1Н)-он (0.06 г, 0.11 ммоль) и 4,5-дихлор-3,6-диоксоциклогекса-1,4-диен-1,2-дикарбонитрил (0.04 г, 0.16 ммоль) объединили с этилацетатом (2 мл) с получением коричневого раствора. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при 25°C. Неочищенное вещество очистили 20 посредством хроматографии (силикагель, этилацетат / гептан = 50:50), с получением соединения, указанного в заголовке, в виде бесцветного масла (0.04 г, 99%). MS:  $m/e=507.4 [M+H]^+$ .

д) 8-гидрокси-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)хиназолин-4(3Н)-он 2,2,2-трифторацетат 6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)хиназолин-4(3Н)-он (0.04 г, 0.07 ммоль) объединили 25 дихлорметаном (1 мл) с получением бесцветного раствора. Трифторуксусную кислоту (1.00 мл) добавили и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Неочищенную реакционную смесь сконцентрировали под вакуумом и остаток, тритуровали с диэтиловым эфиром (2 мл) и отфильтровали с получением соединения, указанного в 30 заголовке, в виде светло-серого осадка (0.02 г, 75%). MS:  $m/e=245.0 [M-H]^+$ .

#### Пример 70

6-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3Н)-он

35 В закрытой стеклянной пробирке 6-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)хиназолин-4(3Н)-он (пример 69а, 0.03 г, 0.05 ммоль), муравьиную кислоту (2.44 г, 2.00 мл, 53.0 ммоль) и воду (0.20 г, 11.1 ммоль) объединили с получением желтого раствора. Смесь нагрели до 90°C и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом. Толуол добавили и провели дистилляцию три раза с получением 40 соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка (0.01 г, 81%). MS:  $m/e=245.1 [M+H]^+$ .

#### Пример 71

8-гидрокси-6-(3-(метоксиметил)фенил)хиназолин-4(3Н)-он

45 а) 6-(3-(Метоксиметил)фенил)-8-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)хиназолин-4(3Н)-он

Смесь 6-бromo-8-(2-триметилсиланил-этоксид)метокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксид)метил)-3Н-хиназолин-4-она (0.10 г, 0.20 ммоль), бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида (0.02 г, 0.03 ммоль), 3-(метоксиметил)фенилбороновой кислоты (0.04 г, 0.26 ммоль) и карбоната калия (0.06 г, 0.4 ммоль) в диметилформамиде (5 мл)

и воде (0.5 мл) перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Экстрагирование этилацетатом и хроматография (силикагель, этилацетат / гептан = 20:80 до 50:50) дали соединение, указанное в заголовке, в виде светло-желтого осадка (0.06 г, 58%). MS: m/e=543.5 [M+H]<sup>+</sup>.

5 б) 8-гидрокси-6-(3-(метоксиметил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
6-(3-(Метоксиметил)фенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он (0.14 г, 0.25 ммоль) в муравьиной кислоте (9 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Летучие  
10 компоненты испарили дистилляцией. Толуол добавили и провели дистилляцию два раза с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-коричневого осадка (0.07 г, 92%). MS: m/e=283.1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 72

8-гидрокси-6-(5-метилтиазол-2-ил)хиназолин-4(3H)-он

15 а) 6-(5-Метилтиазол-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он

6-бromo-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он (0.10 г, 0.20 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0.01 г, 0.01 ммоль) и 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол (0.004 мг, 0.02 ммоль) объединили с  
20 толуолом (2.4 мл). 5-метил-2-(трибутилстаннил)тиазол (0.08 г, 0.20 ммоль) добавили и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0.02 г, 0.02 ммоль) добавили и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 часов и затем перемешивали при комнатной температуре в течение выходных. Водный раствор фторида калия (20%, 10 мл) добавили  
25 и смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Экстрагирование этилацетатом и хроматография (силикагель, этилацетат / гептан = 20:80 до 50:50) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.03 г, 24%). MS: m/e=520.3 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 8-гидрокси-6-(5-метилтиазол-2-ил)хиназолин-4(3H)-он

30 6-(5-Метилтиазол-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он (0.03 г, 0.05 ммоль) в муравьиной кислоте (11.1 г, 9.22 мл, 240 ммоль) и воде (1.0 мл) перемешивали в течение 1.5 часов при 90°C. Летучие компоненты удалили с помощью дистилляции. Метанол добавили и провели дистилляцию с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка  
35 (0.01 г, 88%). MS: m/e=260.0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 73

8-гидрокси-6-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)хиназолин-4(3H)-он

40 а) 6-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-он

6-бromo-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он (1.50 г, 2.99 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0.35 г, 0.30 ммоль) и 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол (0.07 г, 0.30 ммоль) объединили с толуолом (35 мл) с получением оранжевой суспензии. 1-метил-2-(трибутилстаннил)-1H-имидазол (1.11 г, 2.99 ммоль) добавили и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником  
45 в течение 20 часов. Водный раствор фторида калия (20%, 150 мл) добавили и смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Экстрагирование этилацетатом и хроматография (силикагель, этилацетат / метанол = 100:0 до 90:10 и дихлорметан/метанол = 100:0 до 80:20) дали соединение, указанное в заголовке, в виде

белого осадка (0.16 г, 10%). MS:  $m/e=503.2 [M+H]^+$ .

б) 8-гидрокси-6-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)хиназолин-4(3H)-он

6-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он (0.03 г, 0.05 ммоль) в муравьиной кислоте (12.4 г, 10.3 мл, 269 ммоль) и воде (1.1 мл) перемешивали в течение 1.5 часов при 90°C. Летучие компоненты удалили с помощью дистилляции. Метанол добавили и провели дистилляцию с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка (0.01 г, 92%). MS:  $m/e=243.2 [M+H]^+$ .

Пример 74

8-гидрокси-6-никотиноилхиназолин-4(3H)-он

а) 8-(Бензилокси)-6-(гидрокси(пиридин-3-ил)метил)хиназолин-4(3H)-он

К 8-(бензилокси)-6-йодохиназолин-4(3H)-ону (0.10 г, 0.26 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавили N',N',N',N'-тетраметилэтилендиамин (0.03 г, 0.04 мл, 0.26 ммоль) и гидрид натрия (0.02 г, 0.53 ммоль) с получением бежевой суспензии. После перемешивания в течение 45 минут реакционную смесь охладили до 0°C и добавили комплекс изопропилмагния хлорид-литий хлорид (14% в тетрагидрофуране, 0.44 мл, 0.53 ммоль) с получением бежевой суспензии. После перемешивания в течение 30 минут при 0°C добавили свежедистиллированный никотинальдегид (0.14 г, 0.12 мл, 1.32 ммоль) и реакционной смеси дали нагреться до КТ в течение ночи с получением желтой суспензии. Добавление метанола (0.5 мл) и хроматография (С18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 20:80 до 98:2) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.07 г, 76%). MS:  $m/e=358.0 [M-H]^-$ .

б) 8-(Бензилокси)-6-никотиноилхиназолин-4(3H)-он

К 8-(бензилокси)-6-(гидрокси(пиридин-3-ил)метил)хиназолин-4(3H)-ону (0.07 г, 0.20 ммоль), суспендированному в дихлорметане (100 мл) добавили оксид марганца (IV) (0.44 г, 5.01 ммоль) с получением черной суспензии. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, отфильтровали и растворитель выпарили с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка (0.04 г, 57%). MS:  $m/e=358.1 [M+H]^+$ .

с) 8-гидрокси-6-никотиноилхиназолин-4(3H)-он

К 8-(бензилокси)-6-никотиноилхиназолин-4(3H)-ону (0.04 г, 0.11 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавили трехбромистый бор (1M в дихлорметане, 0.53 мл, 0.53 ммоль) при комнатной температуре с получением желтой суспензии. Смесь перемешивали в течение ночи. Трехбромистый бор (1M в дихлорметане, 0.53 мл, 0.53 ммоль) добавили снова и перемешивание продолжили. Фильтрация дала соединение, указанное в заголовке, в виде светло-коричневого осадка (0.04 г, quant.). MS:  $m/e=265.7 [M-H]^-$ .

Пример 75

8-гидрокси-6-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

а) 6-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он

Суспензию 4-бromo-1-метил-1H-имидазола (0.02 г, 0.1 ммоль), (6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.05 г, 0.08 ммоль, Пример 28), бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида (0.01 г, 0.01 ммоль), карбоната калия (0.03 г, 0.25 ммоль) и воды (0.2 мл) в диметилформамиде (1 мл) перемешивали в закрытой пробирке при 100°C в течение 2 часов и затем при 80°C в течение ночи. Фильтрация и

хроматография (С18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 40:60 до 100:0) дала соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.01 г, 20%). MS: m/e=503.7 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 8-гидрокси-6-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

6-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он (0.01 г, 0.02 ммоль) в воде (0.2 мл) и муравьиной кислоте (1.8 мл) перемешивали в течение 2 часов при 100°C и затем в течение ночи при 80°C. Удаление растворителя и хроматография (С18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 10:90 до 98:2) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка. MS: m/e=243.7 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 76

8-гидрокси-6-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

а) 6-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он

Суспензию 4-бromo-5-метил-3-фенилизоксазола (0.02 г, 0.1 ммоль), (6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.05 г, 0.08 ммоль, Пример 28), бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида (0.01 г, 0.01 ммоль), карбоната калия (0.03 г, 0.25 ммоль) и воды (0.2 мл) в диметилформамиде (1 мл) перемешивали в закрытой пробирке при 100°C в течение 2 часов и затем при 80°C в течение ночи. Фильтрация и хроматография (С18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол/ вода (0.1% муравьиная кислота) = 40:60 до 100:0) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.01 г, 22%). MS: m/e=580.7 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 8-гидрокси-6-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

6-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он (0.01 г, 0.02 ммоль) в воде (0.2 мл) и муравьиной кислоте (1.8 мл) перемешивали в течение 2 часов при 100°C и затем в течение ночи при 80°C. Удаление растворителя и хроматография (С18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 10:90 до 98:2) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка. MS: m/e=320.5 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 77

4-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-N,N-диметил-1H-имидазол-1-сульфонамид

а) N,N-диметил-4-(4-оксо-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-1H-имидазол-1-сульфонамид

Суспензию 4-бromo-имидазол-1-сульфоновой кислоты диметиламида (0.025 г, 0.1 ммоль), (6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.05 г, 0.08 ммоль, Пример 28), бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида (0.01 г, 0.01 ммоль), карбоната калия (0.03 г, 0.25 ммоль) и воды (0.2 мл) в диметилформамиде (1 мл) перемешивали в закрытой пробирке при 100°C в течение 2 часов и затем при 80°C в течение ночи. Фильтрация и хроматография (С18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода = 40:60 до 100:0) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.015 г, 24%). MS: m/e=595.8 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 4-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-N,N-диметил-1H-имидазол-1-сульфонамид

N,N-диметил-4-(4-оксо-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)

этоксиметил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-1H-имидазол-1-сульфонамид (0.01 г, 0.02 ммоль) в воде (0.2 мл) и муравьиной кислоте (1.8 мл) перемешивали в течение 2 часов при 100°C и затем в течение ночи при 80°C. Удаление растворителя и хроматография (С18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 10:90 до 98:2) дало соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка. MS: m/e=336.6 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 78

6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

а) 6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксиметокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксиметил)хиназолин-4(3H)-он

Суспензию 4-бromo-3,5-диметил-изоксазола (0.02 г, 0.1 ммоль), (6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксиметокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксиметил)хиназолин-4(3H)-она (0.05 г, 0.08 ммоль, Пример 28), бис(дифенилфосфино) ферроцен-палладий(II)дихлорида (0.01 г, 0.01 ммоль), карбоната калия (0.03 г, 0.25 ммоль) и воды (0.2 мл) в диметилформамиде (1 мл) перемешивали в закрытой пробирке при 100°C в течение 2 часов и затем при 80°C в течение ночи. Фильтрация и хроматография (С18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода = 40:60 до 100:0) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.01 г, 28%). MS: m/e=518.7 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксиметокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксиметил)хиназолин-4(3H)-он (0.01 г, 0.02 ммоль) в воде (0.2 мл) и муравьиной кислоте (1.8 мл) перемешивали в течение 2 часов при 100°C и затем в течение ночи при 80°C. Удаление растворителя и хроматография (С18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 10:90 до 98:2) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.004 г, 17%). MS: m/e=258.6 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 79

8-гидрокси-6-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)хиназолин-4(3H)-он

а) 6-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксиметокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксиметил)хиназолин-4(3H)-он

Суспензию 5-бromo-1-метил-1H-имидазола (0.02 г, 0.1 ммоль), (6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксиметокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксиметил)хиназолин-4(3H)-она (0.05 г, 0.08 ммоль, Пример 28), бис(дифенилфосфино) ферроцен-палладий(II)дихлорида (0.01 г, 0.01 ммоль), карбоната калия (0.03 г, 0.25 ммоль) и воды (0.2 мл) в диметилформамиде (1 мл) перемешивали в закрытой пробирке при 100°C в течение 2 часов и затем при 80°C в течение ночи. Фильтрация и хроматография (С18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода = 40:60 до 100:0) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.005 г, 12%). MS: m/e=503.7 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 8-гидрокси-6-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)хиназолин-4(3H)-он

6-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксиметокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксиметил)хиназолин-4(3H)-он (0.005 г, 0.01 ммоль) в воде (0.2 мл) и муравьиной кислоте (1.8 мл) перемешивали в течение 2 часов при 100°C и затем в течение ночи при 80°C. Удаление растворителя и хроматография (С18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 10:90 до 98:2) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка. MS: m/e=243.5 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 80

Этил 2-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-4-метил-1H-имидазол-5-карбоксилата

а) 4-метил-2-(4-оксо-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-1H-имидазол-5-карбоксилат

5 Суспензию 4-бromo-2-метил-циклопента-1,3-диенкарбоновой кислоты этилового эфира (0.02 г, 0.1 ммоль), (6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.05 г, 0.08 ммоль, Пример 28), бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорида (0.01 г, 0.01 ммоль), карбоната калия (0.03 г, 0.25 ммоль) и воды (0.2 мл) в диметилформамиде (1 мл) перемешивали в закрытой пробирке при 100°C в течение 2  
10 часов и затем при 80°C в течение ночи. Фильтрация и хроматография (С18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 40:60 до 100:0) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.01 г, 21%). MS: m/e=575.7 [M+H]<sup>+</sup>.

15 б) Этил 2-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-4-метил-1H-имидазол-5-карбоксилат  
4-метил-2-(4-оксо-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-1H-имидазол-5-карбоксилат (0.01 г, 0.02 ммоль) в воде (0.2 мл) и муравьиной кислоте (1.8 мл) перемешивали в течение 2 часов при 100°C  
20 и затем в течение ночи при 80°C. Удаление растворителя и хроматография (С18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 10:90 до 98:2) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.002 г, 35%). MS: m/e=315.6 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Пример 81

Метил 5-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-4-метилтиофен-2-карбоксилат

а) Метил 4-метил-5-(4-оксо-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)тиофен-2-карбоксилат

30 Суспензию 5-бromo-4-метил-тиофен-2-карбоновой кислоты метилового эфира (0.02 г, 0.1 ммоль), (6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.05 г, 0.08 ммоль, Пример 28), бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида (0.01 г, 0.01 ммоль), карбоната калия (0.03 г, 0.25 ммоль) и воды (0.2 мл) в диметилформамиде (1  
35 мл) перемешивали в закрытой пробирке при 100°C в течение 2 часов и затем при 80°C в течение ночи. Фильтрация и хроматография (С18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 40:60 до 100:0) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.01 г, 23%). MS: m/e=577.7 [M+H]<sup>+</sup>.

40 б) Метил 5-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-4-метилтиофен-2-карбоксилат

Метил 4-метил-5-(4-оксо-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)тиофен-2-карбоксилат (0.01 г, 0.02 ммоль) в воде (0.2 мл) и муравьиной кислоте (1.8 мл) перемешивали в течение 2 часов при 100°C,  
и затем в течение ночи при 80°C. Удаление растворителя и хроматография (С18 обратно-  
45 фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 10:90 до 98:2) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.003 г, 57%). MS: m/e=317.5 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 82

8-гидрокси-6-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 а) 6-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он

Суспензию 4-бromo-1-метил-3-трифторметил-1H-пиразола (0.02 г, 0.10 ммоль), (6-  
 5 (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-  
 3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.05 г, 0.08 ммоль, Пример  
 28), бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида (0.01 г, 0.01 ммоль),  
 карбоната калия (0.03 г, 0.25 ммоль) и воды (0.2 мл) в диметилформамиде (1 мл)  
 10 перемешивали в закрытой пробирке при 100°C в течение 2 часов и затем при 80°C в  
 течение ночи. Фильтрация и хроматография (C18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол /  
 вода = 40:60 до 100:0) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка  
 (0.005 г, 11%). MS: m/e=571.6 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 8-гидрокси-6-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)  
 15 -3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он в воде (0.2 мл) и муравьиной  
 кислоте (1.8 мл) перемешивали в течение 2 часов при 100°C и затем в течение ночи при  
 80°C. Удаление растворителя и хроматография (C18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол  
 / вода (0.1% муравьиная кислота) = 10:90 до 98:2) дали соединение, указанное в заголовке,  
 20 в виде белого осадка. MS: m/e=311.5 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 83

8-гидрокси-6-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хиназолин-4(3H)-он

а) 6-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-  
 (триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он

Суспензию 2-бromo-5-метил-[1,3,4]тиадиазола (0.02 г, 0.1 ммоль), (6-(4,4,5,5-  
 25 тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-  
 (триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.05 г, 0.08 ммоль, Пример 28), бис  
 (дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида (0.01 г, 0.01 ммоль), карбоната  
 калия (0.03 г, 0.25 ммоль) и воды (0.2 мл) в диметилформамиде (1 мл) перемешивали в  
 30 закрытой пробирке при 100°C в течение 2 часов и затем при 80°C в течение ночи.  
 Фильтрация и хроматография (C18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода = 40:60 до  
 100:0) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.02 г, 44%). MS:  
 m/e=521.7 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 8-гидрокси-6-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хиназолин-4(3H)-он

6-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-  
 35 (триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он (0.02 г, 0.03 ммоль) в воде (0.2 мл)  
 и муравьиной кислоте (1.8 мл) перемешивали в течение 2 часов при 100°C и затем в  
 течение ночи при 80°C. Удаление растворителя и хроматография (C18 обратно-фазовая  
 ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 10:90 до 98:2) дали соединение,  
 40 указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.003 г, 33%). MS: m/e=261.4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 84

Метил 2-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)тиазол-4-карбоксилат

а) Метил 2-(4-оксо-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)  
 45 этокси)метил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)тиазол-4-карбоксилат

Суспензию 2-бromo-тиазол-4-карбоновой кислоты метилового эфира (0.02 г, 0.1  
 ммоль), (6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)  
 метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.05 г, 0.08 ммоль,  
 Пример 28), бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида (0.01 г, 0.01 ммоль),

карбоната калия (0.03 г, 0.25 ммоль) и воды (0.2 мл) в диметилформамиде (1 мл) перемешивали в закрытой пробирке при 100°C в течение 2 часов и затем при 80°C в течение ночи. Фильтрация и хроматография (С18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода = 40:60 до 100:0) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.015 г, 32%). MS: m/e=563.9 [M+H]<sup>+</sup>.

б) Метил 2-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)тиазол-4-карбоксилат

Метил 2-(4-оксо-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)тиазол-4-карбоксилат (0.01 г, 0.02 ммоль) в воде (0.2 мл) и муравьиной кислоте (1.8 мл) перемешивали в течение 2 часов при 100°C и затем в течение ночи при 80°C. Удаление растворителя и хроматография (С18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 10:90 до 98:2) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.002 г, 24%). MS: m/e=303.5 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 85

8-гидрокси-6-(2-метилтиазол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

а) 6-(2-Метилтиазол-4-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он

Суспензию 4-бromo-2-метил-тиазола (0.02 г, 0.1 ммоль), (6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.05 г, 0.08 ммоль, Пример 28), бис(дифенилфосфино) ферроцен-палладий(II)дихлорида (0.01 г, 0.01 ммоль), карбоната калия (0.03 г, 0.25 ммоль) и воды (0.2 мл) в диметилформамиде (1 мл) перемешивали в закрытой пробирке при 100°C в течение 2 часов и затем при 80°C в течение ночи. Фильтрация и хроматография (С18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода = 40:60 до 100:0) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.006 г, 14%). MS: m/e=520.7 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 8-гидрокси-6-(2-метилтиазол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

6-(2-Метилтиазол-4-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он (0.01 г, 0.02 ммоль) в воде (0.2 мл) и муравьиной кислоте (1.8 мл) перемешивали в течение 2 часов при 100°C и затем в течение ночи при 80°C. Удаление растворителя и хроматография (С18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 10:90 до 98:2) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка. MS: m/e=260.6 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 86

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

а) 6-(Имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он

Суспензию 3-бromo-имидазо[1,2-а]пиридина (0.02 г, 0.1 ммоль), (6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.05 г, 0.08 ммоль, Пример 28), бис(дифенилфосфино) ферроцен-палладий(II)дихлорида (0.01 г, 0.01 ммоль), карбоната калия (0.03 г, 0.25 ммоль) и воды (0.2 мл) в диметилформамиде (1 мл) перемешивали в закрытой пробирке при 100°C в течение 2 часов и затем при 80°C в течение ночи. Фильтрация и хроматография (С18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода = 40:60 до 100:0) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.008 г, 18%). MS: m/e=539.8 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 8-гидрокси-6-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он

6-(Имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-

(триметилсилил)этоксиметилхиназолин-4(3H)-он в воде (0.2 мл) и муравьиной кислоте (1.8 мл) перемешивали в течение 2 часов при 100°C и затем в течение ночи при 80°C. Удаление растворителя и хроматография (C18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 10:90 до 98:2) дали соединение, указанное в заголовке, в

5 виде белого осадка. MS: m/e=279.6 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 87

6-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

а) 6-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксиметокси)-3-((2-

10 (триметилсилил)этоксиметил)хиназолин-4(3H)-он  
 Суспензию 5-бromo-1,2-диметил-1H-имидазола (0.02 г, 0.1 ммоль), (6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксиметокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксиметил)хиназолин-4(3H)-она (0.05 г, 0.08 ммоль, Пример 28), бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида (0.01 г, 0.01 ммоль), карбоната калия (0.03 г, 0.25 ммоль) и воды (0.2 мл) в диметилформамиде (1 мл) перемешивали в

15 закрытой пробирке при 100°C в течение 2 часов и затем при 80°C в течение ночи. Фильтрация и хроматография (C18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода = 40:60 до 100:0) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.006 г, 14%). MS: m/e=517.8 [M+H]<sup>+</sup>.

