



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010131833/04, 24.06.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.06.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
26.06.2008 US 61/075,952

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2012 Бюл. № 22

(45) Опубликовано: 20.06.2014 Бюл. № 17

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU2268257 C2, 20.01.2006. D.J.
CONNOLLY ET AL., "Synthesis of
quinazolinones and quinazolines", Tetrahedron,
61, 2005, pp.10153-10202. US5098903 A,
24.03.1992. WO2006012577 A2, 02.02.2006.
US20060205767 A1, 14.09.2006(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 26.01.2011(86) Заявка РСТ:
US 2009/048457 (24.06.2009)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/158404 (30.12.2009)

Адрес для переписки:

190000, Санкт-Петербург, ул. Малая Морская,
15, офис 5, ВОХ 1125, ООО "ПАТЕНТИКА",
М.И.Ниловой

(72) Автор(ы):

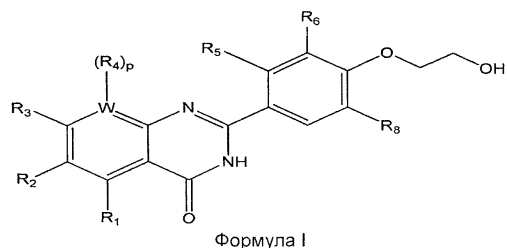
ХАНСЕН Хенрик С. (СА),
ЧОПАД Шубхам П. (US),
СИТИНЕНИ Джанакирам Р. (US),
ШОРТ Роберт П. (US),
ЙЯННИКОУРОС Джордж П. (US)

(73) Патентообладатель(и):

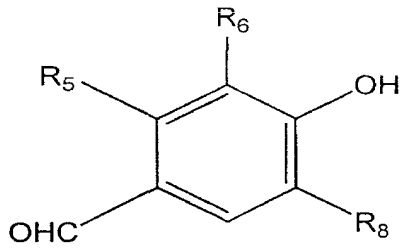
РЕСВЕРЛОДЖИКС КОРП. (СА)

(54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНОНА

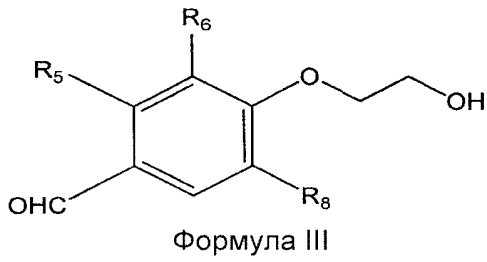
(57) Реферат:

Изобретение относится к улучшенному
способу получения производных хиназолинов
структурной формулы I:где значения радикалов R₁-R₆, R₈, W, P приведены
в формуле изобретения. Способ включает