20 б) 6-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 6-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксиметокси)-3-((2-

(триметилсилил)этоксиметил)хиназолин-4(3H)-он в воде (0.2 мл) и муравьиной кислоте (1.8 мл) перемешивали в течение 2 часов при 100°C и затем в течение ночи при 80°C. Удаление растворителя и хроматография (C18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода

25 (0.1% муравьиная кислота) = 10:90 до 98:2) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка. MS: m/e=257.6 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 88

Метил 4-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилат

30 а) Метил 1-метил-4-(4-оксо-8-((2-(триметилсилил)этоксиметокси)-3-((2-

(триметилсилил)этоксиметил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилат

Суспензию 4-бromo-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты метилового эфира (0.02 г, 0.1 ммоль), (6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксиметокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксиметил)хиназолин-4(3H)-она (0.05 г, 0.08

35 ммоль, Пример 28), бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида (0.01 г, 0.01 ммоль), карбоната калия (0.03 г, 0.25 ммоль) и воды (0.2 мл) в диметилформамиде (1 мл) перемешивали в закрытой пробирке при 100°C в течение 2 часов и затем при 80°C в течение ночи. Фильтрация и хроматография (C18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода = 40:60 до 100:0) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка

40 (0.01 г, 29%). MS: m/e=561.5 [M+H]<sup>+</sup>.

б) Метил 4-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилат

Метил 1-метил-4-(4-оксо-8-((2-(триметилсилил)этоксиметокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксиметил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (0.01 г, 0.02

45 ммоль) в воде (0.2 мл) и муравьиной кислоте (1.8 мл) перемешивали в течение 2 часов при 100°C и затем в течение ночи при 80°C. Удаление растворителя и хроматография (C18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 10:90 до 98:2) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.003 г, 52%). MS: m/

$e=301.1 [M+H]^+$ .

Пример 89

8-гидрокси-6-(5-(пиридин-2-ил)тиофен-2-ил)хиназолин-4(3H)-он

а) 6-(5-(Пиридин-2-ил)тиофен-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)хиназолин-4(3H)-он

Суспензию 2-(5-бromo-тиофен-2-ил)-пиридина (0.02 г, 0.1 ммоль), (6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.05 г, 0.08 ммоль, Пример 28), бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида (0.01 г, 0.01 ммоль), карбоната калия (0.03 г, 0.25 ммоль) и воды (0.2 мл) в диметилформамиде (1 мл) перемешивали в закрытой пробирке при 100°C в течение 2 часов и затем при 80°C в течение ночи. Фильтрация и хроматография (C18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода = 40:60 до 100:0) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.01 г, 25%). MS:

$m/e=582.6 [M+H]^+$ .

б) 8-гидрокси-6-(5-(пиридин-2-ил)тиофен-2-ил)хиназолин-4(3H)-он

Метил 1-метил-4-(4-оксо-8-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-1H-пирозол-3-карбоксилат (0.01 г, 0.02 ммоль) в воде (0.2 мл) и муравьиной кислоте (1.8 мл) перемешивали в течение 2 часов при 100°C и затем в течение ночи при 80°C. Удаление растворителя и хроматография (C18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 10:90 до 98:2) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.003 г, 54%). MS:  $m/e=322.6 [M+H]^+$ .

Пример 90

8-гидрокси-6-(тиазол-5-ил)хиназолин-4(3H)-он

а) 6-(Тиазол-5-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)хиназолин-4(3H)-он

Суспензию 5-бromo-тиазола (0.02 г, 0.1 ммоль), (6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.05 г, 0.08 ммоль, Пример 28), бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида (0.01 г, 0.01 ммоль), карбоната калия (0.03 г, 0.25 ммоль) и воды (0.2 мл) в диметилформамиде (1 мл) перемешивали в закрытой пробирке при 100°C в течение 2 часов и затем при 80°C в течение ночи. Фильтрация и хроматография (C18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода = 40:60 до 100:0) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.01 г, 26%). MS:  $m/e=506.7 [M+H]^+$ .

б) 8-гидрокси-6-(тиазол-5-ил)хиназолин-4(3H)-он

6-(Тиазол-5-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)хиназолин-4(3H)-он (0.01 г, 0.02 ммоль) в воде (0.2 мл) и муравьиной кислоте (1.8 мл) перемешивали в течение 2 часов при 100°C и затем в течение ночи при 80°C. Удаление растворителя и хроматография (C18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 10:90 до 98:2) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.002 г, 31%). MS:  $m/e=246.6 [M+H]^+$ .

Пример 91

8-гидрокси-6-(тиазол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

а) 6-(Тиазол-4-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)хиназолин-4(3H)-он

Суспензию 4-бromo-тиазола (0.02 г, 0.1 ммоль), (6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.05 г, 0.08 ммоль, Пример 28), бис(дифенилфосфино) ферроцен-палладий(II)дихлорида (0.01 г, 0.01 ммоль), карбоната калия (0.03 г, 0.25 ммоль) и воды (0.2 мл) в диметилформамиде (1 мл) перемешивали в закрытой пробирке при 100°C в течение 2 часов и затем при 80°C в течение ночи. Фильтрация и хроматография (С18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 40:60 до 100:0) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.01 г, 18%). MS: m/e=506.7 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 8-гидрокси-6-(тиазол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(Тиазол-4-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он (0.01 г, 0.02 ммоль) в воде (0.2 мл) и муравьиной кислоте (1.8 мл) перемешивали в течение 2 часов при 100°C и затем в течение ночи при 80°C. Удаление растворителя и хроматография (С18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода = 10:90 до 98:2) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.003 г, 57%). MS: m/e=246.6 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 92

8-гидрокси-6-(изотиазол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

а) 6-(Изотиазол-4-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он  
 Суспензию 4-бromo-изотиазола (0.02 г, 0.1 ммоль), (6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.05 г, 0.08 ммоль, Пример 28), бис(дифенилфосфино) ферроцен-палладий(II)дихлорида (0.01 г, 0.01 ммоль), карбоната калия (0.03 г, 0.25 ммоль) и воды (0.2 мл) в диметилформамиде (1 мл) перемешивали в закрытой пробирке при 100°C в течение 2 часов и затем при 80°C в течение ночи. Фильтрация и хроматография (С18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 40:60 до 100:0) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.01 г, 16%). MS: m/e=506.7 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 8-гидрокси-6-(изотиазол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(Изотиазол-4-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он (0.01 г, 0.02 ммоль) в воде (0.2 мл) и муравьиной кислоте (1.8 мл) перемешивали в течение 2 часов при 100°C и затем в течение ночи при 80°C. Удаление растворителя и хроматография (С18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 10:90 до 98:2) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.002 г, 14%). MS: m/e=246.6 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 93

8-гидрокси-6-изоникотиноилхиназолин-4(3H)-он

а) 8-(Бензилокси)-6-(гидрокси(пиридин-4-ил)метил)хиназолин-4(3H)-он  
 К 8-(бензилокси)-6-йодохиназолин-4(3H)-ону (0.10 г, 0.26 ммоль) в тетрагидрофуране (20.0 мл) добавили N',N',N',N'-тетраметилэтилендиамин (0.03 г, 0.04 мл, 0.26 ммоль) и гидрид натрия (0.02 г, 0.53 ммоль) с получением бежевой суспензии. После перемешивания в течение 45 минут реакционную смесь охладил до 0°C и добавили комплекс изопропилмагния хлорид-лития хлорид (14% в тетрагидрофуране, 0.44 мл, 0.53 ммоль) с получением бежевой суспензии. После перемешивания в течение 30 минут при 0°C добавили свежедистиллированный изоникотинальдегид (0.14 г, 0.12 мл, 1.32 ммоль) и реакционной смеси дали нагреться до комнатной температуры в течение ночи с получением желтой суспензии. Добавление метанола (0.5 мл) и хроматография (С18

обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 20:80 до 98:2) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.06 г, 67%). MS: m/e=358.0 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 8-(Бензилокси)-6-изоникотиноилхиназолин-4(3H)-он

К 8-(бензилокси)-6-(гидрокси(пиридин-4-ил)метил)хиназолин-4(3H)-ону (0.06 г, 0.18 ммоль), суспендированному в дихлорметане (100 мл) добавили оксид марганца (IV) (0.39 г, 5.01 ммоль) с получением черной суспензии. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, отфильтровали и растворитель выпарили с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка (0.04 г, 58%). MS: m/e=358.1 [M+H]<sup>+</sup>.

с) 8-гидрокси-6-изоникотиноилхиназолин-4(3H)-он

К 8-(бензилокси)-6-изоникотиноилхиназолин-4(3H)-ону (0.04 г, 0.10 ммоль) в дихлорметане (70 мл) добавили трехбромистый бор (1M в дихлорметане, 0.52 мл, 0.52 ммоль) при комнатной температуре с получением желтой суспензии. Смесь перемешивали в течение ночи. Трехбромистый бор (1M в дихлорметане, 0.52 мл, 0.52 ммоль) добавили снова и перемешивание продолжили. Фильтрация дала соединение, указанное в заголовке, в виде светло-коричневого осадка (0.01 г, 29%). MS: m/e=268.3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 94

8-гидрокси-6-(5-метилтиофен-2-карбонил)хиназолин-4(3H)-он

а) 8-(Бензилокси)-6-(гидрокси(5-метилтиофен-2-ил)метил)хиназолин-4(3H)-он

К 8-(бензилокси)-6-йодохиназолин-4(3H)-ону (0.10 г, 0.26 ммоль) в тетрагидрофуране (20.0 мл) добавили N',N',N',N'-тетраметилэтилендиамин (0.03 г, 0.04 мл, 0.26 ммоль) и гидрид натрия (0.02 г, 0.53 ммоль) с получением бежевой суспензии. После перемешивания в течение 1.5 часов реакционную смесь охладили до 0°C и добавили комплекс изопропилмагния хлорид-лития хлорид (14% в тетрагидрофуране, 0.44 мл, 0.53 ммоль) с получением бежевой суспензии. После перемешивания в течение 45 минут при 0°C добавили 5-метилтиофен-2-карбальдегид (0.17 г, 0.14 мл, 1.32 ммоль) и реакционной смеси дали нагреться до комнатной температуры с получением желтой суспензии. Добавление метанола (0.5 мл) и хроматография (силикагель, дихлорметан/метанол = 98:2 до 90:10) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.05 г, 54%). MS: m/e=379.2 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 8-(Бензилокси)-6-(5-метилтиофен-2-карбонил)хиназолин-4(3H)-он

К 8-(бензилокси)-6-(гидрокси(5-метилтиофен-2-ил)метил)хиназолин-4(3H)-ону (0.05 г, 0.14 ммоль), суспендированному в дихлорметане (100 мл) добавили оксид марганца (IV) (0.31 г, 3.57 ммоль) с получением черной суспензии. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Фильтрация и хроматография (силикагель, дихлорметан/метанол 100:0 до 95:5) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.05 г, 93%). MS: m/e=374.9 [M+H]<sup>+</sup>.

с) 8-гидрокси-6-(5-метилтиофен-2-карбонил)хиназолин-4(3H)-он

К 8-(бензилокси)-6-(5-метилтиофен-2-карбонил)хиназолин-4(3H)-ону (0.05 г, 0.13 ммоль) в дихлорметане (70 мл) добавили трехбромистый бор (1M в дихлорметане, 0.66 мл, 0.66 ммоль) при комнатной температуре с получением желтой суспензии. Смесь перемешивали в течение 3 часов и затем погасили метанолом. Хроматография (C18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 20:80 до 66:40) дала соединение, указанное в заголовке, в виде светло-коричневого осадка (0.01 г, 39%).

MS:  $m/e=287.0$   $[M+H]^+$ .

Пример 95

6-(1,5-диметил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

а) 6-(1,5-диметил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксидиметокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксидиметил)хиназолин-4(3H)-он

Раствор 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксидиметокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксидиметил)хиназолин-4(3H)-она (0.15 г, 0.27 ммоль) и 4-бromo-1,5-диметил-3-(трифторметил)-1H-пиразола (0.07 г, 0.27 ммоль) и карбоната калия (0.11 г, 0.82 ммоль) в диметилформамиде (6 мл) и воде (0.6 мл) обработали бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлоридом (0.02 г, 0.03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Экстрагирование этилацетатом и хроматография (силикагель, этилацетат / гептан = 40:60 до 60:40) дали соединение,

указанное в заголовке, в виде бесцветного масла (0.05 г, 31%). MS:  $m/e=585.3$   $[M+H]^+$ .

б) 6-(1,5-диметил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

К 6-(1,5-диметил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксидиметокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксидиметил)хиназолин-4(3H)-ону (0.05 г, 0.09 ммоль) добавили воду и муравьиную кислоту. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Растворитель выпарили с получением соединения, указанного в заголовке, в виде серо-белого осадка (0.03 г, 90%). MS:  $m/e=325.2$   $[M+H]^+$ .

Пример 96

8-гидрокси-6-(1-метил-1H-индазол-5-ил)хиназолин-4(3H)-он

а) 6-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксидиметокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксидиметил)хиназолин-4(3H)-он

Смесь 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксидиметокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксидиметил)хиназолин-4(3H)-она (0.15 г, 0.27 ммоль) и 5-бromo-1-метил-1H-индазола (0.06 г, 0.27 ммоль) и карбоната калия (0.04 г, 0.03 ммоль) в диметилформамиде (6 мл) и воде (0.6 мл) обработали бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлоридом (0.02 г, 0.03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Фильтрация и хроматография (C18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 20:80 до 80:20) дали соединение, указанное в заголовке, в виде светло-коричневого осадка (0.04 г, 27%). MS:  $m/e=553.5$   $[M+H]^+$ .

б) 8-гидрокси-6-(1-метил-1H-индазол-5-ил)хиназолин-4(3H)-он

К 6-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-8-((2-(триметилсилил)этоксидиметокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксидиметил)хиназолин-4(3H)-ону (0.04 г, 0.07 ммоль) добавили воду (0.3 мл) и муравьиную кислоту (3.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Растворитель выпарили с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка (0.02 г, 99%). MS:  $m/e=290.9$   $[M-H]^-$ .

Пример 97

8-гидрокси-6-(3-метил-5-(пиперидин-1-карбонил)тиофен-2-ил)хиназолин-4(3H)-он

а) 4-метил-5-(4-оксо-8-((2-(триметилсилил)этоксидиметокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксидиметил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)тиофен-2-карбоновая кислота

К метил 4-метил-5-(4-оксо-8-((2-(триметилсилил)этоксидиметокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксидиметил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)тиофен-2-карбоксилату (0.50 г, 0.87 ммоль) добавили метанол (1.0 мл), воду (3.0 мл), тетрагидрофуран (3.0 мл) и гидроксид лития (0.04 г, 1.73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 60°C и

экстрагировали этилацетатом / водным буфером (рН 7) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка (0.22 г, 45%). MS: m/e=563.2 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 6-(3-метил-5-(пиперидин-1-карбонил)тиофен-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он

5 Смесь 4-метил-5-(4-оксо-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)тиофен-2-карбоновой кислоты (0.10 г, 0.18 ммоль), пиперидина (0.02 г, 0.02 мл, 0.21 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (0.05 г, 0.06 мл, 0.04 ммоль), и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (HATU, 0.07 г, 0.18 ммоль) в диметилформамиде (5.0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Экстрагирование этилацетатом и хроматография (силикагель, этилацетат / гептан = 20:80 до 50:50) дали соединение, указанное в заголовке, в виде бесцветного масла (0.11 г, 97%). MS: m/e=630.5 [M+H]<sup>+</sup>.

15 в) 8-гидрокси-6-(3-метил-5-(пиперидин-1-карбонил)тиофен-2-ил)хиназолин-4(3H)-он  
К 6-(3-метил-5-(пиперидин-1-карбонил)тиофен-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-ону (0.11 г, 0.17 ммоль) добавили воду (1.0 мл) и муравьиную кислоту (9.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1.5 часов. Растворитель выпарили с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-серого осадка (0.05 г, 90%). MS: m/e=370.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 98

6-(2-Бензилфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

а) 6-(2-Бензилфенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он

25 Смесь 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.17 г, 0.30 ммоль) и 1-бензил-2-бромбензола (0.05 г, 0.20 ммоль) и карбоната калия (0.06 г, 0.04 ммоль) в диоксане (6 мл) и воде (0.3 мл) обработали бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II)дихлоридом (0.02 г, 0.03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 6 часов. Экстрагирование этилацетатом и хроматография (силикагель, этилацетат/гептан = 1:3 до 1:21 дали соединение, указанное в заголовке, в виде светло-желтого масла (0.08 г, 68%). MS: m/e=589.3 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 6-(2-Бензилфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

35 К 6-(2-Бензилфенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-ону (0.08 г, 0.14 ммоль) добавили воду (1.0 мл) и муравьиную кислоту (9.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Растворитель выпарили с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка (0.04 г, 95%). MS: m/e=327.1 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 99

6-(2-Бензоилфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

а) 6-(2-Бензоилфенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он

45 Смесь 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.16 г, 0.29 ммоль) и (2-бромфенил)(фенил)метанона (0.05 г, 0.19 ммоль) и карбоната калия (0.05 г, 0.04 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (0.3 мл) обработали бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлоридом (0.02 г, 0.03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при

100°C в течение 2 часов. Экстрагирование этилацетатом и хроматография (силикагель, этилацетат / гептан = 1:3 до 1:1) дали соединение, указанное в заголовке, в виде светло-желтого масла (0.11 г, 99%). MS: m/e=603.2 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 6-(2-Бензоилфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

К 6-(2-бензоилфенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-ону (0.07 г, 0.11 ммоль) добавили воду (0.5 мл) и муравьиную кислоту (4.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 0.5 часов. Растворитель выпарили с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка (0.02 г, 45%). MS: m/e=341.1 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 100

б)-(4-Пентафторсульфанилфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

а) 6-(4-Пентафторсульфанилфенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он

Смесь 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.15 г, 0.27 ммоль) и 1-бromo-4-(пентафторсульфанил)бензола (0.05 г, 0.18 ммоль) и карбоната калия (0.06 г, 0.04 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (0.5 мл) обработали бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлоридом (0.02 г, 0.03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 8.5 часов. Экстрагирование этилацетатом и хроматография (силикагель, дихлорметан/метанол = 99:1 до 98:2) дали соединение, указанное в заголовке, в виде бесцветного масла (0.10 г, 88%). MS: m/e=625.4 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 6-(4-Пентафторсульфанилфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

К 6-(4-пентафторсульфанилфенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-ону (0.10 г, 0.16 ммоль) добавили воду (1.0 мл) и муравьиную кислоту (9.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1.5 часов. Растворитель выпарили с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка (0.04 г, 62%). MS: m/e=362.8 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 101

5-хлор-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

а) 5-бromo-4-хлор-7-метоксииндолин-2,3-дион

К раствору 4-хлор-7-метоксииндолин-2,3-диона (CAS60706-07-2, 0.43 г, 2.01 ммоль) в этаноле (4.0 мл) при 80°C добавили раствор брома (0.64 г, 4.02 ммоль) в этаноле (4.0 мл) в течение 45 минут. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 18 ч.

Удаление растворителя посредством дистилляции и хроматографии (силикагель, этилацетат / гептан = 10:90 до 60:40) дали соединение, указанное в заголовке, в виде темно-красного осадка (0.3 г, 48%). MS: m/e=308.9, 310.9 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

б) 4-хлор-5-(4-фторфенил)-7-метоксииндолин-2,3-дион

В 20 мл пробирке 5-бromo-4-хлор-7-метоксииндолин-2,3-дион (0.17 г, 0.50 ммоль), 4-фторфенилбороновую кислоту (0.11 г, 0.75 ммоль) и карбонат калия (0.07 г, 0.50 ммоль) объединили в атмосфере аргона с диоксаном (8 мл) и водой (0.8 мл) с получением коричневой суспензии. Бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид (0.04 г, 0.05 ммоль) добавили, откачали и продули повторно аргоном и смесь нагревали до 100°C в течение 18 часов. Неочищенное вещество очистили посредством хроматографии (C18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 20:80 до 95:5) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде красного осадка (0.06 г, 38%). MS: m/e=303.8 [M-H]<sup>-</sup>

с) 4-амино-2-хлор-4'-фтор-5-метоксибифенил-3-карбоновая кислота

4-хлор-5-(4-фторфенил)-7-метоксииндолин-2,3-дион (0.03 г, 0.1 ммоль) суспендировали в 1н водном гидроксиде натрия (0.97 мл, 0.97 ммоль). Раствор пероксида водорода (0.04 мл, 0.04 ммоль) добавили и реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре. Затем ее охладили до 0°C и добавили уксусную кислоту (0.06 г, 0.06 ммоль) и 3н соляную кислоту (0.32 мл, 0.97 ммоль). Преципитат собрали и высушили с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка (0.02 г, 65%). MS: m/e=293.8 [M-H]<sup>-</sup>.

d) 5-хлор-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4(3H)-он

4-амино-2-хлор-4'-фтор-5-метоксибифенил-3-курбоновую кислоту (0.02 г, 0.06 ммоль) объединили с формамидом (2.6 г, 2.3 мл, 58 ммоль) с получением бесцветного раствора. Смесь нагревали при 155°C в течение 5 часов. Удаление формамида с помощью дистилляции и хроматография (С18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 20:80 до 95:5) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.002 г, 10%). MS: m/e=303.0 [M-H]<sup>-</sup>.

e) 5-хлор-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

В 10 мл круглодонной колбе, 5-хлор-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4(3H)-он (0.07 г, 0.23 ммоль) и трибромид бора (1 М в дихлорметане, 1.61 мл, 1.61 ммоль) в дихлорметане (2.0 мл) перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Добавление метанола, удаление растворителей с помощью дистилляции и хроматография (С18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 20:80 до 95:5) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.03 г, 49%). MS: m/e=288.5 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 102

5,6-бис(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

a) 4,5-бис(4-фторфенил)-7-метоксииндолин-2,3-дион

В 20 мл пробирке, 5-бromo-4-хлор-7-метоксииндолин-2,3-дион (0.17 г, 0.50 ммоль), 4-фторфенилбороновую кислоту (0.11 г, 0.75 ммоль) и карбонат калия (69.1 мг, 0.50 ммоль) объединили с диоксаном (8 мл) и водой (0.8 мл) с получением коричневой суспензии. Бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид (0.04 г, 0.05 ммоль) добавили, и смесь нагревали при 100°C в течение 18 часов. Хроматография (С18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 20:80 до 95:5) дала соединение, указанное в заголовке, в виде красного осадка (0.05 г, 28%), MS: m/e=364.1 [M-H]<sup>-</sup>, и фракцию 4-хлор-5-(4-фторфенил)-7-метоксииндолин-2,3-диона (0.06 г, 38%), MS: m/e=303.8 [M-H]<sup>-</sup>.

b) 4'-амино-4,4''-дифтор-5'-метокси-[1,1';2',1'']терфенил-3'-карбоновая кислота

4,5-бис(4-фторфенил)-7-метоксииндолин-2,3-дион (0.20 г, 0.55 ммоль) суспендировали в 1н водном гидроксиде натрия (5.47 мл, 5.47 ммоль). Раствор пероксида водорода (0.23 мл, 2.19 ммоль) добавили и реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре. Затем ее охладили до 0°C и добавили уксусную кислоту (0.33 г, 0.32 ммоль) и 3 н соляную кислоту (1.82 мл, 5.5 ммоль). Преципитат собрали и очистили посредством хроматографии (С18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 20:80 до 95:5) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого осадка (0.08 г, 39%). MS: m/e=354.0 [M-H]<sup>-</sup>.

c) 5,6-бис(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4(3H)-он

4'-амино-4,4''-дифтор-5'-метокси-[1,1';2',1'']терфенил-3'-карбоновую кислоту (0.07 г,

0.20 ммоль) объединили с формамидом (1.83 г, 1.61 мл, 40.5 ммоль) с получением бесцветного раствора. Реакционную смесь нагревали при 155°C в течение 5 часов. Удаление формамида с помощью дистилляции и хроматография (силикагель, метанол/дихлорметан = 0:100 до 5:95) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.03 г, 45%). MS: m/e=362.9 [M-H]<sup>-</sup>.

d) 5,6-бис(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

5,6-бис(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4(3H)-он (0.05 г, 0.12 ммоль) и трибромид бора (1 M в дихлорметане, 0.87 мл, 0.87 ммоль) в дихлорметане (5.0 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Добавление метанола, удаление растворителей с помощью дистилляции и хроматография (C18 обратно-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 20:80 до 95:5) дали соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.03 г, 63%). MS: m/e=349.1 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 103

8-гидрокси-6-[3-метил-5-(4-метил-пиперазин-1-карбонил)-тиофен-2-ил]-3H-хиназолин-4-он

a) 6-(3-метил-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)тиофен-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он

Смесь 4-метил-5-(4-оксо-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)тиофен-2-карбоновой кислоты (0.08 г, 0.14 ммоль), 1-метилпиперазина (0.02 г, 0.02 мл, 0.17 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (0.04 г, 0.05 мл, 0.03 ммоль), и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (HATU, 0.05 г, 0.14 ммоль) в диметилформамиде (5.5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Экстрагирование этилацетатом и хроматография (силикагель, дихлорметан/метанол = 98:2 до 95:5) дали соединение, указанное в заголовке, в виде бесцветного масла (0.06 г, 63%). MS: m/e=645.2 [M+H]<sup>+</sup>.

b) 8-гидрокси-6-[3-метил-5-(4-метил-пиперазин-1-карбонил)-тиофен-2-ил]-3H-хиназолин-4-он

К 6-(3-метил-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)тиофен-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-ону (0.06 г, 0.09 ммоль) добавили воду (3.0 мл) и муравьиную кислоту (27 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов и затем добавили насыщенный водный гидрокарбонат натрия. Экстрагирование этилацетатом дало соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.01 г, 20%). MS: m/e=385.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 104

N-(5-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-6-(метоксиметил)пиридин-2-ил)пиваламид

a) N-(6-(Метоксиметил)-5-(4-оксо-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)пиридин-2-ил)пиваламид

Смесь 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.18 г, 0.33 ммоль) и N-(5-бromo-6-(метоксиметил)пиридин-2-ил)пиваламида (0.10 г, 0.33 ммоль) и карбоната калия (0.14 г, 0.10 ммоль) в диметилформамиде (4 мл) и воде (0.4 мл) обработали бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлоридом (0.02 г, 0.03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Экстрагирование этилацетатом и хроматография (силикагель, этилацетат / гептан = 50:50 до 100:0) дали соединение, указанное в заголовке, в виде коричневого масла (0.11 г, 50%). MS: m/e=643.3 [M+H]<sup>+</sup>.

b) N-(5-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-6-(метоксиметил)пиридин-2-ил)пиваламид

N-(6-(Метоксиметил)-5-(4-оксо-8-((2-(триметилсилил)этоксидиметокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксидиметил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)пиридин-2-ил)пиваламид (0.11 г, 0.16 ммоль) объединили с муравьиной кислотой (9 мл) и водой (1 мл) и нагревали при 100°C в течение 2 часов. Добавление метанола, удаление растворителей с помощью дистилляции и тритурирование с диэтиловым эфиром (1 мл) дали соединение, указанное в заголовке, в виде серого осадка (0.05 г, 72%). MS: m/e=383.0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 105

6-бromo-8-гидрокси-5-(2-метилпиридин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 а) 7-метокси-4-(2-метилпиридин-4-ил)индолин-2,3-дион  
 4-бromo-7-метоксииндолин-2,3-дион (CAS67303-38-2, 1.28 г, 5.00 ммоль), 2-метилпиридин-4-илбороновую кислоту (0.69 г, 5.00 ммоль) и карбонат калия (0.69 г, 5.00 ммоль) объединили с диоксаном (70 мл) и водой (7.0 мл) с получением коричневой суспензии. Бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид (0.37 г, 0.50 ммоль) добавили и реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 18 часов. Хроматография (силикагель, метанол/дихлорметан = 0:100 до 10:90) дала соединение, указанное в заголовке, в виде красного осадка (0.95 г, 71%). MS: m/e=266.8 [M-H]<sup>-</sup>.

b) 5-бromo-7-метокси-4-(2-метилпиридин-4-ил)индолин-2,3-дион  
 К раствору 7-метокси-4-(2-метилпиридин-4-ил)индолин-2,3-диона (0.81 г, 3.02 ммоль) в уксусной кислоте (16 мл) медленно добавили бром (0.97 г, 6.04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов и затем нагревали до 80°C 20 часов. Фильтрация и тритурирование с диэтиловым эфиром дали соединение, указанное в заголовке, в виде коричневого осадка (1.0 г, 96%). MS: m/e=348.9, 346.9 [M+H]<sup>+</sup>.

c) 2-амино-5-бromo-3-метокси-6-(2-метилпиридин-4-ил)бензойная кислота  
 5-бromo-7-метокси-4-(2-метилпиридин-4-ил)индолин-2,3-дион (0.15 г, 0.43 ммоль) суспендировали в 1 н водном гидроксиде натрия (4.32 мл, 4.32 ммоль). Раствор пероксида водорода (0.18 мл, 1.73 ммоль) добавили при 0°C и реакционную смесь затем перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре. При 0°C добавили уксусную кислоту (0.26 г, 0.25 мл, 4.32 ммоль) и 3 н соляную кислоту (1.44 мл, 4.32 ммоль). Преципитат отфильтровали с получением соединения, указанного в заголовке, в виде коричневого осадка (0.10 г, 69%). MS: m/e=337.0, 339.0 [M+H]<sup>+</sup>.

d) 6-бromo-8-гидрокси-5-(2-метилпиридин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 2-амино-5-бromo-3-метокси-6-(2-метилпиридин-4-ил)бензойную кислоту (0.32 г, 0.95 ммоль) и формамид (1.71 г, 1.51 мл, 38.0 ммоль) нагревали в микроволновой печи при 160°C в течение 45 минут. Смесь сконцентрировали под вакуумом и очистили посредством хроматографии (силикагель, метанол/дихлорметан = 0:100 до 20:80 и силикагель, метанол/этилацетат = 0:100 до 100:0 и ВЭЖХ, C18 обратная фаза, метанол/вода (0.1% триэтиламин) = 20:80 до 95:5) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде коричневого масла (0.01 г, 4%). MS: m/e=332.0, 334.1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 106

N-(2-(Диизопропиламино)этил)-4-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-N-изопропил-3-(метоксиметил)бензамид 2,2,2-трифторацетат

а) 3-(Метоксиметил)-4-(4-оксо-8-((2-(триметилсилил)этоксидиметокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксидиметил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)бензойная кислота  
 Метил 3-(метоксиметил)-4-(4-оксо-8-((2-(триметилсилил)этоксидиметокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксидиметил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)бензоат (0.80 г, 1.33 ммоль)

и 1 н водный гидроксид лития (50.0 мл, 50.0 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) и MeOH (2.5 мл) перемешивали в течение 2 часов. Подкисление насыщенным водным раствором хлорида аммония / воды = 1:3 (450 мл) и экстрагирование этилацетатом дали соединение, указанное в заголовке, в виде бесцветного осадка (0.65 г, 83%). MS: m/e=587.1 [M+H]<sup>+</sup>.

5 б) N-(2-Диизопропиламино)этил)-N-изопропил-3-(метоксиметил)-4-(4-оксо-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)бензамид

Смесь 3-(метоксиметил)-4-(4-оксо-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)бензойной кислоты (0.15 г, 0.26 ммоль), N1,N1,N2-триизопропилэтан-1,2-диамина (0.05 г, 0.26 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (0.17 г, 0.22 мл, 1.28 ммоль), и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (НАТУ, 0.19 г, 0.51 ммоль) в диметилформамиде (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Экстрагирование этилацетатом и хроматография (силикагель, дихлорметан/метанол = 95:5) дали соединение, указанное в заголовке, в виде бесцветного масла (0.08 г, 41%). MS: m/e=755.5 [M+H]<sup>+</sup>.

с) N-(2-Диизопропиламино)этил)-4-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-N-изопропил-3-(метоксиметил)бензамид 2,2,2-трифторацетат

10 К N-(2-(диизопропиламино)этил)-N-изопропил-3-(метоксиметил)-4-(4-оксо-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)бензамиду (0.08 г, 0.10 ммоль) в дихлорметане (2 мл) медленно добавили трифторуксусную кислоту (2.96 г, 2 мл, 26.0 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворители удалили дистилляцией и остаток обработали метанолом (3× 5 мл). Тритурирование с диэтиловым эфиром (1 мл) дало соединение, указанное в заголовке, в виде светло-коричневого осадка (0.05 г, 76%). MS: m/e=495.1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 107

8-гидрокси-6-(4-((4-йодопропилпиперазин-1-ил)метил)-2-(метоксиметил)фенил)хиназолин-4(3H)-он тетракис(2,2,2-трифторацетат)

30 а) 6-(4-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)фенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он

Смесь 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (1.80 г, 3.29 ммоль) и (4-бromo-3-(метоксиметил)фенил)метанола (0.76 г, 3.29 ммоль) и карбоната калия (1.36 г, 9.87 ммоль) в диоксане (25 мл) и воде (0.2 мл) обработали бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлоридом (0.24 г, 0.33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 часов. Экстрагирование этилацетатом и хроматография (силикагель, этилацетат / гептан = 50:50 до 100:0) дали соединение, указанное в заголовке, в виде коричневого масла (1.18 г, 63%). MS: m/e=573.3 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 3-(Метоксиметил)-4-(4-оксо-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)бензилметансульфонат

35 К 6-(4-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)фенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-ону (0.33 г, 0.52 ммоль) и триэтиламину (0.11 г, 0.15 мл, 0.68 ммоль) медленно добавили при 0°C метансульфонилхлорид (0.08 г, 0.05 мл, 0.68 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов и затем влили в насыщенный водный бикарбонат натрия (10 мл). Экстрагирование дихлорметаном дало соединение, указанное в заголовке, в виде

коричневого масла (0.35 г, 93%). MS:  $m/e=651.3$   $[M+H]^+$ .

с) 6-(4-((4-Йодопропилпиперазин-1-ил)метил)-2-(метоксиметил)фенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3Н)-он

5 1-Йодопропилпиперазин (0.07 г, 0.54 ммоль), карбонат цезия (0.53 г, 1.61 ммоль), 3-(метоксиметил)-4-(4-оксо-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)бензилметансульфонат (0.35 г, 0.54 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Экстрагирование этилацетатом и хроматография (силикагель, дихлорметан/метанол = 100:0 до 70:30) дали соединение, указанное в заголовке, в виде светло-желтого масла (0.12 г, 32%), MS:  $m/e=682.3$   $[M-H]^-$ . Вторую фракцию выделили и идентифицировали как 3-(метоксиметил)-4-(4-оксо-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)бензил 4-  
15 йодопропилпиперазин-1-карбоксилат (0.06 г, 14%, светло-желтое масло), MS:  $m/e=726.3$   $[M-H]^-$ .

d) 8-гидрокси-6-(4-((4-йодопропилпиперазин-1-ил)метил)-2-(метоксиметил)фенил)хиназолин-4(3Н)-он тетраakis(2,2,2-трифторацетат)

6-(4-((4-Йодопропилпиперазин-1-ил)метил)-2-(метоксиметил)фенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3Н)-он (0.11 г, 0.16 ммоль) и трифторуксусную кислоту (2.22 г, 1.5 мл, 19.5 ммоль) в дихлорметане (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворители удалили с помощью дистилляции и остаток обработали метанолом (3х 5 мл). Тритурирование с диэтиловым эфиром/пентаном (2 мл) дало соединение,   
25 указанное в заголовке, в виде серо-белого осадка (0.09 г, 61%). MS:  $m/e=423.3$   $[M+H]^+$ .

#### Пример 108

8-гидрокси-6-(2-изопропил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)хиназолин-4(3Н)-он 2,2,2-трифторацетат

а) 6-(2-Изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-5-ил)-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3#Н!-хиназолин-4-он

Смесь 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3Н)-она (0.39 г, 0.71 ммоль) и 5-бromo-2-изопропил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (0.18 г, 0.71 ммоль) и карбоната калия (0.29 г, 2.12 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (2 мл) обработали бис (дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлоридом (0.05 г, 0.07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 10 часов. Экстрагирование этилацетатом и хроматография (силикагель, этилацетат / гептан = 0:100 до 30:70, с последующим метанолом) дали соединение, указанное в заголовке, в виде коричневого масла (0.27 г,   
35 63%). MS:  $m/e=596.5$   $[M+H]^+$ .

б) 8-гидрокси-6-(2-изопропил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)хиназолин-4(3Н)-он 2,2,2-трифторацетат

В 10 мл круглодонной колбе, 6-(2-изопропил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4 (3Н)-он (0.26 г, 0.44 ммоль) и трифторуксусную кислоту (2.98 г, 2.02 мл, 26.2 ммоль) в дихлорметане (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удалили с помощью дистилляции и остаток, тритурировали с диэтиловым эфиром (2 мл) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде серого осадка   
45

(0.20 г, 99%). MS: m/e=336.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 109

4-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-3-(метоксиметил)бензил 4-йодопропилпиперазин-1-карбоксилата бис(2,2,2-трифторацетат)

3-(Метоксиметил)-4-(4-оксо-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)бензил 4-йодопропилпиперазин-1-карбоксилат (0.06 г, 0.08 ммоль) и трифторуксусную кислоту (1.48 г, 1 мл, 13.0 ммоль) в дихлорметане (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удалили с помощью дистилляции и остаток тритурировали с диэтиловым эфиром (1 мл) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде серо-белого осадка (0.05 г, 97%). MS: m/e=467.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 110

8-гидрокси-6-(2-(метоксиметил)пиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он бис(2,2,2-трифторацетат)

а) 6-(2-(Метоксиметил)пиридин-3-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он

Смесь 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.90 г, 1.64 ммоль) и 3-бromo-2-(метоксиметил)пиридина (0.33 г, 1.64 ммоль) и карбоната цезия (0.54 г, 1.64 ммоль) в диоксане (30 мл) и воде (3 мл) обработали бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлоридом (0.27 г, 0.33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 1.5 часов. Хроматография (силикагель, метанол/дихлорметан = 0:100 до 5:95 с последующим силикагелем, этилацетат / гептан = 15:85 до 100:0) дали соединение, указанное в заголовке, в виде серо-белого осадка (0.65 г, 73%). MS: m/e=602.4 [M+Ac]<sup>-</sup>.

б) 8-гидрокси-6-(2-(метоксиметил)пиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он бис(2,2,2-трифторацетат)

6-(2-(Метоксиметил)пиридин-3-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он (0.64 г, 1.18 ммоль) и трифторуксусную кислоту (4.03 г, 2.72 мл, 35.3 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удалили с помощью дистилляции и остаток, тритурировали с диэтиловым эфиром (1 мл) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-коричневого осадка (0.49 г, 81%). MS: m/e=284.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 111

8-гидрокси-6-[3-(4-метил-пиперазин-1-сульфонил)-фенил]-3H-хиназолин-4-он; соединение с трифторуксусной кислотой

а) 6-(3-(4-Метилпиперазин-1-илсульфонил)фенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(2H)-он

Смесь 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.10 г, 0.18 ммоль) и 1-(3-бромфенилсульфонил)-4-метилпиперазина (0.06 г, 0.18 ммоль) и карбоната цезия (0.08 г, 0.05 ммоль) в диоксане (8 мл) и воде (0.8 мл) обработали бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлоридом (0.01 г, 0.02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 часов. Экстрагирование этилацетатом и хроматография (силикагель, метанол/дихлорметан = 0:100 до 10:90) дали соединение, указанное в заголовке, в виде коричневого осадка (0.07 г, 55%). MS: m/e=661.3 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 8-гидрокси-6-[3-(4-метил-пиперазин-1-сульфонил)-фенил]-3Н-хиназолин-4-он;  
соединение с трифторуксусной кислотой

6-(3-(4-Метилпиперазин-1-илсульфонил)фенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3Н)-он (0.06 г, 0.09 ммоль) и трифторуксусную кислоту (1.48 г, 1.0 мл, 0.01 ммоль) в дихлорметане (1.6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удалили с помощью дистилляции и остаток, тритурировали с диэтиловым эфиром/пентаном (1 мл) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-коричневого осадка (0.02 г, 49%). MS: m/e=398.9 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 112

6-(2-Ацетилфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3Н)-он

а) 6-(2-Ацетилфенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3Н)-он

Смесь 6-бromo-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3Н)-она (0.60 г, 1.20 ммоль) и 2-ацетилфенилбороновой кислоты (0.29 г, 1.79 ммоль) и карбоната калия (0.17 г, 1.2 ммоль) в диоксане (60 мл) и воде (6 мл) обработали бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлоридом (0.09 г, 0.12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 3 часов. Хроматография (силикагель, этилацетат / гептан = 0:100 до 60:40) дала соединение, указанное в заголовке, в виде желтого масла (0.51 г, 79%). MS: m/e=599.5 [M+Ac]<sup>-</sup>.

б) 6-(2-Ацетилфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3Н)-он

6-(2-Ацетилфенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3Н)-он (0.50 г, 0.92 ммоль) и трифторуксусную кислоту (3.15 г, 2.13 мл, 27.6 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удалили с помощью дистилляции и остаток, тритурировали с диэтиловым эфиром с получением соединения, указанного в заголовке, в виде серо-белого осадка (0.18 г, 68%). MS: m/e=281.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 113

8-гидрокси-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)хиназолин-4(3Н)-он

К 6-(2-ацетилфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3Н)-ону (0.11 г, 0.39 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при -74°C добавили метилмагния хлорид (раствор в тетрагидрофуране, 0.19 мл, 0.47 ммоль) и смеси дали нагреться до комнатной температуры. Дополнительное количество метилмагния хлорида (0.19 мл, 0.47 ммоль) добавили и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 20 часов. После гашения с помощью метанола смесь добавили к насыщенному водному раствору хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали этилацетатом. Хроматография (С18 обратнo-фазовая ВЭЖХ, метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 20:80 до 95:5) дала соединение, указанное в заголовке, в виде белого осадка (0.02 г, 17%). MS: m/e=297.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 114

8-гидрокси-6-(2-(метилсульфанилметил-фенил)-3Н-хиназолин-4-он 2,2,2-трифторацетат

а) 6-(2-Метилсульфанилметил-фенил)-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3Н-хиназолин-4-он

Смесь 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3Н)-она (1.00 г, 1.82 ммоль) и 2-бромбензил(метил)сульфана (0.39 г, 1.82 ммоль) и карбоната калия (0.76 г, 5.47

ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (2 мл) обработали бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлоридом (0.13 г, 0.18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 15 часов. Экстрагирование этилацетатом и хроматография (силикагель, этилацетат / гептан = 0:100 до 100:0) дали соединение, указанное в заголовке, в виде

5 желтого масла (0.55 г, 54%). MS: m/e=559.2 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 8-гидрокси-6-(2-(метилсульфанилметил-фенил)-3Н-хиназолин-4-он 2,2,2-трифторацетат

6-(2-Метилсульфанилметил-фенил)-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3Н-хиназолин-4-он (0.04 г, 0.06 ммоль) и

10 трифторуксусную кислоту (1.48 г, 1.0 мл, 13.0 ммоль) в дихлорметане (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удалили с помощью дистилляции и добавили метанол. Удаление растворителя с помощью дистилляции дало соединение, указанное в заголовке, в виде светло-коричневого осадка

15 (0.03 г, 97%). MS: m/e=299.4 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 115

8-гидрокси-6-(2-(метилсульфонилметил)фенил)хиназолин-4(3Н)-он 2,2,2-трифторацетат

а) 6-(2-(Метилсульфонилметил)фенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3Н)-он

20 К 6-(2-метилсульфанилметил-фенил)-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3Н-хиназолин-4-ону (0.13 г, 0.23 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавили при 0°C м-хлорпербензойную кислоту (0.09 г, 0.51 ммоль). Через 30 минут смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 1 ч. Экстрагирование с

25 насыщенным водным раствором бикарбоната и этилацетата и хроматография (силикагель, этилацетат/гептан = 50:50 до 100:0) дали соединение, указанное в заголовке, в виде желтого масла (0.04 г, 29%). MS: m/e=591.2 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 8-гидрокси-6-(2-(метилсульфонилметил)фенил)хиназолин-4(3Н)-он 2,2,2-трифторацетат

30 6-(2-(Метилсульфонилметил)фенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3Н)-он (0.04 мг, 0.06 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0.74 г, 0.5 мл, 6.49 ммоль) в дихлорметане (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удалили с помощью дистилляции и добавили метанол. Удаление растворителя с помощью

35 дистилляции дало соединение, указанное в заголовке, в виде светло-коричневого осадка (0.3 г, 94%). MS: m/e=331.3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 116

8-гидрокси-6-(2-(2-(метилсульфонил)этил)фенил)хиназолин-4(3Н)-он 2,2,2-трифторацетат

40 а) 6-(2-(2-(Метилтио)этил)фенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3Н)-он

Смесь 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3Н)-она (0.50 г, 0.91 ммоль) и 2-бромфенетил(метил)сульфана (0.21 г, 0.91 ммоль) и карбоната калия (0.38 г, 2.73

45 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (1 мл) обработали бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлоридом (0.07 г, 0.09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 15 часов. Экстрагирование этилацетатом и хроматография (силикагель, этилацетат / гептан = 20:80 до 100:0) дали соединение, указанное в заголовке, в виде

желтого масла (0.45 г, 86%). MS:  $m/e=573.3 [M+H]^+$ .

б) 6-(2-(2-(Метилсульфонил)этил)фенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-(2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3Н)-он

К 6-(2-(2-(метилтио)этил)фенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3Н)-ону (0.44 г, 0.77 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавили при 0°C м-хлорпербензойную кислоту (0.29 г, 1.69 ммоль). Через 30 минут смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 1 часа. Удаление растворителя посредством дистилляции и хроматографии (силикагель, этилацетат / гептан = 10:90 до 100:0) дали соединение, указанное в заголовке, в виде желтого масла (0.39 г, 84%). MS:  $m/e=606.2 [M+H]^+$ .

с) 8-гидрокси-6-(2-(2-(метилсульфонил)этил)фенил)хиназолин-4(3Н)-он 2,2,2-трифторацетат

6-(2-(2-(Метилсульфонил)этил)фенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3Н)-он (0.04 г, 0.06 ммоль) и трифторуксусную кислоту (2.96 г, 2.0 мл, 26 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удалили с помощью дистилляции и добавили метанол. Удаление растворителя с помощью дистилляции дало соединение, указанное в заголовке, в виде серо-белого осадка (0.22 г, 74%). MS:  $m/e=345.0 [M+H]^+$ .

Пример 117

6-бromo-5-хлор-8-гидроксихиназолин-4(3Н)-он

а) 6-бromo-5-хлор-8-метоксихиназолин-4(3Н)-он

6-бromo-8-метоксихиназолин-4(3Н)-он (1.50 г, 5.88 ммоль) объединили с серной кислотой (66.2 г, 36 мл, 675 ммоль) с получением коричневой суспензии. При комнатной температуре добавили 1-хлорпирролидин-2,5-дион (1.18 г, 8.82 ммоль) по порциям в течение периода 10 минут. После перемешивания в течение 15 минут два полученных вещества полностью растворились. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 23 часов. Часть раствора (12 мл) удалили для контроля реакции. Дополнительное количество 1-хлорпирролидин-2,5-дион (0.79 г, 5.88 ммоль) добавили и смесь нагревали при 50°C в течение 80 часов и затем при 60°C в течение 1.5 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь добавили в лед/воду и добавили водный гидроксид аммония (25%, 100 мл), поддерживая температуру ниже 10°C. Преципитат отфильтровали и высушили с получением соединения, указанного в заголовке, в виде серо-белого осадка (1.14 г, 67%). MS:  $m/e=288.6 [M-H]^-$ .

б) 6-бromo-5-хлор-8-гидроксихиназолин-4(3Н)-он

6-бromo-5-хлор-8-метоксихиназолин-4(3Н)-он (0.07 г, 0.22 ммоль) объединили с водной бромистоводородной кислотой (10.4 г, 7 мл, 79.9 ммоль) и нагревали до 140°C с получением оранжевого раствора. Смесь перемешивали в течение 23 часов при 140°C. Преципитат образовался после охлаждения до комнатной температуры. Фильтрация и сушка (десикатор) дали соединение, указанное в заголовке, в виде серого осадка (0.04 г, 57%). MS:  $m/e=274.7 [M-H]^-$ .

Пример 118

8-гидрокси-6-(2-((2-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)этокси)метил)фенил)хиназолин-4(3Н)-он 2,2,2-трифторацетат

а) 2,2,2-трифтор-1-(4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)этанон

2-(пиперидин-4-ил)этанол (2.00 г, 15.5 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (2.35 г, 3.24 мл, 23.2 ммоль) объединили с дихлорметаном (50 мл) с получением бесцветного раствора. 2,2,2-

трифторуксусный ангидрид (3.25 г, 2.15 мл, 15.5 ммоль) добавили медленно при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при 25°C и промыли 1 М водной соляной кислотой, насыщенным водным бикарбонатом и соевым раствором.

Хроматография (силикагель, этилацетат / гептан = 20:80 до 50:50) дала соединение, указанное в заголовке, в виде светло-желтого масла (1.55 г, 55%). MS: m/e=226.1 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 2-(1-(2,2,2-Трифторэтил)пиперидин-4-ил)этанол

К боран-тетрагидрофурановому комплексу (1.6 мл, 1.6 ммоль) медленно добавили при 0°C 2,2,2-трифтор-1-(4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)этанол (0.20 г, 0.89 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при 80°C в течение 3 часов, охладили до комнатной температуры и погасили 6 н водной соляной кислотой. Растворитель удалили с помощью дистилляции и добавили воду (10 мл). Экстрагирование этилацетатом и хроматография дали соединение, указанное в заголовке, в виде светло-желтого масла (0.17 г, 92%). MS: m/e=212.2 [M+H]<sup>+</sup>.

с) 4-(2-(2-бромбензилокси)этил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин

К 2-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)этанолу (0.14 г, 0.64 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавили гидрид натрия (0.04 г, 0.83 мкмоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 30 минут. Затем добавили 1-бromo-2-(бромметил)бензол (0.18 г, 0.70 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавили. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 часов. Реакционную смесь влили в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом. Хроматография (силикагель, этилацетат / гептан = 0:100 до 100:0) дала соединение, указанное в заголовке, в виде светло-желтого масла (0.15 г, 63%). MS: m/e = 380.2, 382.1 [M+H]<sup>+</sup>.

д) 6-(2-((2-(1-(2,2,2-Трифторэтил)пиперидин-4-ил)этокси)метил)фенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он

Смесь 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.07 г, 0.13 ммоль) и 4-(2-(2-бромбензилокси)этил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидина (0.05 г, 0.13 ммоль) и карбоната калия (0.05 г, 0.39 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (0.5 мл) обработали бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлоридом (0.01 г, 0.01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 часов. Хроматография (силикагель, этилацетат / гептан = 20:80 до 50:50) дала соединение, указанное в заголовке, в виде светло-желтого масла (0.04 г, 43%). MS: m/e=722.9 [M+H]<sup>+</sup>.

е) 8-гидрокси-6-(2-((2-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)этокси)метил)фенил)хиназолин-4(3H)-он 2,2,2-трифторацетат

6-(2-((2-(1-(2,2,2-Трифторэтил)пиперидин-4-ил)этокси)метил)фенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он (0.04 г, 0.06 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0.74 г, 0.5 мл, 0.01 ммоль) в дихлорметане (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удалили с помощью дистилляции и добавили метанол. Удаление растворителя с помощью дистилляции дало соединение, указанное в заголовке, в виде светло-серого осадка (0.03 г, 91%). MS: m/e=462.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 119

5-хлор-8-гидрокси-6-(2-(метилсульфонилметил)фенил)хиназолин-4(3H)-он

а) 6-бromo-5-хлор-8-((2-метоксиэтокси)метокси)-3-((2-метоксиэтокси)метил)хиназолин-4(3H)-он

К 6-бromo-5-хлор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-она гидробромиду (1.80 г, 5.05 ммоль) в дихлорметане (54 мл) добавили при комнатной температуре N,N-диизопропилэтиламин (4.57 г, 6.05 мл, 35.4 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 минут и добавили 1-хлорметокси-2-метокси-этан (1.89 г, 1.72 мл, 15.2 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре снова добавили N,N-диизопропилэтиламин (1.31 г, 1.73 мл, 10.0 ммоль) и 1-хлорметокси-2-метокси-этан (0.63 г, 0.57 мл, 5.10 ммоль) и перемешивание продолжили в течение 3 часов. Смесь добавили к воде (75 мл). Экстрагирование дихлорметаном и тритурирование с диэтиловым эфиром дали соединение, указанное в заголовке, в виде серо-белого осадка (0.98 г, 43%). MS: m/e= 452.1, 453.0 [M+H]<sup>+</sup>.

b) 5-хлор-8-((2-метоксиэтокси)метокси)-3-((2-метоксиэтокси)метил)-6-(2-(метилтиометил)фенил)хиназолин-4(3H)-он

К 6-бromo-5-хлор-8-((2-метоксиэтокси)метокси)-3-((2-метоксиэтокси)метил)хиназолин-4(3H)-ону (0.30 г, 0.66 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-(метилтиометил)фенил)-1,3,2-диоксаборолану (0.18 г, 0.66 ммоль) и карбонату калия (0.28 г, 1.99 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (1 мл) добавили бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид (0.05 г, 0.07 ммоль) и реакцию нагревали при 100°C в течение 15 часов. Хроматография (силикагель, метанол/дихлорметан = 0:100 до 20:100) дала соединение, указанное в заголовке, в виде коричневого масла (0.33 г, 98%). MS: m/e=509.2 [M+H]<sup>+</sup>.

c) 5-хлор-8-((2-метоксиэтокси)метокси)-3-((2-метоксиэтокси)метил)-6-(2-(метилсульфонилметил)фенил)хиназолин-4(3H)-он

К 5-хлор-8-((2-метоксиэтокси)метокси)-3-((2-метоксиэтокси)метил)-6-(2-(метилтиометил)фенил)хиназолин-4(3H)-ону (0.20 г, 0.39 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавили при 0°C м-хлорпербензойную кислоту (0.15 г, 0.86 ммоль). Через 30 минут смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 1 часа. Экстрагирование насыщенным водным раствором бикарбоната и этилацетата и хроматография (силикагель, метанол/дихлорметан = 0:100 до 20:80) дали соединение, указанное в заголовке, в виде коричневого осадка (0.11 г, 53%). MS: m/e=541.3 [M+H]<sup>+</sup>.

d) 5-хлор-8-гидрокси-6-(2-(метилсульфонилметил)фенил)хиназолин-4(3H)-он

5-хлор-8-((2-метоксиэтокси)метокси)-3-((2-метоксиэтокси)метил)-6-(2-(метилсульфонилметил)фенил)хиназолин-4(3H)-он (0.11 г, 0.21 ммоль) и трифторуксусную кислоту (5.0 мл) и воду (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 15 часов. Растворитель удалили с помощью дистилляции. Тритурирование с диэтиловым эфиром дало соединение, указанное в заголовке, в виде коричневого осадка (0.06 г, 84%). MS: m/e=262.9 [M-H]<sup>-</sup>.

#### Пример 120

5-хлор-8-гидрокси-6-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)этокси)метил)фенил)хиназолин-4(3H)-он 2,2,2-трифторацетат

a) 4-(2-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилокси)этил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин

К 4-(2-(2-бромбензилокси)этил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидину (0.10 г, 0.26 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолану) (0.17 г, 0.66 ммоль) и карбонату калия (0.13 г, 1.31 ммоль) в диоксане (10 мл) добавили бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид (0.02 г, 0.03 ммоль) и реакцию нагревали при 80°C в течение 15 часов. Хроматография (силикагель, этилацетат / гептан = 10:90 до 100:0) дала соединение, указанное в заголовке, в виде светло-желтого масла (0.11 г, 98%). MS: m/e=428.1 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 5-хлор-8-((2-метоксиэтокси)метокси)-3-((2-метоксиэтокси)метил)-6-(2-((2-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)этокси)метил)фенил)хиназолин-4(3Н)-он

К 6-бromo-5-хлор-8-((2-метоксиэтокси)метокси)-3-((2-метоксиэтокси)метил)хиназолин-4(3Н)-ону (0.25 г, 0.55 ммоль) и 4-(2-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилокси)этил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидину (0.24 г, 0.55 ммоль) и карбонату калия (0.23 г, 1.66 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (1 мл) добавили бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид (0.04 г, 0.06 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 15 часов. Хроматография (силикагель, метанол/дихлорметан = 0:100 до 20:100) дала соединение, указанное в заголовке, в виде коричневого масла (0.04 г, 11%). MS: m/e=672.2 [M+H]<sup>+</sup>.

с) 5-хлор-8-гидрокси-6-(2-((2-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)этокси)метил)фенил)хиназолин-4(3Н)-он 2,2,2-трифторацетат

5-хлор-8-((2-метоксиэтокси)метокси)-3-((2-метоксиэтокси)метил)-6-(2-((2-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)этокси)метил)фенил)хиназолин-4(3Н)-он (0.04 г, 0.06 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 15 часов. Растворитель удалили с помощью дистилляции и добавили метанол. Удаление растворителя с помощью дистилляции дало соединение, указанное в заголовке, в виде коричневого осадка (0.02 г, 58%). MS: m/e=496.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 121

8-гидрокси-6-(2-((2-(4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил)этокси)метил)фенил)хиназолин-4(3Н)-он 2,2,2-трифторацетат

а) 1-(2-(2-Бромбензилокси)этил)-4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин

Смесь 1-бromo-2-((2-бромэтокси)метил)бензола (CAS 18800-28-7, 0.20 г, 0.68 ммоль), 1-(2,2,2-трифторэтил)пиперазина дигидрохлорида (0.16 г, 0.68 ммоль) и карбоната натрия (0.36 г, 3.4 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) нагревали при 85°C в течение 15 часов. Экстрагирование этилацетатом и хроматография (силикагель, этилацетат / гептан = 10:90 до 100:0) дали соединение, указанное в заголовке, в виде желтого масла (0.12 г, 45%). MS: m/e=383.0, 381.2 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 6-(2-((2-(4-(2,2,2-Трифторэтил)пиперазин-1-ил)этокси)метил)фенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3Н)-он

Смесь 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3Н)-она (0.16 г, 0.29 ммоль) и 1-(2-(2-бромбензилокси)этил)-4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазина (0.11 г, 0.29 ммоль) и карбоната калия (0.12 г, 0.87 ммоль) в диоксане (11 мл) и воде (0.5 мл) обработали бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлоридом (0.02 г, 0.03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 часов. Хроматография (силикагель, этилацетат / гептан = 20:80 до 100:0) дала соединение, указанное в заголовке, в виде коричневого масла (0.04 г, 43%). MS: m/e=723.4 [M+H]<sup>+</sup>.

с) 8-гидрокси-6-(2-((2-(4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил)этокси)метил)фенил)хиназолин-4(3Н)-он 2,2,2-трифторацетат

6-(2-((2-(4-(2,2,2-Трифторэтил)пиперазин-1-ил)этокси)метил)фенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3Н)-он (0.06 г, 0.09 ммоль) и трифторуксусную кислоту (1.01 г, 0.7 мл, 0.01 ммоль) в дихлорметане (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удалили с помощью дистилляции и добавили метанол. Удаление растворителя с помощью дистилляции дало соединение, указанное в заголовке, в виде

светло-коричневого осадка (0.03 г, 63%). MS:  $m/e=461.3$  [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 122

5-бромо-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

К 5-бромо-6-(4-фторфенил)-8-метокси-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-ону (0.15 г, 0.3 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавили трехбромистый бор (1 М в дихлорметане, 1.5 мл, 15.9 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Удаление растворителя посредством дистилляции и хроматографии (С18 обратная фаза, метанол/вода (0.1% муравьиная кислота) = 20:80 до 95:5) дали соединение, указанное в заголовке, в виде светло-коричневого осадка (0.01 г, 12%). MS:  $m/e = 332.8, 335.0$  [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 123

7-фтор-5,6-бис(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

а) N-(5-бромо-3-фтор-2-метокси-фенил)-2-[(E)-гидроксиимино]-ацетамид

В 500 мл трехгорловой колбе, 2,2,2-трихлорэтан-1,1-диол (8.68 г, 52.5 ммоль) и сульфат натрия (47.4 г, 334 ммоль) объединили с водой (122 мл) с получением бесцветного раствора. Реакционную смесь нагрели до 50°C и добавили смесь 5-бромо-3-фтор-2-метоксианилина (CAS 239122-51-1, 10.50 г, 47.7 ммоль) в воде (60 мл), диоксана (60 мл) и водной соляной кислоты (7.84 мл, 95.4 ммоль). Затем добавили гидроксиламина гидрохлорид (9.95 г, 143 ммоль) в воде (60 мл). Реакционную смесь нагрели до 70°C и перемешивали в течение 15 часов и затем охладили до комнатной температуры. Преципитат отфильтровали и промыли водой (50 мл) и высушили под вакуумом с получением соединения, указанного в заголовке, в виде коричневого осадка (13.4 г, 96%). MS:  $m/e=289.1, 291.3$  [M-H]<sup>-</sup>.

б) 4-бромо-6-фтор-7-метокси-1H-индол-2,3-дион

N-(5-бромо-3-фтор-2-метоксифенил)-2-(гидроксиимино)ацетамид (10.1 г, 34.7 ммоль) и серную кислоту (15 мл, 281 ммоль) объединили при охлаждении в ванне со льдом. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов и затем в течение выходных. Смесь добавили к воде (200 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Преципитат отфильтровали и высушили под вакуумом с получением соединения, указанного в заголовке, в виде темно-красного осадка (9.41 г, 99%). MS:  $m/e=274.3, 276.2$  [M+H]<sup>+</sup>.

с) 6-фтор-4-(4-фторфенил)-7-метоксииндолин-2,3-дион

К 4-бромо-6-фтор-7-метоксииндолин-2,3-диону (10.2 г, 37.1 ммоль), 4-фторфенилбороновой кислоте (5.71 г, 40.8 ммоль) и карбонату цезия (12.1 г, 37.1 ммоль) в диоксане (110 мл) и воде (11 мл) добавили бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II)дихлорид (1.36 г, 1.86 ммоль). Смесь нагрели до 80°C и перемешивали в течение 15 часов. Удаление растворителя посредством дистилляции и хроматографии (силикагель, этилацетат / гептан = 20:80 до 100:0) дали соединение, указанное в заголовке, в виде темно-коричневого осадка (5.75 г, 54%). MS:  $m/e=290.3$  [M+H]<sup>+</sup>.

д) 3-амино-5,4'-дифтор-4-метокси-бифенил-2-карбоновая кислота

6-фтор-4-(4-фторфенил)-7-метоксииндолин-2,3-дион (2.63 г, 9.09 ммоль) объединили с водным 2 н гидроксидом натрия (96.0 мл, 192 ммоль) с получением темно-коричневой суспензии. При -10°C медленно добавили пероксид водорода (5.25 мл, 60.0 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Снова добавили пероксид водорода (5.25 мл, 60.0 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 15 часов. Смесь охладили до комнатной температуры и подкислили с помощью водной соляной кислоты (pH=1). Экстрагирование этилацетатом и удаление растворителя с

помощью дистилляции дали соединение, указанное в заголовке, в виде коричневого осадка (2.51 г, 99%). MS: m/e=278.5 [M-H]<sup>-</sup>.

е) 6-бromo-7-фтор-5-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4(3H)-он

3-амино-4',5-дифтор-4-метоксибифенил-2-карбоновую кислоту (10.1 г, 3.63 ммоль) в метаноле (50 мл) хранили при температуре между -10 до -15°C при этом добавив N-бромсукцинимид (0.68 г, 3.81 ммоль). Смесь перемешивали в течение 25 минут при -15°C. Растворитель выпарили и к неочищенному материалу (3-амино-6-бromo-4',5-дифтор-4-метоксибифенил-2-карбоновой кислоты) добавили формамид (11.3 г, 10 мл, 251 ммоль). Оранжевый раствор перемешивали при 150°C в течение ночи и затем формамид выпарили. Хроматография (силикагель, этилацетат / гептан = 40:60 до 100:0) дала соединение, указанное в заголовке, в виде коричневого осадка (0.36 г, 27%, содержащего около 10% побочного продукта 7-фтор-5-(4-фтор-фенил)-8-метокси-3H-хиназолин-4-она), MS: m/e=367, 369.2 [M+H]<sup>+</sup>.

ф) 7-фтор-5,6-бис(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4(3H)-он

К 6-бromo-7-фтор-5-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4(3H)-ону (0.36 г, 0.97 ммоль), 4-фторфенилбороновой кислоте (0.14 г, 0.97 ммоль) и карбонату цезия (0.32 г, 0.97 ммоль) в диоксане (30 мл) и воде (3 мл) добавили бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид (0.04 г, 0.05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 20 часов. Снова добавили бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид (0.04 г, 0.05 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 7.5 часов добавили 4-фторфенилбороновую кислоту (0.14 г, 0.97 ммоль) и бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид (0.04 г, 0.05 ммоль) и перемешивание продолжили в течение ночи при 80°C. Хроматография (силикагель, метанол/дихлорметан = 2:98 до 5:95) дала смесь исходного вещества, продукта и исходного вещества без брома (200 мг). К этой смеси добавили 4-фторфенилбороновую кислоту (0.07 г, 0.53 ммоль) и карбонат цезия (0.52 г, 1.59 ммоль) в диоксане (16.5 мл) и воде (1.65 мл) и бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид (0.02 г, 0.03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 часов. Хроматография (силикагель, метанол/дихлорметан = 0:100 до 5:95) дала соединение, указанное в заголовке, в виде серо-белого осадка (0.10 г, 38%, содержащего около 10% 7-фтор-5-(4-фтор-фенил)-8-метокси-3H-хиназолин-4-она). MS: m/e=383.3 [M+H]<sup>+</sup>.

г) 7-фтор-5,6-бис(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

К (7-фтор-5,6-бис(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4(3H)-ону (0.10 г, 0.25 ммоль) в дихлорметане (12 мл) добавили трехбромистый бор (1 М в дихлорметане, 0.76 мл, 0.76 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре трехбромистый бор (1 М в дихлорметане, 0.76 мл, 0.76 ммоль) добавили снова и перемешивание продолжили в течение ночи. Метанол добавили и растворители удалили с помощью дистилляции. Хроматография (C18 обратная фаза, метанол/вода (0.1% муравьиная кислота) = 20:80 до 95:5) дала соединение, указанное в заголовке, в виде серого осадка (0.05 г, 56%), MS: m/e=369.4 [M+H]<sup>+</sup>, и второй продукт.

Пример 124

7-фтор-5-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Второй продукт в примере 123 был идентифицирован как соединение, указанное в заголовке, в виде серого осадка (21 мг). MS: m/e=275.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 125

6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

а) 6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4(3H)-он

Дихлор-1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий(II) (144 мг, 0.176 ммоль) добавили к смеси 6-бромо-8-метоксихиназолин-4(3H)-она (пример 2а, 700 мг, 2.74 ммоль), 4-фторфенилбороновой кислоты (576 мг, 4.12 ммоль) и карбоната цезия (1.79 г, 5.49 ммоль) в диоксане (6 мл)/воде (0.3 мл). Смесь нагревали в закрытой пробирке при воздействии микроволнового излучения при 120°C в течение 30 минут. Добавили воду (100 мл). Экстрагирование дихлорметаном/метанолом (9:1) и хроматография (силикагель, метанол/дихлорметан = 0:100 до 10:90) дали соединение, указанное в заголовке (0.31 г). MS: m/e=271.1 [M+H]<sup>+</sup>.

10 б) 6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 1M Трехбромистый бор в дихлорметане (3.9 мл, 3.9 ммоль) медленно добавили к 6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4(3H)-ону (130 мг, 0.481 ммоль) в дихлорметане (15 мл), поддерживая реакционную температуру ниже -20°C. Смеси дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Метанол (7 мл) добавили и смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь сконцентрировали. Хроматография (силикагель, метанол/дихлорметан = 0:100 до 50:50) с последующей C18 обратно-фазовой ВЭЖХ (метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 40:60 до 100:0) дала соединение, указанное в заголовке, в виде серого осадка (0.04 г). MS: m/e=254.9 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 126

20 6-бромо-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 Соединение, указанное в заголовке (10 мг), получили в виде светло-коричневого осадка по аналогии с примером 125b из 6-бромо-8-метоксихиназолин-4(3H)-она (пример 2а, 0.05 г). MS: m/e=241.1/243.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 127

25 6-(4-фтор-2-метилфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 Соединение, указанное в заголовке (0.01 г), получили аналогично примеру 125, используя 4-фтор-2-метилфенилбороновую кислоту. MS: m/e=269.4 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 128

30 8-гидрокси-6-фенилхиназолин-4(3H)-он  
 Соединение, указанное в заголовке (0.02 г), получили аналогично примеру 125, используя фенилбороновую кислоту. MS: m/e=237.1 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 129

35 8-гидрокси-6-(4-гидроксифенил)хиназолин-4(3H)-он  
 Соединение, указанное в заголовке (0.001 г), получили аналогично примеру 125, используя 4-метоксифенилбороновую кислоту. MS: m/e=253.1 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 130

40 8-гидрокси-6-р-толилхиназолин-4(3H)-он  
 Соединение, указанное в заголовке (0.005 г), получили аналогично примеру 125, используя п-толилбороновую кислоту. MS: m/e=251.4 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 131

45 6-(4-хлорфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 Соединение, указанное в заголовке (0.008 г), получили аналогично примеру 125, используя 4-хлорфенилбороновую кислоту. MS: m/e=271.3 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 132

6-(2-хлорфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 Соединение, указанное в заголовке (0.008 г), получили аналогично примеру 125,

используя 2-хлорфенилбороновую кислоту. MS: m/e=271.3 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 133

6-(2,4-дифторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.008 г), получили аналогично примеру 125,

используя 2,4-дифторфенилбороновую кислоту. MS: m/e=273.2 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 134

8-гидрокси-6-(2-метилпиридин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

а) 6-бromo-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-ил трет-бутилкарбонат

1М Трехбромистый бор в дихлорметане (27.4 мл, 27.4 ммоль) добавили к суспензии 6-бromo-8-метоксихиназолин-4(3H)-она (1.0 г, 3.9 ммоль) в дихлорметане (30 мл). Смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 5 ч. Метанол (10 мл) добавили и смесь сконцентрировали до осадка, добавление метанола и эвапорацию повторили 2 раза. Дихлорметан (100 мл) добавили, с последующим основанием Хунига (3.55 г, 4.79 мл, 27.4 ммоль). Ди-трет-бутилдикарбонат (1.28 г, 1.37 мл, 5.88 ммоль) добавили и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь промыли насыщенным водным раствором хлорида аммония и очистили посредством хроматографии (силикагель, этилацетат/гептан = 0:100 до 100:0) с получением соединения, указанного в заголовке (0.45 г) в виде белого осадка. MS: m/e=340.9/343.1 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 8-гидрокси-6-(2-метилпиридин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

Проведение реакции по аналогии с примером 125а, используя 6-бromo-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-ил трет-бутилкарбонат и 2-метилпиридин-4-илбороновую кислоту дало соединение, указанное в заголовке (0.002 г) в виде серо-белой смолы с удалением трет-бутилоксикарбонильной группы. MS: m/e=254.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 135

8-гидрокси-6-(4-метокси-фенил)-3H-хиназолин-4-он

Проведение реакции по аналогии с примером 125а, используя 6-бromo-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-ил трет-бутилкарбонат и 4-метоксифенилбороновую кислоту дали соединение, указанное в заголовке (0.013 г) в виде темно-красного осадка с удалением трет-бутилоксикарбонильной группы. MS: m/e=269.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 136

6-бromo-8-гидрокси-7-метилхиназолин-4(3H)-он

а) 2-амино-5-бromo-3-гидрокси-4-метилбензойная кислота

Бром (0.32 г, 103 мкл, 2.00 ммоль) добавили к 2-амино-3-гидрокси-4-метилбензойной кислоте (0.17 г, 1 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин и затем сконцентрировали до коричневого осадка. Остаток растворили в 5 мл метанола и преципитировали водой (50 мл). Остаток промыли водой (2×20 мл) с получением соединения, указанного в заголовке (0.20 г) в виде коричневого осадка.

MS: m/e=244.0/246.0 [M-H]<sup>-</sup>.

б) 6-бromo-8-гидрокси-7-метилхиназолин-4(3H)-он

Смесь 2-амино-5-бromo-3-гидрокси-4-метилбензойной кислоты (0.02 г, 81 мкмоль) в формамиде (2 мл) перемешивали в течение 48 ч при 120°C. Неочищенное вещество очистили посредством хроматографии (C18 обратнo-фазовая ВЭЖХ, ацетонитрил / вода (0.1% муравьиная кислота) = 20:90 до 98:2) с получением соединения, указанного в заголовке (0.026 г) в виде коричневого осадка. MS: m/e=253.1/245.1 [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 137

8-гидрокси-6-йод-3H-хиназолин-4-он

а) 2-амино-5-йод-3-метоксибензойная кислота

2-амино-3-метоксибензойную кислоту (0.33 г, 2 ммоль) и монохлорид йода (0.65 г, 200 мкл, 4.00 ммоль) объединили с уксусной кислотой (10 мл) с получением красного раствора. Это раствор перемешивали в течение ночи. Органический растворитель эвапорировали. Водный раствор гидроксида натрия (1 н) добавили к остатку. Водный слой промыли этилацетатом, подкислили посредством добавления водной соляной кислоты (1 н) и затем экстрагировали этилацетатом. Органические слои высушили и сконцентрировали с получением соединения, указанного в заголовке (0.43 г), в виде темно-красного осадка. MS: m/e=294.0 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 6-йодо-8-метоксихиназолин-4(3H)-он

2-амино-5-йод-3-метоксибензойную кислоту (0.43 г, 1.47 ммоль) объединили с формамином (3.9 мл) с получением темно-красного раствора. Раствор перемешивали в течение 4 ч. Воду добавили и экстрагировали этилацетатом. Объединенные слои высушили и сконцентрировали с получением требуемого продукта (0.30 г) в виде красного осадка. MS: m/e=303.0 [M+H]<sup>+</sup>.

с) 8-гидрокси-6-йод-3H-хиназолин-4-он

Раствор трехбромистого бора в дихлорметане (1M, 7 мл, 7 ммоль) добавили при -78°C к суспензии 6-йод-8-метоксихиназолин-4(3H)-она (0.30 г, 993 мкмоль) в дихлорметане (15 мл). Смеси дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь сконцентрировали. Метанол добавили и затем смесь сконцентрировали снова. Добавили насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Неочищенный продукт очистили препаративной C18 обратно-фазовой ВЭЖХ (метанол / вода (0.1% муравьиная кислота) = 40:60 до 100:0) с получением соединения, указанного в заголовке (0.01 г) в виде белого осадка. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 5.4 (br s, 1H), 10.2 (br s, 1H), 8.02 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=1.8).

Пример 138

8-гидрокси-6-(2-метилпиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он

а) 8-метокси-6-(2-метилпиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он

Смесь 6-бromo-8-метоксихиназолин-4(3H)-она (0.15 г, 0.588 ммоль), 2-метилпиридин-3-илбороновой кислоты (0.12 г, 0.882 ммоль), дихлор-1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладия(II) (0.01 г, 0.12 ммоль) и карбоната цезия (0.38 г, 1.18 ммоль) в диоксане (2 мл) / воде (0.2 мл) нагревали в микроволновой печи в течение 30 мин при 130°C. Реакционную смесь влили в воду и экстрагировали дихлорметаном. Неочищенный продукт очистили посредством хроматографии (силикагель, этилацетат/метанол = 100:0 до 70:30) с получением соединения, указанного в заголовке (0.10 г), в виде светло-коричневого осадка. MS: m/e=268.2 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 8-гидрокси-6-(2-метилпиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.02 г), получили в виде серого осадка из 6-бromo-8-метоксихиназолин-4(3H)-она по аналогии с примером 137 с. MS: m/e=254.09 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 139

6-хлор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.007 г), получили в виде серого осадка по аналогии с примером 137b,c из 2-амино-5-хлор-3-метоксибензойной кислоты. MS: m/e=197.5 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 140

8-гидрокси-5-метилхиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.007 г), получили в виде белого осадка по аналогии с примером 137b,c из 2-амино-3-метокси-6-метилбензойной кислоты. MS: m/e=177.5 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 141

8-гидрокси-6-(4-пиразол-1-ил-фенил)-3H-хиназолин-4-он

Раствор карбоната цезия (0.10 г, 0.3 ммоль) в воде (0.25 мл) добавили в смесь бис (дифенилфосфино)ферроцен палладия(II) (0.012 г, 15 мкмоль), 6-бromo-8-метоксихиназолин-4(3H)-она (0.04 г, 0.15 ммоль), и 4-(1H-пиразол-1-ил)фенилбороновой кислоты (0.04 г, 0.23 ммоль) в диоксане (2.5 мл). Смесь встряхивали в закрытой пробирке в течение 72 ч при 100°C и затем сконцентрировали. К остатку добавили уксусную кислоту (0.4 мл), водную бромистоводородную кислоту (48%, 0.24 мл) и раствор бромистоводородной кислоты в уксусной кислоте (33%, 0.35 мл). Смесь встряхивали в закрытой пробирке при 150°C в течение 48 ч. Смесь сконцентрировали и очистили посредством хроматографии (C18 обратно-фазовая ВЭЖХ, ацетонитрил / вода (0.1% муравьиная кислота) = 10:90 до 98:2), получив соединение, указанное в заголовке (0.003 г). MS: m/e=305.1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 142

8-гидрокси-6-(4-морфолин-4-ил-фенил)-3H-хиназолин-4-он

Соединение, указанное в заголовке (0.002 г), получили по аналогии с примером 141 из 4-морфолинофенилбороновой кислоты. MS: m/e=324.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 143

5-хлор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Пероксид водорода в воде (35%, 175 мкл, 2.00 ммоль) добавили к суспензии 4-хлор-7-метоксииндолин-2,3-диона (0.22 г, 1 ммоль) в 1 н водном гидроксиде натрия (3 мл). Наблюдалось сильное вспенивание и выделение газа. Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем добавили уксусную кислоту (229 мкл, 4.00 ммоль) и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали до масла. Формамид (10 мл) добавили к остатку и смесь нагрели до 150°C в течение ночи. Смесь сконцентрировали до масла. Трехбромистый бор в дихлорметане (1M, 10 мл, 10 ммоль) добавили, с последующим дихлорметаном (10 мл). Смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 5 ч. Метанол (10 мл) добавили и эвапорировали, эту процедуру повторили три раза. Неочищенное вещество очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (обратная фаза C18, 20 до 98% ацетонитрил / вода (0.1% муравьиная кислота)) с получением требуемого продукта (0.07 г) в виде коричневого осадка. MS: m/e=197.1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 144

6-(6-бromo-пиридин-3-ил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он

Соединение, указанное в заголовке (0.008 г), получили по аналогии с примером 141, из 6-хлорпиридин-3-илбороновой кислоты (на стадии депротекции с помощью HBr наблюдался обмен хлор-бром). MS: m/e=320.1/322.1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 145

8-гидрокси-6-(2-трифторметокси-фенил)-3H-хиназолин-4-он

Соединение, указанное в заголовке (0.03 г), получили по аналогии с примером 141 из 2-(трифторметокси)фенилбороновой кислотой. MS: m/e=323.1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 146

8-гидрокси-6-(3-морфолинофенил)хиназолин-4(3H)-он

а) (6-бromo-4-оксо-3-(пивалоилоксиметил)-3,4-дигидрохиназолин-8-илокси)

метилпивалат

5 Трехбромистый бор в дихлорметане (1M, 10.0 мл, 10.0 ммоль) добавили к 6-бromo-8-метоксихиназолин-4(3H)-ону (0.26 г, 1.00 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 4 ч. Метанол (10 мл) добавили и смесь сконцентрировали досуха. Добавление метанола и эвапорацию повторили три раза, и остаток затем высушили в глубоком вакууме. Добавили карбонат

10 калия (0.69 г, 5.00 ммоль) с последующим диметилформамидом (10.0 мл) и хлорметилпивалатом (0.45 г, 435 мкл, 3.00 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч, и затем отфильтровали, и сконцентрировали до масла. Неочищенное вещество очистили с помощью флеш-хроматографии (силикагель, 0 до 100% этилацетат/гептан) с получением требуемого продукта (0.32 г) в виде белого осадка. MS: m/e=496.2

15 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 8-гидрокси-6-(3-морфолинофенил)хиназолин-4(3H)-он

Смесь (6-бromo-4-оксо-3-(пивалоилоксиметил)-3,4-дигидрохиназолин-8-илокси) метилпивалата (0.05 г, 0.1 ммоль), карбоната калия (0.03 г, 200 мкмоль), 3-

20 морфолинофенилбороновой кислоты (0.03 г, 0.15 ммоль) и 3-морфолинофенилбороновой кислоты (0.03 г, 0.15 ммоль) в диметилформамиде (1 мл) нагрели до 100°C в течение 3 ч. Смеси дали остыть и добавили аммоний в метаноле (7M, 2 мл, 14 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенное вещество отфильтровали и затем очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (20 до 98%

25 ацетонитрил / вода (0.1% муравьиная кислота)) с получением требуемого продукта (28 мг) в виде светло-коричневого осадка. MS: m/e=324.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 147

6-(4-диметиламино-фенил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он

Соединение, указанное в заголовке (0.001 г), получили по аналогии с примером 141

30 из 4-(диметиламино)фенилбороновой кислоты. MS: m/e=282.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 148

6-(3-диметиламино-фенил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он

Соединение, указанное в заголовке (0.06 г), получили по аналогии с примером 141

из 3-(диметиламино)фенилбороновой кислоты. MS: m/e=282.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 35 Пример 149

6-(3-хлор-фенил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он

Соединение, указанное в заголовке (0.005 г), получили по аналогии с примером 141

из 3-хлорфенилбороновой кислоты. MS: m/e=273.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 40 Пример 150

6-(2,5-диметил-2H-пиразол-3-ил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он

Соединение, указанное в заголовке (0.002 г), получили по аналогии с примером 141 из 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола. MS: m/e=

257.4 [M+H]<sup>+</sup>.

## 45 Пример 151

5-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.02 г), получили в виде коричневого осадка по аналогии с примером 125 из 5-бromo-8-метоксихиназолин-4(3H)-она (пример 1a). MS:

$m/e=255.2$  [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 152

6-[1-(4-фтор-фенил)-1H-пиразол-4-ил]-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он

Соединение, указанное в заголовке (0.03 г), получили в виде светло-коричневого осадка по аналогии с примером 146b из 1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-илбороновой кислоты. MS:  $m/e=323.2$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 153

8-гидрокси-6-(пиримидин-5-ил)хиназолин-4(3H)-он 2,2,2-трифторацетат

Соединение, указанное в заголовке (0.02 г), получили в виде белого осадка по аналогии с примером 7b/c из пиримидин-5-илбороновой кислоты. MS:  $m/e=241.0$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 154

8-гидрокси-6-(2-метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-ил)-3H-хиназолин-4-он

Соединение, указанное в заголовке (0.11 г), получили в виде белого осадка по аналогии с примером 75 из 1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-илбороновой кислоты. MS:  $m/e=308.9$  [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 155

6-(2-((диметиламино)метил)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.002 г), получили по аналогии с примером 75 из 2-((диметиламино)метил)фенилбороновой кислоты. MS:  $m/e=296.0$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 156

8-гидрокси-6-(1-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.004 г), получили по аналогии с примером 75 из 1-метил-1H-индазол-4-илбороновой кислоты. MS:  $m/e=291.4$  [M-H]<sup>-</sup>.

Пример 157

8-гидрокси-6-(3-(метилсульфонил)фенил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.005 г), получили по аналогии с примером 75 из 3-(метилсульфонил)фенилбороновой кислотой. MS:  $m/e=316.9$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 158

6-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.005 г), получили по аналогии с примером 75 из 2-фтор-4-(метилсульфонил)фенилбороновой кислоты. MS:  $m/e=334.9$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 159

N-(2-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)фенил)ацетамид

Соединение, указанное в заголовке (0.003 г), получили по аналогии с примером 75 из 2-ацетамидофенилбороновой кислоты. MS:  $m/e=295.6$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 160

6-(2,4-Диметоксипиримидин-5-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.004 г), получили по аналогии с примером 75 из 2,4-диметоксипиримидин-5-илбороновой кислоты. MS:  $m/e=300.8$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 161

8-гидрокси-6-(2-метоксифенил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.005 г), получили по аналогии с примером 75 из 2-метоксифенилбороновой кислоты. MS:  $m/e=269.1$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 162

8-гидрокси-6-(2-метоксипиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.007 г), получили по аналогии с примером 75 из 2-метоксипиридин-3-илбороновой кислоты. MS:  $m/e=270.1 [M+H]^+$ .

Пример 163

8-гидрокси-6-(6-метоксипиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.006 г), получили по аналогии с примером 75 из 6-метоксипиридин-3-илбороновой кислоты. MS:  $m/e=270.0 [M+H]^+$ .

Пример 164

8-гидрокси-6-(4-метилтиофен-3-ил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.005 г), получили по аналогии с примером 75 из 4-метилтиофен-3-илбороновой кислоты. MS:  $m/e=259.0 [M+H]^+$ .

Пример 165

6-(2,5-Диметилтиофен-3-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.005 г), получили по аналогии с примером 75 из 2,5-диметилтиофен-3-илбороновой кислоты. MS:  $m/e=273.1 [M+H]^+$ .

Пример 166

8-гидрокси-6-(6-метилпиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.006 г), получили по аналогии с примером 75 из 6-метилпиридин-3-илбороновой кислоты. MS:  $m/e=254.1 [M+H]^+$ .

Пример 167

8-гидрокси-6-(хинолин-8-ил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.001 г), получили по аналогии с примером 75 из хинолин-8-илбороновой кислоты. MS:  $m/e=289.8 [M+H]^+$ .

Пример 168

8-гидрокси-6-(изохинолин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.002 г), получили по аналогии с примером 75 из изохинолин-4-илбороновой кислоты. MS:  $m/e=290.2 [M+H]^+$ .

Пример 169

8-гидрокси-6-(нафтаден-2-ил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.005 г), получили по аналогии с примером 75 из нафтаден-2-илбороновой кислоты. MS:  $m/e=289.0 [M+H]^+$ .

Пример 170

8-гидрокси-6-(нафтаден-1-ил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.006 г), получили по аналогии с примером 75 из нафтаден-1-илбороновой кислоты. MS:  $m/e=289.0 [M+H]^+$ .

Пример 171

8-гидрокси-6-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.004 г), получили по аналогии с примером 75 из 2-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-илбороновой кислоты. MS:  $m/e=294.2 [M+H]^+$ .

Пример 172

4-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-N-(2-морфолиноэтил)бензамид

Соединение, указанное в заголовке (0.01 г), получили по аналогии с примером 75 из 2-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-илбороновой кислоты. MS:  $m/e=395.5 [M+H]^+$ .

## Пример 173

N-(2-(диметиламино)этил)-4-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)бензамид  
Соединение, указанное в заголовке (0.005 г), получили по аналогии с примером 75  
из 4-(2-(диметиламино)этилкарбамоил)фенилбороновой кислоты гидрохлорида. MS:

5 m/e=395.3 [M+H+ацетонитрил]<sup>+</sup>.

## Пример 174

8-гидрокси-6-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (3.6 мг), получили по аналогии с примером 75 из  
2-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-илбороновой кислоты. MS:

10 m/e=294.1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 175

8-гидрокси-6-(3-(морфолин-4-карбонил)фенил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.01 г), получили по аналогии с примером 75 из

15 3-(морфолин-4-карбонил)фенилбороновой кислоты. MS: m/e=352.0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 176

6-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.007 г), получили по аналогии с примером 75

из 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-илбороновой кислоты. MS: m/e=296.9 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 177

6-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.004 г), получили по аналогии с примером 75

из бензо[d][1,3]диоксол-5-илбороновой кислоты. MS: m/e=282.9 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 178

6-(2,4-Диметилтиазол-5-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.002 г), получили по аналогии с примером 75

из 2,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазола. MS: m/e=274.1  
[M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 179

8-гидрокси-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.008 г), получили по аналогии с примером 75

из-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола. MS: m/e=243.1  
[M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 180

8-гидрокси-6-(2-гидроксипиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.006 г), получили по аналогии с примером 75

из 2-(циклопропилметокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина.  
MS: m/e=256.0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 181

8-гидрокси-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.004 г), получили по аналогии с примером 75

из 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола. MS: m/e=243.1  
[M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 182

8-гидрокси-6-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.006 г), получили по аналогии с примером 75

из 4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)морфолина. MS:  $m/e=325.2 [M+H]^+$ .

Пример 183

6-(6-(диметиламино)пиридин-2-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.003 г), получили по аналогии с примером 75 из N,N-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина. MS:  $m/e=283.0 [M+H]^+$ .

Пример 184

8-гидрокси-6-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.002 г), получили по аналогии с примером 75 из N,N-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина. MS:  $m/e=324.3 [M+H]^+$ .

Пример 185

8-гидрокси-6-(2-(пиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.004 г), получили по аналогии с примером 75 из 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазина. MS:  $m/e=324.3 [M+H]^+$ .

Пример 186

6-Циклогексенил-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.004 г), получили по аналогии с примером 75 из 2-циклогексенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана. MS:  $m/e=243.1 [M+H]^+$ .

Пример 187

8-гидрокси-6-морфолинохиназолин-4(3H)-он

а) 6-морфолино-8-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)хиназолин-4(3H)-он

Смесь морфолина (0.02 г, 230 мкмоль), 6-бromo-8-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.03 г, 49.8 мкмоль), ацетата палладия (II) (0.001 г, 4.98 мкмоль), трет-бутоксид натрия (0.01 г, 99.7 мкмоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (x-phos) (0.002 г, 4.98 мкмоль) в м-ксилене (2 мл) нагревали до 140°C в течение 2 ч в закрытой пробирке. Смесь отфильтровали. Неочищенное вещество очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (20 до 98% ацетонитрил / вода (0.1% муравьиная кислота)) с получением соединения,

указанного в заголовке (0.01 г) в виде белого осадка. MS:  $m/e=508.4 [M+H]^+$ .

б) 8-гидрокси-6-морфолинохиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.007 г), получили в виде белого осадка по аналогии с примером 75b из 6-морфолино-8-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)хиназолин-4(3H)-она. MS:  $m/e=248.2 [M+H]^+$ .

Пример 188

6-(1,4-диметил-1H-имидазол-2-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.005 г), получили по аналогии с примером 28b/c из 2-бromo-1,4-диметил-1H-имидазола в виде светло-коричневого осадка. MS:  $m/e=257.1 [M+H]^+$ .

Пример 189

6-(4-Фторфенокси)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Смесь 6-бromo-8-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.03 г, 49.8 мкмоль), 4-фторфенола (0.02 г, 150 мкмоль),

карбоната цезия (0.07 г, 199 мкмоль), 2,2,6,6-тетраметилгептан-3,5-диона (0.002 г, 9.97 мкмоль), и хлорида меди (I) (0.01 г, 49.8 мкмоль) в N-метилпирролидоне (1 мл) нагрели до 150°C в течение 3 ч. Добавили муравьиную кислоту (1.00 мл) и воду (0.2 мл) добавили и смесь нагревали до 120°C в закрытой пробирке в течение 2 ч. Добавили  
 5 концентрированную водную соляную кислоту (0.1 мл) и смесь нагревали в течение 30 минут. Неочищенное вещество очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (C18, 20 до 98% ацетонитрил / вода (0.1% муравьиная кислота)) с получением соединения, указанного в заголовке (0.003 г), в виде светло-коричневого масла. MS: m/e=273.2 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Пример 190

8-гидрокси-6-(4-метил-пиперазин-1-ил)-3H-хиназолин-4-он

Соединение, указанное в заголовке (0.01 г), получили в виде светло-коричневой пены по аналогии с примером 187 из 1-метилпиперазина. MS: m/e=261.1 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Пример 191

8-гидрокси-6-[3-(4-метил-пиперазин-1-карбонил)-фенил]-3H-хиназолин-4-он

а) 3-[4-оксо-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3,4-дигидро-хиназолин-6-ил]-бензойная кислота

Соединение, указанное в заголовке (0.10 г), получили в виде светло-коричневого  
 20 осадка по аналогии с примером 7b из 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) бензойной кислоты с использованием диоксана вместо диметилформамида. MS: m/e=541.21 [M-H]<sup>-</sup>.

б) 8-гидрокси-6-[3-(4-метил-пиперазин-1-карбонил)-фенил]-3H-хиназолин-4-он

Соединение, указанное в заголовке (0.02 г), получили в виде светло-коричневого  
 25 осадка по аналогии с примером 97b/c из 3-[4-оксо-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3,4-дигидро-хиназолин-6-ил]-бензойной кислоты и 1-метилпиперазина. MS: m/e=365.16 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 192

30 6-[3-(1,1-Диоксо-1λ<sup>6</sup>-тиоморфолин-4-карбонил)-фенил]-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он

Соединение, указанное в заголовке (0.01 г), получили в виде светло-коричневого осадка по аналогии с примером 191b, используя тиоморфолин 1,1-диоксид вместо 1-метилпиперазина. MS: m/e=400.10 [M+H]<sup>+</sup>.

35 Пример 193

8-гидрокси-6-[2-(4-метил-пиперазин-1-карбонил)-фенил]-3H-хиназолин-4-он

а) 2-[4-оксо-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3,4-дигидро-хиназолин-6-ил]-бензойной кислоты этиловый эфир

Соединение, указанное в заголовке (0.51 г), получили в виде светло-коричневого  
 40 масла по аналогии с примером 7b из этил 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-5 диоксаборолан-2-ил)бензоата с использованием диоксана вместо диметилформамида. MS: m/e=571.3 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 2-[4-оксо-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3,4-дигидро-хиназолин-6-ил]-бензойная кислота

45 2M Водный гидроксид лития (1.75 мл, 3.5 ммоль) добавили в раствор 2-[4-оксо-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3,4-дигидро-хиназолин-6-ил]-бензойной кислоты этилового эфира (0.20 г) в этаноле (10 мл). Смесь перемешивали в течение 72 ч и затем сконцентрировали до масла. Добавили этилацетат

(20 мл) и промыли водой. Органический слой высушили и сконцентрировали с получением соединения, указанного в заголовке (0.10 г), в виде светло-коричневого осадка. MS: m/e=541.3 [M-H]<sup>-</sup>.

с) 8-гидрокси-6-[2-(4-метил-пиперазин-1-карбонил)-фенил]-3H-хиназолин-4-он

Соединение, указанное в заголовке (0.005 г), получили в виде светло-коричневого осадка по аналогии с примером 97b/c из 2-[4-оксо-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3,4-дигидро-хиназолин-6-ил]-бензойной кислоты этилового эфира и 1-метилпиперазина. MS: m/e=365.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 194

6-[2-(1,1-Диоксо-1λ<sup>6</sup>-тиоморфолин-4-карбонил)-фенил]-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он

Соединение, указанное в заголовке (0.004 г), получили в виде светло-коричневого осадка по аналогии с примером 97b/c из 2-[4-оксо-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3,4-дигидро-хиназолин-6-ил]-бензойной кислоты этилового эфира и тиоморфолин-1,1-диоксида. MS: m/e=400.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 195

5-фтор-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

а) 6-бromo-5-фтор-8-((2-метоксиэтокси)метокси)-3-((2-метоксиэтокси)метил)хиназолин-4(3H)-он

1-(Хлорметокси)-2-метоксиэтан (0.17 г, 155 мкл, 1.23 ммоль) добавили в раствор 6-бromo-5-фтор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-она (пример 196, 0.11 г, 409 мкмоль) и этилдиизопропиламина (0.37 г, 500 мкл, 2.86 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Насыщенный водный раствор хлорида аммония добавили (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия и затем сконцентрировали до масла. Продукт кристаллизовали с диэтиловым эфиром (3 мл) и промыли диэтиловым эфиром. Неочищенное вещество очистили посредством хроматографии (силикагель, 0 до 10% метанол/дихлорметан) с получением соединения, указанного в заголовке (0.08 г) в виде белого порошка. MS: m/e=437.0/439.0 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 5-фтор-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.01 г), получили в виде белого осадка из 4-фторфенилбороновой кислоты и 6-бromo-5-фтор-8-((2-метоксиэтокси)метокси)-3-((2-метоксиэтокси)метил)хиназолин-4(3H)-она по аналогии с примером 7b/c. MS: m/e=275.1 [M+H]<sup>+</sup>

Пример 196

6-бromo-5-фтор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

а) 2-амино-5-бromo-6-Фтор-3-метоксибензонитрил

Раствор 6-фтор-3-метокси-2-нитробензонитрила (0.17 г, 872 мкмоль) с Pd/C 10% (0.04 г) в этилацетате (5 мл) перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода. Смесь отфильтровали через целит и сконцентрировали до масла. Остаток растворили в уксусной кислоте (5 мл) и добавили бром (0.14 г, 44.9 мкл, 872 мкмоль). Через 15 мин смесь сконцентрировали до коричневого осадка. Неочищенное вещество очистили посредством хроматографии (силикагель, 0 до 100% этилацетат/гептан) с получением соединения, указанного в заголовке (0.16 г) в виде светло-коричневого осадка, m/e=243.9/245.9 [M]<sup>+</sup>.

б) 6-бromo-5-фтор-8-метоксихиназолин-4(3H)-он

Раствор 2-амино-5-бromo-6-фтор-3-метоксибензонитрила (0.13 г, 543 мкмоль) в муравьиной кислоте (10 мл) нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь сконцентрировали с получением соединения, указанного в заголовке (0.15 г) в виде белого осадка. MS: m/e=273.1/275.1 [M+H]<sup>+</sup>.

с) 6-бromo-5-фтор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

1M Трехбромистый бор в дихлорметане (5 мл, 5.00 ммоль) добавили в раствор 6-бromo-5-фтор-8-метоксихиназолин-4(3H)-она (0.15 г, 538 мкмоль) в дихлорметане (5 мл). Смесь нагрели до 50°C в течение ночи. Метанол (5 мл) добавили и смесь сконцентрировали. Добавление метанола и концентрирование повторили два раза. Добавили диэтиловый эфир (5 мл), остаток отфильтровали и промыли диэтиловым эфиром с получением соединения, указанного в заголовке (0.11 г) в виде серого порошка. MS: m/e=258.9/260.9 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 197

5-фтор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.02 г), получили в виде белого осадка по аналогии с примером 196, исключая бромирование на стадии а. MS: m/e=181.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 198

5-фтор-8-гидрокси-6-(2-метилпиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.004 г), получили в виде светло-желтого масла из 2-метилпиридин-3-илбороновой кислоты и 6-бromo-5-фтор-8-((2-метоксиэтокси)метокси)-3-((2-метоксиэтокси)метил)хиназолин-4(3H)-она по аналогии с примером 7b/с. MS: m/e=272.1 [M+H]<sup>+</sup>

Пример 199

6-[3-(4,4-дифтор-пиперидин-1-карбонил)-фенил]-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он

Соединение, указанное в заголовке (0.02 г), получили в виде светло-серого осадка по аналогии с примером 191b, используя 4,4-дифторпиперидин вместо 1-метилпиперазина. MS: m/e=386.13 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 200

6-[4-(4,4-дифтор-пиперидин-1-карбонил)-фенил]-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он

а) 4-[4-оксо-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3,4-дигидро-хиназолин-6-ил]-бензойная кислота

Соединение, указанное в заголовке (0.10 г), получили в виде светло-желтого осадка по аналогии с примером 7b из 4-карбоксифенилбороновой кислоты с использованием диоксана вместо диметилформаида. MS: m/e=543.5 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 6-[4-(4,4-дифтор-пиперидин-1-карбонил)-фенил]-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он

Соединение, указанное в заголовке (0.02 г), получили в виде светло-серого осадка по аналогии с примером 97b/с из 4-[4-оксо-8-(2-триметилсиланил-этоксиметокси)-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3,4-дигидро-хиназолин-6-ил]-бензойной кислоты и 4,4-дифторпиперидина. MS: m/e=386.12 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 201

7-фтор-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

а) 6-бromo-7-фтор-8-метоксихиназолин-4(3H)-он

Бром (1.18 г, 380 мкл, 7.37 ммоль) добавили в раствор 2-амино-4-фтор-3-метоксибензойной кислоты (0.46 г, 2.46 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл). Смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре, сконцентрировали, перерастворили в метаноле (10 мл) и сконцентрировали снова с получением

промежуточного бромида в виде коричневого осадка. Остаток суспендировали в формамиде (20.0 мл) и нагревали до 150°C в течение ночи. Смесь сконцентрировали до коричневого осадка, суспендировали в метаноле (2 мл) и преципитировали посредством добавления диэтилового эфира (80 мл) с получением соединения, указанного в заголовке (0.67 г), в виде светло-коричневого осадка. MS: m/e=273.0/274.9 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 7-фтор-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.01 г), получили в виде белого осадка по аналогии с примером 125 из 6-бромо-7-фтор-8-метоксихиназолин-4(3H)-она. MS: m/e=275.9 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 202

6-(2,6-диметил-пиридин-3-ил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он

Соединение, указанное в заголовке (0.10 г), получили в виде темно-коричневого осадка по аналогии с примером 75 из 2,6-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)пиридина. MS: m/e=268.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 203

8-гидрокси-6-(4-метил-2-фенилтиазол-5-ил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.008 г), получили по аналогии с примером 75 из 4-метил-2-фенил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазола. MS: m/e=336.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 204

8-гидрокси-6-(5-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.01 г), получили по аналогии с примером 75 из 5-метил-1-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола. MS: m/e=319.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 205

8-гидрокси-6-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.008 мг), получили по аналогии с примером 75 из 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола. MS: m/e=242.8 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 206

6-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.01 г), получили по аналогии с примером 75 из 1,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола. MS: m/e=257.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 207

2-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)бензонитрил

Соединение, указанное в заголовке (0.01 г), получили по аналогии с примером 75 из 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила. MS: m/e=264.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 208

2-(2-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)фенил)ацетонитрил

Соединение, указанное в заголовке (0.02 г), получили по аналогии с примером 75 из 2-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетонитрила. MS: m/e=278.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 209

6-(2-(диметиламино)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.02 г), получили по аналогии с примером 75 из N,N-диметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина. MS: m/e=282.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 210

8-гидрокси-6-о-толилхиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.01 г), получили по аналогии с примером 75 из о-толилбороновой кислоты. MS: m/e=253.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 211

6-(2-этоксифенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.02 г), получили по аналогии с примером 75 из 2-этоксифенилбороновой кислоты. MS: m/e=301.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 212

8-гидрокси-6-(2-(метилсульфонил)фенил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.02 г), получили по аналогии с примером 75 из 2-(метилсульфонил)фенилбороновой кислоты. MS: m/e=317.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 213

6-(5-фтор-2-метилфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.02 г), получили по аналогии с примером 75 из 5-фтор-2-метилфенилбороновой кислоты. MS: m/e=271.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 214

6-(Бифенил-2-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.02 г), получили по аналогии с примером 75 из бифенил-2-илбороновой кислоты. MS: m/e=315.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 215

6-(4-хлор-2-этоксифенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.02 г), получили по аналогии с примером 75 из 4-хлор-2-этоксифенилбороновой кислоты. MS: m/e=317.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 216

8-гидрокси-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.02 г), получили по аналогии с примером 75 из 2-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты. MS: m/e=338.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 217

6-(2-этилфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.02 г), получили по аналогии с примером 75 из 2-этилфенилбороновой кислоты. MS: m/e=267.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 218

6-(2-((Диизопропиламино)метил)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.02 г), получили по аналогии с примером 75 из 2-((диизопропиламино)метил)фенилбороновой кислоты. MS: m/e=352.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 219

8-гидрокси-6-(3-метилпиридин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.02 г), получили по аналогии с примером 75 из 3-метилпиридин-4-илбороновой кислоты. MS: m/e=254.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 220

8-гидрокси-6-(2-(метоксиметил)фенил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.02 г), получили по аналогии с примером 75 из 2-(метоксиметил)фенилбороновой кислоты. MS:  $m/e=283.0 [M+H]^+$ .

Пример 221

8-гидрокси-6-(2-(трифторметил)фенил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.004 г), получили по аналогии с примером 75 из 2-(трифторметил)фенилбороновой кислоты. MS:  $m/e=307.2 [M+H]^+$ .

Пример 222

8-гидрокси-6-(2-феноксифенил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.014 г), получили по аналогии с примером 75 из 2-феноксифенилбороновой кислоты. MS:  $m/e=330.8 [M+H]^+$ .

Пример 223

8-гидрокси-6-(2-(метилтио)фенил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.003 г), получили по аналогии с примером 75 из 2-(метилтио)фенилбороновой кислоты. MS:  $m/e=284.9 [M+H]^+$ .

Пример 224

8-гидрокси-6-(2-морфолинофенил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.006 г), получили по аналогии с примером 75 из 2-морфолинофенилбороновой кислоты. MS:  $m/e=324.3 [M+H]^+$ .

Пример 225

6-(2-этоксифенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.005 г), получили по аналогии с примером 75 из 2-этоксифенилбороновой кислоты. MS:  $m/e=283.0 [M+H]^+$ .

Пример 226

2-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-N,N-диизопропилбензамид

Соединение, указанное в заголовке (0.014 г), получили по аналогии с примером 75 из 2-(диизопропилкарбамоил)фенилбороновой кислоты. MS:  $m/e=366.1 [M+H]^+$ .

Пример 227

6-(2-(Бензилокси)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.003 г), получили по аналогии с примером 75 из 2-(бензилокси)фенилбороновой кислоты. MS:  $m/e=344.9 [M+H]^+$ .

Пример 228

6-(2-Бутоксифенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.004 г), получили по аналогии с примером 75 из 2-бутоксифенилбороновой кислоты. MS:  $m/e=311.3 [M+H]^+$ .

Пример 229

6-(3-Диметиламинометил-фенил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он

Соединение, указанное в заголовке (0.025 г), получили в виде фиолетового осадка по аналогии с примером 75 из N,N-диметил-1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанамина гидрохлорида. MS:  $m/e=296.7 [M+H]^+$ .

Пример 230

8-гидрокси-6-(1-метил-3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-5-ил)хиназолин-4(3H)-она формиат

а) Метил 1-метил-5-(4-оксо-8-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилат

Соединение, указанное в заголовке (0.08 г), получили в виде светло-коричневого

осадка по аналогии с примером 80а из метил 5-бromo-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата. MS: m/e=561.2 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 8-гидрокси-6-(1-метил-3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-5-ил)хиназолин-4(3H)-она формиат

5 Соединение, указанное в заголовке (0.045 г), получили в виде светло-коричневого осадка по аналогии с примером 193b/c из метил 1-метил-5-(4-оксо-8-((2-(триметилсилил)этокс)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилата. MS: m/e=396.2 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Пример 231

8-гидрокси-6-[2-метоксиметил-4-(4-метил-пиперазин-1-карбонил)-фенил]-3H-хиназолин-4-он; соединение с муравьиной кислотой

Соединение, указанное в заголовке (0.02 г), получили в виде светло-коричневого порошка по аналогии с примером 230 из метил 4-бromo-3-(метоксиметил)бензоата.

15 MS: m/e=409.4 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 232

8-гидрокси-6-(2-(2-(метиламино)этил)фенил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.008 г), получили в виде бесцветного масла по аналогии с примером 80 из 2-(2-бромфенил)-N-метилэтанамин с использованием

20 диоксана вместо диметилформаида на первой стадии. MS: m/e=296.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 233

8-гидрокси-6-[2-метоксиметил-5-(4-метил-пиперазин-1-карбонил)-фенил]-3H-хиназолин-4-он; соединение с муравьиной кислотой

25 Соединение, указанное в заголовке (0.03 г), получили в виде коричневого порошка по аналогии с примером 230 из метил 3-йод-4-(метоксиметил)бензоата. MS: m/e=409.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 234

6-(2-(2-(диметиламино)этил)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

30 Соединение, указанное в заголовке (0.01 г), получили в виде светло-коричневого масла по аналогии с примером 80 из 2-(2-бромфенил)-N,N-диметилэтанамин с использованием диоксана вместо диметилформаида на первой стадии. MS: m/e=310.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 235

35 8-гидрокси-6-[2-метоксиметил-3-(4-метил-пиперазин-1-карбонил)-фенил]-3H-хиназолин-4-он

Соединение, указанное в заголовке (0.09 г), получили в виде коричневого порошка по аналогии с примером 230 из метил 3-йод-2-(метоксиметил)бензоата. MS: m/e=409.2 [M+H]<sup>+</sup>.

40 Пример 236

8-гидрокси-6-[2-(2-морфолин-4-ил-этоксиметил)-фенил]-3H-хиназолин-4-он

Соединение, указанное в заголовке (0.004 г), получили в виде бесцветного масла по аналогии с примером 80 из 4-(2-(2-бромфенокси)этил)морфолина с использованием

45 диоксана вместо диметилформаида на первой стадии. MS: m/e=382.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 237

8-гидрокси-6-[2-(2-морфолин-4-ил-этоксиметил)-фенил]-3H-хиназолин-4-он; соединение с трифторуксусной кислотой

Соединение, указанное в заголовке (0.10 г), получили в виде серого порошка по

аналогии с примером 236, но используя ТФУ/дихлорметан вместо муравьиной кислоты/воды на стадии депротекции. Продукт очистили преципитацией диэтиловым эфиром.

MS:  $m/e=382.2$   $[M+H]^+$ .

Пример 238

8-гидрокси-6-(2-((2-(пирролидин-1-ил)этокси)метил)фенил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.009 г), получили в виде бесцветного вязкого масла по аналогии с примером 80 из 1-(2-(2-бромфенокси)этил)пирролидина с использованием диоксана вместо диметилформамида на первой стадии. MS:  $m/e=366.0$

$[M+H]^+$ .

Пример 239

8-гидрокси-6-[2-(2-пирролидин-1-ил-этоксиметил)-фенил]-3H-хиназолин-4-он; соединение с трифторуксусной кислотой

Соединение, указанное в заголовке (0.11 г), получили в виде светло-коричневого порошка по аналогии с примером 238, но используя трифторуксусную кислоту / дихлорметан вместо муравьиной кислоты/воды на стадии депротекции. Продукт очистили преципитацией диэтиловым эфиром. MS:  $m/e=367.3$   $[M+H]^+$ .

Пример 240

8-гидрокси-6-(2-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)метил)фенил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.004 г), получили в виде бесцветного масла по аналогии с примером 80 из 1-(2-(2-бромбензилокси)этил)-4-метилпиперазина с использованием диоксана вместо диметилформамида на первой стадии. MS:  $m/e=395.1$

$[M+H]^+$ .

Пример 241

6-(2-((2-(диметиламино)этокси)метил)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.015 г), получили в виде бесцветного масла по аналогии с примером 80 из 2-(2-бромбензилокси)-N,N-диметилэтанамин с использованием диоксана вместо диметилформамида на первой стадии. MS:  $m/e=340.1$

$[M+H]^+$ .

Пример 242

8-гидрокси-6-(2-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)фенил)хиназолин-4(3H)-он

а) 6-(2-(3-Гидроксипропил)фенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.17 г), получили в виде светло-коричневого масла по аналогии с примером 80а из 3-(2-бромфенил)пропан-1-ола. MS:  $m/e=557.5$   $[M+H]^+$ .

б) 6-(2-(3-Бромпропил)фенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он

6-(2-(3-Гидроксипропил)фенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он (0.17 г, 296 мкмоль) и трифенилфосфин (0.16 г, 622 мкмоль) объединили дихлорметаном (2 мл) и добавили раствор пербромметана (0.21 г) в 2 мл дихлорметана при 0°C. Смеси дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Смесь сконцентрировали. Продукт очистили посредством хроматографии (силикагель, 0 до 20% этилацетат в дихлорметане) с получением соединения, указанного в заголовке (0.10 г), в виде светло-желтого вязкого масла. MS:  $m/e=619.5/621.5$   $[M+H]^+$ .

с) 8-гидрокси-6-(2-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)фенил)хиназолин-4(3Н)-он  
6-(2-(3-Бромпропил)фенил)-8-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-3-((2-  
(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3Н)-он (0.02 г, 32.3 мкмоль) и пирролидин  
(0.46 г, 6.45 ммоль) объединили и перемешивали при 50°C в течение 20 минут.

5 Реакционную смесь сконцентрировали. Трифторуксусную кислоту (1 мл) и дихлорметан (1 мл) добавили к остатку. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем сконцентрировали до масла.

Продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (Gemini Axia 5 мкм обратная фаза C18, 20 до 98% ацетонитрил / вода (0.1% муравьиная кислота) с получением  
10 соединения, указанного в заголовке (0.014 г), в виде светло-желтого масла. MS: m/e=350.3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 243

6-(2-(3-(диметиламино)пропил)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3Н)-он

15 Соединение, указанное в заголовке (0.01 г), получили в виде бесцветного масла по аналогии с примером 242с, используя диметиламин вместо пирролидина. MS: m/e=324.3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 244

6- бром-7-фтор-5-(4-фтор-фенил)-8-гидрокси-3Н-хиназолин-4-он

20 Соединение, указанное в заголовке (0.007 г), получили в виде светло-коричневого порошка по аналогии с примером 137 с из 6-бром-7-фтор-5-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4(3Н)-она (пример 123е). MS: m/e=351.1/353.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 245

7-хлор-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3Н)-он

25 а) 2-амино-5-бromo-4-хлор-3-метоксибензойной кислоты

Пероксид водорода в воде (1.01 г, 1.01 мл, 10.4 ммоль) в 1 н водном гидроксиде натрия (14.7 мл, 14.7 ммоль) добавили к 6-хлор-7-метоксииндолин-2,3-диону (1.00 г, 4.73 ммоль) при 0°C. Смеси дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1.5 ч. Смесь подкислили 1 н водной соляной кислотой и затем экстрагировали  
30 этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и затем сконцентрировали до масла. Бром (0.76 г, 243 мкл, 4.73 ммоль) добавили к остатку в уксусной кислоте (20 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре и затем сконцентрировали с получением соединения, указанного в заголовке (1.5 г) в виде коричневого осадка, который использовали без дополнительной очистки.  
35 MS: m/e=282.1/284.1 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 7-хлор-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3Н)-он

Раствор 2-амино-5-бromo-4-хлор-3-метоксибензойной кислоты (0.20 г) в формамиде (1 мл) перемешивали в течение ночи при 150°C и затем сконцентрировали до масла.

40 4-фторфенилбороновую кислоту (0.15 г, 1.04 ммоль), бис(дифенилфосфино)ферроценпалладий(II)дихлорид дихлорметановый комплекс (0.03 г, 51.8 мкмоль), карбонат калия (0.22 г, 1.55 ммоль), диоксан (10 мл) и воду (1 мл) добавили к остатку. Смесь нагрели до 100°C в течение 2 ч и затем сконцентрировали до масла.

Остаток суспендировали в дихлорметане (10 мл), и добавили 1М трехбромистый бор в дихлорметане (3.63 мл, 3.63 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи. Добавили метанол (5 мл), смесь сконцентрировали. Добавление метанола и концентрирование повторили три раза. Неочищенное вещество очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (Gemini Axia 5 мкм обратная фаза C18, 20 до 98% ацетонитрил / вода (0.1% муравьиная кислота) с получением соединения, указанного в заголовке (0.005 г) в виде

бесцветного осадка. MS:  $m/e=291.2$   $[M+H]^+$ .

Пример 246

6-бромо-7-хлор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

1,1'-Карбонилдимидазол (0.04 г, 0.235 ммоль) добавили в раствор 2-амино-5-бромо-4-хлор-3-метоксибензойной кислоты (0.04 г, 157 мкмоль) в ацетонитриле (5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавили аммоний в воде (25%, 10 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин и затем разделили между насыщенным водным бикарбонатом натрия (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали до масла. Остаток суспендировали в триэтилортоформате (1.78 г, 2 мл, 12.0 ммоль) и нагревали при 100°C в течение 4 ч. Смесь сконцентрировали до масла. 1M Трехбромистый бор в дихлорметане (2.65 г, 1 мл, 1.00 ммоль) добавили к остатку в дихлорметане (5 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Добавили метанол (15 мл) и смесь сконцентрировали до масла. Добавление метанола и концентрирование повторили два раза. Продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (Gemini Axia 5 мкм обратная фаза C18, 20 до 98% ацетонитрил / вода (0.1% муравьиная кислота)) с получением соединения, указанного в заголовке (0.006 г) в виде белого осадка. MS:  $m/e=272.8/276.6$   $[M-H]^-$ .

Пример 247

6-(3-(2-(диметиламино)этил)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.01 г), получили в виде светло-желтой пены по аналогии с примером 242 из 2-(3-бромфенил)этанола. MS:  $m/e=310.2$   $[M+H]^+$ .

Пример 248

8-гидрокси-6-(2-(4-(пирролидин-1-ил)бутил)фенил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.01 г), получили в виде светло-желтого масла по аналогии с примером 242 из 4-(2-бромфенил)бутан-1-ола. MS:  $m/e=364.3$   $[M+H]^+$ .

Пример 249

8-гидрокси-6-(2-(пропилсульфонил)фенил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (0.02 г), получили в виде белого осадка по аналогии с примером 80 из 1-бромо-2-(пропилсульфонил)бензола с использованием диоксана вместо диметилформаида на первой стадии. MS:  $m/e=345.2$   $[M+H]^+$ .

Пример 250

2-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидро-хиназолин-6-ил)-N,N-диметил-бензолсульфонамид

Соединение, указанное в заголовке (0.03 г), получили в виде светло-серого порошка по аналогии с примером 75 из 2-(N,N-диметилсульфамоил)фенилбороновой кислоты. MS:  $m/e=346.3$   $[M+H]^+$ .

Пример 251

8-гидрокси-6-[2-(пиперидин-1-сульфонил)-фенил]-3H-хиназолин-4-он

Соединение, указанное в заголовке (0.04 г), получили в виде светло-серого порошка по аналогии с примером 75 из 2-(пиперидин-1-илсульфонил)фенилбороновой кислоты. MS:  $m/e=384.3$   $[M+H]^+$ .

Пример 252

6-(4-фтор-фенил)-8-гидрокси-5-нитро-3H-хиназолин-4-он

Соединение, указанное в заголовке (0.006 г), получили в виде светло-желтого осадка по аналогии с примером 125 из 6-бромо-8-метокси-5-нитрохиназолин-4(3H)-она (пример 44a). MS:  $m/e=302.0$   $[M+H]^+$ .

## Пример 253

5-амино-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-она гидробромид

а) 6-бromo-8-метокси-5-нитро-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он

5 Суспензию 6-бromo-8-метокси-5-нитрохиназолин-4(3H)-она (1.42 г, 4.73 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) обработали гидридом натрия (0.28 г, 7.1 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 15 минут. Гомогенный раствор охладили в ванне со льдом и добавили 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (1.18 г, 1.26 мл, 7.1 ммоль). Перемешивание продолжили в течение 1 ч при 0°C, затем 1 ч при комнатной

10 температуре. Растворитель эвапорировали и остаток разделили между водой и этилацетатом. Органическую фазу адсорбировали на силикагеле. Продукт очистили посредством колоночной хроматографии (силикагель, 0 до 98% метанол в дихлорметане) с получением соединения, указанного в заголовке (1.45 г), в виде белого осадка. MS: m/e=430.1 [M+H]<sup>+</sup>.

15 б) 6-(4-фторфенил)-8-метокси-5-нитро-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он

Соединение, указанное в заголовке (1.09 г), получили в виде светло-коричневой пены по аналогии с примером 125а из 6-бromo-8-метокси-5-нитро-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она. MS: m/e=446.1 [M+H]<sup>+</sup>.

20

с) 5-амино-6-(4-фторфенил)-8-метокси-3-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-3H-хиназолин-4-он

Суспензию 6-(4-фторфенил)-8-метокси-5-нитро-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (0.30 г, 673 мкмоль) и никеля Ранея (50% в воде, 0.2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После фильтрации остаток адсорбировали на силикагеле. Продукт очистили посредством колоночной хроматографии (силикагель, 0 до 100% этилацетат / гептан) с получением соединения, указанного в заголовке (0.05 г) в виде желтого масла. MS: m/e=416.1 [M+H]<sup>+</sup>.

25

д) 5-амино-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-она гидробромид

30 5-амино-6-(4-фторфенил)-8-метокси-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-он (0.03 г, 67.4 мкмоль) в бромистоводородной кислоте 48% в воде (10 мл) нагревали при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Смесь сконцентрировали, преципитат промыли диэтиловым эфиром и высушили в глубоком вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (0.02 г), в виде белого осадка.

35 MS: m/e=270.3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 254

N-(6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид

5-амино-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-она гидробромид (0.03 г, 85.2 мкмоль) объединили с диметилформамидом (4 мл) с получением коричневого раствора. Добавили основание Хунига (0.11 г, 149 мкл, 852 мкмоль) с получением темно-зеленого раствора. Бензоилхлорид (0.02 г, 153 мкмоль) добавили и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (Gemini Axia 5 мкм обратная фаза C18, 20 до 98% ацетонитрил / вода (0.1% муравьиная кислота)) с получением соединения, указанного в заголовке

45 (0.009 г) в виде желтого осадка. MS: m/e=376.1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 255

5-хлор-8-гидрокси-6-(2-гидроксиметил-фенил)-3H-хиназолин-4-он

Соединение, указанное в заголовке (0.03 г), получили в виде белого осадка по

аналогии с примером 75 из 2-(гидроксиметил)фенилбороновой кислотой и 6-бromo-5-хлор-8-((2-метоксиэтокси)метокси)-3-((2-метоксиэтокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (пример 119a). MS: m/e=303.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 256

5 8-гидрокси-6-(2-((2-(1-метилпиперидин-4-ил)этокси)метил)фенил)хиназолин-4(3H)-он

а) трет-Бутил 4-(2-(2-бромбензилокси)этил)пиперидин-1-карбоксилат

1M Натрия бис(триметилсилил)амид в тетрагидрофуране (7.85 мл, 7.85 ммоль) и 1-бromo-2-(бромметил)бензол (1.42 г, 5.67 ммоль) добавили к трет-бутил 4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилату (1.0 г, 4.36 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл), поддерживая температуру реакции ниже 15°C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Добавили воду (50 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном.

15 Органический слой высушили и сконцентрировали с получением соединения, указанного в заголовке (1.8 г) в виде светло-желтого масла. MS: m/e=398.4 [M+H]<sup>+</sup>.

б) 4-(2-(2-Бромбензилокси)этил)пиперидин

бн соляную кислоту в этаноле (40 мл) добавили к трет-бутил 4-(2-(2-бромбензилокси)этил)пиперидин-1-карбоксилату (1.8 г, 4.52 ммоль). После того, как выделение CO<sub>2</sub> остановилось, смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. 20 Добавили воду и смесь подщелачили добавлением насыщенного водного карбоната натрия. Смесь экстрагировали дихлорметаном, органический слой высушили и сконцентрировали с получением соединения, указанного в заголовке (1.8 г) в виде светло-желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. MS: m/e=300.1 [M+H]<sup>+</sup>.

25 в) 4-(2-(2-Бромбензилокси)этил)-1-метилпиперидин

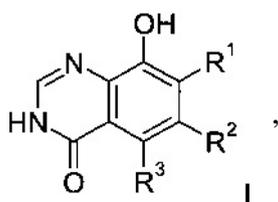
Формальдегид (2.2 г, 2.02 мл, 27.2 ммоль) добавили к 4-(2-(2-бромбензилокси)этил)пиперидину (1.8 г, 6.04 ммоль) в метаноле (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавили натрия триацетоксиборогидрид (3.3 г, 15.1 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Метанол 30 частично эвапорировали, добавили воду (30 мл) и раствор подщелачили посредством добавления насыщенного водного карбоната натрия. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои высушили и сконцентрировали до масла. Продукт очистили посредством колоночной хроматографии (силикагель, 0 до 30% метанол/этилацетат) с получением соединения, указанного в заголовке (1.3 г), в 35 виде светло-желтого масла. MS: m/e=312.1 [M+H]<sup>+</sup>.

д) 8-гидрокси-6-(2-((2-(1-метилпиперидин-4-ил)этокси)метил)фенил)хиназолин-4(3H)-он

40 Соединение, указанное в заголовке (0.01 г), получили в виде бесцветного масла по аналогии с примером 80 из 4-(2-(2-бромбензилокси)этил)-1-метилпиперидина с использованием диоксана вместо диметилформамида на первой стадии. MS: m/e=394.3 [M+H]<sup>+</sup>.

(57) Формула изобретения

45 1. Соединение формулы



где  $R^1$  представляет собой водород, метил, Br, F или Cl;

$R^2$  представляет собой водород, низший алкил, Br, I,  $C_{3-6}$ -циклоалкил,  $C(O)O$ -низший алкил,  $C(O)NH$ -низший алкил, замещенный галогеном,  $C(O)$ (морфолин), или

представляет собой

3,4-дигидронафтален-2-ил, возможно замещенный низшим алкилом,

1,2,3,4-тетрагидронафтален-2-ил,

2,3-дигидробензофуран-6-ил,

1-метил-2,3-дигидро-1H-индолин-5-ил,

1-метилиндолин-5-ил,

тетрагидропиран-4-ил,

3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил,

2-изопропил-1,2,3-тетрагидроизохинолин-5-ил,

2,3-дигидродиметил[1,4]диоксин-6-ил,

бензо-[1,3]-диоксол-5-ил,

1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил, возможно замещенный низшим алкилом,

циклогексенил,

морфолинил, 4-метилпиперазинил,

нафтален-1-ил, нафтален-2-ил,

или представляет собой  $(CHR)_n$ -фенил, возможно замещенный от одного до пяти

заместителей  $R^4$ ,

где  $R^4$  представляет собой F, Cl, CN,  $CH_2-CN$ , низший алкил, гидроксильный, низший алкил,

замещенный гидроксильный, низший алкокси,  $(CH_2)_{1,2}$ -низший алкокси, S-низший алкил,

$(CH_2)_{1,2}$ -S-низший алкил,

$-(CH_2)_{1,2}-S(O)_2$ -низший алкил,  $-S(O)_2$ -низший алкил,  $-S(O)_2$ -ди-низший алкиламино,

$-S(O)_2$ -пиперидинил, низший алкил, замещенный галогеном,  $-N=N$ -фенил, ди-низший

алкиламино,  $(CH_2)_{1,2}$ -ди-низший алкиламино,  $(CH_2)_2-NH$ -низший алкил,  $NHC(O)$ -низший

алкил, низший алкокси, замещенный галогеном,  $CH(CH_3)C(O)O$ -низший алкил, O-

фенил, O-бензил, фенил, возможно замещенный  $CF_3$ ,  $SF_5$ , бензил,  $C(O)$ -низший алкил,

$C(O)$ -фенил,  $C(O)$ -морфолинил,  $C(O)$ -4-метилпиперазинил,  $C(O)$ -ди-оксотиморфолинил,

$C(O)$ -пиперидинил, возможно замещенный F,  $C(O)-NH-(CH_2)_2$ -морфолинил,  $C(O)-NR-$

$(CH_2)_2-NR_2$ ,  $C(O)-N$ -ди-низший алкил,  $CH_2-O-(CH_2)_2$ -4-метилпиперазинил,  $CH_2-O-(CH_2)_2$

-ди-алкиламино,  $CH_2-O-(CH_2)_2$ -пирролидинил,  $CH_2-O-(CH_2)_2$ -морфолинил,  $CH_2-O-$

$(CH_2)_2$ -пиперидинил, возможно замещенный низшим алкилом, замещенным галогеном

или низшим алкилом,  $(CH_2)_{3,4}$ -пирролидинил,  $(CH_2)_{2,3}$ -ди-низший алкиламино,

морфолинил,  $CH_2$ -морфолинил,  $CH_2$ -пиперазин, замещенный низшим алкилом,  $-S(O)_2$

-пиперазин, замещенный низшим алкилом,  $CH_2-O-C(O)$ -пиперазин, замещенный низшим

алкилом, пирозолил или

$(\text{CH}_2)_{1,2}$ -низший алкокси;

R представляет собой водород, низший алкил или гидроксил;

n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

или  $\text{R}^2$  представляет собой

C(O)-фенил, возможно замещенный низшим алкилом;

или представляет собой -O-фенил, возможно замещенный F;

или представляет собой  $\text{CH}=\text{CH}$ -фенил, возможно замещенный низшим алкилом;

или представляет собой  $\text{C}\equiv\text{C}$ -фенил;

или  $\text{R}^2$  представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиразолила, тиазолила, пиридирила, пиримидинила, имидазолила, изоксазолила, изотиазолила, тиофенила, 1-тиа-3,4-диазолила, имидазо[1,2-а]пиридирила, индазолила, хинолинила или изохинолинила, и указанные группы возможно замещены  $\text{R}^5$ ,

где  $\text{R}^5$  представляет собой галоген, низший алкил, низший алкокси, низший алкил, замещенный галогеном, низший алкокси, замещенный галогеном, гидроксил,  $(\text{CH}_2)_{1,2}$ -низший алкокси,  $\text{CH}_2$ -ди-низший алкиламино, ди-низший алкиламино, морфолинил, пиперазинил, пирролидин-1-ил, C(O)-пиперидинил,

C(O)-4-метилпиперазинил, фенил, возможно замещенный галогеном, пиридинил, S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)O-низший алкил, NHC(O)-низший алкил,

или представляет собой C(O)-гетероарил, выбранный из пиридирила и тиофенила, где гетероарильные группы возможно замещены низшим алкилом,

n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

$\text{R}^3$  представляет собой водород, метил, Br, F, Cl, CF<sub>3</sub>, нитро, amino, циано, NHC(O)-фенил, или представляет собой 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, или представляет собой пиридинил, возможно замещенный метилом или морфолинилом, или представляет собой фенил, возможно замещенный метилом, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, F или C(O)N(ди-низший алкил);

при условии, что  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^3$  одновременно не являются хлором и  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  одновременно не являются водородом, и его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение формулы I по п. 1, где  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^3$  представляют собой водород и  $\text{R}^2$  представляет собой  $(\text{CHR})_n$ -фенил, возможно замещенный от одного до пяти

заместителей  $\text{R}^4$ , или представляет собой C(O)-фенил, возможно замещенный низшим алкилом, или представляет собой -O-фенил, возможно замещенный F, или представляет собой  $\text{CH}=\text{CH}$ -фенил, возможно замещенный низшим алкилом, или представляет собой  $\text{C}\equiv\text{C}$ -фенил.

3. Соединение формулы I по п. 1, которое представляет собой

6-бензил-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

6-(2-фторбензил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-(3-метилбензил)хиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-(2-метоксибензил)хиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-(3-метоксибензил)хиназолин-4(3H)-он

8-гидрокси-6-фенетилхиназолин-4(3H)-он

(E)-8-гидрокси-6-стирилхиназолин-4(3H)-он

(E)-8-гидрокси-6-(4-метилстирил)хиназолин-4(3H)-он

- 8-гидрокси-6-изобутилхиназолин-4(3H)-он  
8-гидрокси-6-(фенилэтинил)хиназолин-4(3H)-он  
8-гидрокси-6-(3-изопропоксифенил)хиназолин-4(3H)-он  
8-гидрокси-6-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
5 4-хлор-3-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)бензонитрил  
8-гидрокси-6-(3,4,5-трифторфенил)хиназолин-4(3H)-он  
(E)-6-(5-(диметиламино)-2-(фенилдиазенил)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
8-гидрокси-6-(4-метил-4'-(трифторметил)бифенил-2-ил)хиназолин-4(3H)-он  
8-гидрокси-6-(2,3,4-трифторфенил)-3H-хиназолин-4-он  
10 (рац.) метил 2-(2-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)бифенил-4-ил)  
пропаноат  
8-гидрокси-6-(перфторфенил)хиназолин-4(3H)-он  
6-(5-трет-бутил-2-метоксифенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
8-гидрокси-6-(2-метокси-5-метилфенил)хиназолин-4(3H)-он  
15 6-(2,5-дихлорфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
8-гидрокси-6-(3-(морфолинометил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
6-(2-хлор-5-метансульфонилфенил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он  
8-гидрокси-6-(гидрокси(p-толил)метил)хиназолин-4(3H)-он  
8-гидрокси-6-(4-метилбензоил)хиназолин-4(3H)-он  
20 8-гидрокси-6-(гидрокси(фенил)метил)хиназолин-4(3H)-он  
6-бензоил-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он  
8-гидрокси-6-(3-(метоксиметил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
6-(2-бензилфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
6-(2-бензоилфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
25 6-(4-пентафторсульфанилфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
N-(2-(диизопропиламино)этил)-4-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-N-  
изопротил-3-(метоксиметил)бензамид 2,2,2-трифторацетат  
8-гидрокси-6-(4-((4-йодопропилпиперазин-1-ил)метил)-2-(метоксиметил)фенил)  
хиназолин-4(3H)-он тетракис(2,2,2-трифторацетат)  
30 4-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-3-(метоксиметил)бензил  
4-йодопропилпиперазин-1-карбоксилата бис(2,2,2-трифторацетат)  
8-гидрокси-6-[3-(4-метилпиперазин-1-сульфонил)-фенил]-3H-хиназолин-4-он;  
соединение с трифторуксусной кислотой  
6-(2-ацетилфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
35 8-гидрокси-6-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
8-гидрокси-6-(2-(метилсульфанилметилфенил)-3H-хиназолин-4-он 2,2,2-трифторацетат  
8-гидрокси-6-(2-(метилсульфонилметил)фенил)хиназолин-4(3H)-он 2,2,2-  
трифторацетат  
8-гидрокси-6-(2-(2-(метилсульфонил)этил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
40 2,2,2-трифторацетат  
8-гидрокси-6-(2-((2-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)этокси)метил)фенил)  
хиназолин-4(3H)-он 2,2,2-трифторацетат  
8-гидрокси-6-(2-((2-(4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил)этокси)метил)фенил)  
хиназолин-4(3H)-он 2,2,2-трифторацетат  
45 6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
6-(4-фтор-2-метилфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
8-гидрокси-6-фенилхиназолин-4(3H)-он  
8-гидрокси-6-(4-гидроксифенил)хиназолин-4(3H)-он

- 8-гидрокси-6-р-толилхиназолин-4(3H)-он  
 6-(4-хлорфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 6-(2-хлорфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 6-(2,4-дифторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 5 8-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-3H-хиназолин-4-он  
 8-гидрокси-6-(4-пиразол-1-ил-фенил)-3H-хиназолин-4-он  
 8-гидрокси-6-(4-морфолин-4-ил-фенил)-3H-хиназолин-4-он  
 8-гидрокси-6-(2-трифторметоксифенил)-3H-хиназолин-4-он  
 8-гидрокси-6-(3-морфолинофенил)хиназолин-4(3H)-он  
 10 6-(4-диметиламинофенил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он  
 6-(3-диметиламинофенил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он  
 6-(3-хлорфенил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он  
 6-(2-((диметиламино)метил)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(3-(метилсульфонил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 15 6-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 N-(2-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)фенил)ацетамид  
 8-гидрокси-6-(2-метоксифенил)хиназолин-4(3H)-он  
 4-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-N-(2-морфолиноэтил)бензамид  
 N-(2-(диметиламино)этил)-4-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)бензамид  
 20 8-гидрокси-6-(3-(морфолин-4-карбонил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(4-фторфенокси)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-[3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-фенил]-3H-хиназолин-4-он  
 6-[3-(1,1-диоксо-1λ<sup>6</sup>-тиоморфолин-4-карбонил)-фенил]-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-  
 он  
 25 8-гидрокси-6-[2-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-фенил]-3H-хиназолин-4-он  
 6-[2-(1,1-диоксо-1λ<sup>6</sup>-тиоморфолин-4-карбонил)-фенил]-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-  
 он  
 6-[3-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-фенил]-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он  
 30 6-[4-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-фенил]-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он  
 2-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)бензонитрил  
 2-(2-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)фенил)ацетонитрил  
 6-(2-(диметиламино)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-о-толилхиназолин-4(3H)-он  
 35 6-(2-этокси-4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(2-(метилсульфонил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(5-фтор-2-метилфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 6-(бифенил-2-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 6-(4-хлор-2-этоксифенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 40 6-(2-этилфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 6-(2-((диизопропиламино)метил)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(2-(метоксиметил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(2-(трифторметил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(2-феноксифенил)хиназолин-4(3H)-он  
 45 8-гидрокси-6-(2-(метилтио)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(2-морфолинофенил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(2-этоксифенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 2-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-N,N-диизопропилбензамид  
 6-(2-(бензилокси)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он

- 6-(2-бутоксифенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 6-(3-диметиламинометилфенил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он  
 8-гидрокси-6-[2-метоксиметил-4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-фенил]-3H-  
 хиназолин-4-он;  
 5 8-гидрокси-6-(2-(2-(метиламино)этил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-[2-метоксиметил-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-фенил]-3H-  
 хиназолин-4-он;  
 6-(2-(2-(диметиламино)этил)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-[2-метоксиметил-3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-фенил]-3H-  
 10 хиназолин-4-он  
 8-гидрокси-6-[2-(2-морфолин-4-ил-этоксиметил)-фенил]-3H-хиназолин-4-он  
 8-гидрокси-6-[2-(2-морфолин-4-ил-этоксиметил)-фенил]-3H-хиназолин-4-он;  
 8-гидрокси-6-(2-((2-(пирролидин-1-ил)этокси)метил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-[2-(2-пирролидин-1-ил-этоксиметил)-фенил]-3H-хиназолин-4-он;  
 15 8-гидрокси-6-(2-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)метил)фенил)хиназолин-4(3H)-  
 он  
 6-(2-((2-(диметиламино)этокси)метил)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(2-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(2-(3-(диметиламино)пропил)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 20 6-(3-(2-(диметиламино)этил)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(2-(4-(пирролидин-1-ил)бутил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(2-(пропилсульфонил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 2-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-N,N-диметилбензолсульфонамид  
 8-гидрокси-6-[2-(пиперидин-1-сульфонил)-фенил]-3H-хиназолин-4-он или  
 25 8-гидрокси-6-(2-((2-(1-метилпиперидин-4-ил)этокси)метил)фенил)хиназолин-4(3H)-  
 он.
4. Соединение формулы I по п. 1, где R<sup>2</sup> представляет собой водород, низший алкил,  
 Br, I, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил, C(O)O-низший алкил, C(O)NH-низший алкил, замещенный  
 30 галогеном, или представляет собой 3,4-дигидронафтаден-2-ил, возможно замещенный  
 низшим алкилом, 1,2,3,4-тетрагидронафтаден-2-ил, 2,3-дигидробензофуран-6-ил, 1-  
 метил-2,3-дигидро-1H-индолин-5-ил, 1-метилиндолин-5-ил, тетрагидропиран-4-ил, 3,6-  
 дигидро-2H-пиран-4-ил, 2-изопропил-1,2,3-тетрагидроизохинолин-5-ил, 2,3-  
 дигидродиметил[1,4]диоксин-6-ил, бензо-[1,3]-диоксол-5-ил, 1,2,3,4-  
 35 тетрагидроизохинолин-7-ил, возможно замещенный низшим алкилом, циклогексенил,  
 морфолинил, 4-метилпиперазинил, нафтаден-1-ил или нафтаден-2-ил.
5. Соединение формулы I по п. 1, которое представляет собой  
 5-бromo-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 метил 8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-карбоксилат  
 40 8-гидрокси-6-(морфолин-4-карбонил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-4-оксо-N-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-3,4-дигидрохиназолин-6-  
 карбоксамида  
 8-гидрокси-4-оксо-N-(2,2,2-трифторэтил)-3,4-дигидрохиназолин-6-карбоксамида  
 этил 8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-карбоксилат  
 45 6-(3,4-дигидронафтаден-2-ил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он  
 (рац.) 8-гидрокси-6-(1,2,3,4-тетрагидронафтаден-2-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-этил-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он 2,2,2-трифторацетат  
 8-гидрокси-6-изопропилхиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-изобутилхиназолин-4(3H)-он

- 6-циклопентил-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 6-(5,8-диметил-3,4-дигидронафтален-2-ил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он  
 6-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(1-метилиндолин-5-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 5 6-бromo-8-гидрокси-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-бromo-8-гидрокси-5-нитро-3H-хиназолин-4-он  
 8-гидрокси-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)хиназолин-4(3H)-он 2,2,2-трифторацетат  
 6-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 10 6-бromo-8-гидрокси-5-(2-метилпиридин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(2-изопропил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 2,2,2-трифторацетат  
 6-бromo-5-хлор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 7-фтор-5-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 15 6-бromo-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 6-бromo-8-гидрокси-7-метилхиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-йод-3H-хиназолин-4-он  
 6-хлор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-5-метилхиназолин-4(3H)-он  
 20 5-хлор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 5-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(нафтален-2-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(нафтален-1-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 25 8-гидрокси-6-(3-(морфолин-4-карбонил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 6-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 6-циклогексенил-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-морфолинохиназолин-4(3H)-он  
 30 8-гидрокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3H-хиназолин-4-он  
 6-бromo-5-фтор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 5-фтор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 6-бromo-7-фтор-5-(4-фторфенил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он или  
 6-бromo-7-хлор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он.  
 35 6. Соединение формулы I по п. 1, где R<sup>1</sup> и R<sup>3</sup> представляют собой водород и R<sup>2</sup>  
 представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиразолила,  
 тиазолила, пиридинила, пиримидинила, имидазолила, изоксазолила, изотиазолила,  
 тиофенила, 1-тиа-3,4-диазолила, имидазо[1,2-а]пиридинила, индазолила, хинолинила  
 40 или изохинолинила, и указанные группы возможно замещены R<sup>5</sup>, или представляет  
 собой C(O)-гетероарил, выбранный из пиридинила и тиофенила, где гетероарильные  
 группы возможно замещены низшим алкилом.  
 7. Соединение формулы I по п. 1, которое представляет собой  
 8-гидрокси-6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-5-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 45 8-гидрокси-6-(4-(метоксиметил)-2-метилтиазол-5-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(6-морфолинопиридин-2-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(6-пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)хиназолин-4(3H)-он

- 8-гидрокси-6-(5-метилтиазол-2-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-никотиноилхиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 5 8-гидрокси-6-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 4-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-N,N-диметил-1H-имидазол-1-сульфонамид  
 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 10 этил 2-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-4-метил-1H-имидазол-5-карбоксилата  
 метил 5-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-4-метилтиофен 2-карбоксилата  
 8-гидрокси-6-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 15 8-гидрокси-6-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 метил 2-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)тиазол-4-карбоксилата  
 8-гидрокси-6-(2-метилтиазол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 20 метил 4-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата  
 8-гидрокси-6-(5-(пиридин-2-ил)тиофен-2-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(тиазол-5-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(тиазол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 25 8-гидрокси-6-(изотиазол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-изоникотиноилхиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(5-метилтиофен-2-карбонил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(1,5-диметил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(1-метил-1H-индазол-5-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 30 8-гидрокси-6-(3-метил-5-(пиперидин-1-карбонил)тиофен-2-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-[3-метил-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-тиофен-2-ил]-3H-хиназолин-4-он  
 N-(5-(8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-6-(метоксиметил)пиридин-2-ил)пиваламид  
 35 8-гидрокси-6-(2-(метоксиметил)пиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он бис(2,2,2-трифторацетат)  
 8-гидрокси-6-(2-метилпиридин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(2-метилпиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(6-бромопиридин-3-ил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он  
 40 6-(2,5-диметил-2H-пиразол-3-ил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он  
 6-[1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он  
 8-гидрокси-6-(пиримидин-5-ил)хиназолин-4(3H)-он 2,2,2-трифторацетат  
 8-гидрокси-6-(2-метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-ил)-3H-хиназолин-4-он  
 6-(2-((диметиламино)метил)фенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 45 8-гидрокси-6-(1-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(2-метоксипиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(6-метоксипиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он

- 8-гидрокси-6-(4-метилтиофен-3-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(2,5-диметилтиофен-3-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(6-метилпиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(хинолин-8-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 5 8-гидрокси-6-(изохинолин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(2-гидроксипиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 10 8-гидрокси-6-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(6-(диметиламино)пиридин-2-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(2-(пиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(1,4-диметил-1H-имидазол-2-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 15 6-(2,6-диметилпиридин-3-ил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он  
 8-гидрокси-6-(4-метил-2-фенилтиазол-5-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(5-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 20 8-гидрокси-6-(2-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-6-(3-метилпиридин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он или  
 8-гидрокси-6-(1-метил-3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-5-ил)хиназолин-  
 4(3H)-он.
8. Соединение формулы I по п. 1, где R<sup>1</sup> представляет собой метил, Br, F или Cl.  
 25 9. Соединение формулы I по п. 1, которое представляет собой  
 5,7-дибром-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 5,7-дифтор-8-гидрокси-6-фенилхиназолин-4(3H)-он  
 7-бromo-6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-р-толилхиназолин-4(3H)-он  
 6-бromo-8-гидрокси-7-метилхиназолин-4(3H)-он  
 30 7-фтор-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 7-хлор-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он или  
 6-бromo-7-хлор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он.
10. Соединение формулы I по п. 1, где R<sup>3</sup> представляет собой метил, Br, F, Cl, CF<sub>3</sub>,  
 35 нитро, amino, циано, NHC(O)-фенил, или представляет собой 1-метил-1,2,3,6-  
 тетрагидропиридинил, или представляет собой пиридинил, возможно замещенный  
 метилом или морфолинилом, или представляет собой фенил, возможно замещенный  
 метилом, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, F или C(O)N-ди-низший алкил.
11. Соединение формулы I по п. 1, которое представляет собой  
 40 5-бromo-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 5,7-дибром-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 5,7-дифтор-8-гидрокси-6-фенилхиназолин-4(3H)-он  
 6-бromo-8-гидрокси-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он  
 45 6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-бromo-8-гидрокси-5-нитро-3H-хиназолин-4-он  
 6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-фенилхиназолин-4(3H)-он  
 6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-р-толилхиназолин-4(3H)-он и 7-бromo-6-(4-фторфенил)

- 8-гидрокси-5-р-толилхиназолин-4(3H)-он  
 6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-(3-(метилсульфонил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-(3-(трифторметил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-карбонитрил  
 5 N,N-диэтил-4-(6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)  
 бензамид  
 6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-(пиридин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-(4-(метилсульфонил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-(2-метилпиридин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 10 6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-(2-морфолинопиридин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)хиназолин-  
 4(3H)-он  
 4-[6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил]-бензонитрил  
 5-хлор-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 15 5,6-бис(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 6-бromo-8-гидрокси-5-(2-метилпиридин-4-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-бromo-5-хлор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 5-хлор-8-гидрокси-6-(2-(метилсульфонилметил)фенил)хиназолин-4(3H)-он  
 5-хлор-8-гидрокси-6-(2-((2-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)этокси)метил)фенил)  
 20 хиназолин-4(3H)-он 2,2,2-трифторацетат  
 5-бromo-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 7-фтор-5,6-бис(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 7-фтор-5-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 8-гидрокси-5-метилхиназолин-4(3H)-он  
 25 5-хлор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 5-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 5-фтор-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 6-бromo-5-фтор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 5-фтор-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 30 5-фтор-8-гидрокси-6-(2-метилпиридин-3-ил)хиназолин-4(3H)-он  
 6-бromo-7-фтор-5-(4-фторфенил)-8-гидрокси-3H-хиназолин-4-он  
 6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-нитро-3H-хиназолин-4-он  
 5-амино-6-(4-фторфенил)-8-гидроксихиназолин-4(3H)-он  
 N-(6-(4-фторфенил)-8-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид или  
 35 5-хлор-8-гидрокси-6-(2-гидроксиметилфенил)-3H-хиназолин-4-он.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-11 и фармацевтически приемлемый носитель и/или адьювант.

13. Фармацевтическая композиция по п. 12 для применения при лечении болезни Паркинсона, депрессии, когнитивного нарушения и двигательных симптомов, резистентной депрессии, когнитивного нарушения, настроения и негативных симптомов шизофрении.

14. Соединения по любому из пп. 1-11 для применения в качестве терапевтически активных веществ.

15. Соединения по любому из пп. 1-13 для применения в качестве терапевтически активных веществ для лечения болезни Паркинсона, депрессии, когнитивного нарушения и двигательных симптомов, резистентной депрессии, когнитивного нарушения, настроения и негативных симптомов шизофрении.

16. Применение соединения по любому из пп. 1-11 для получения лекарственного

средства для терапевтического и/или профилактического лечения болезни Паркинсона, депрессии, когнитивного нарушения и двигательных симптомов, резистентной депрессии, когнитивного нарушения, настроения и негативных симптомов шизофрении.

5

10

15

20

25

30

35

40

45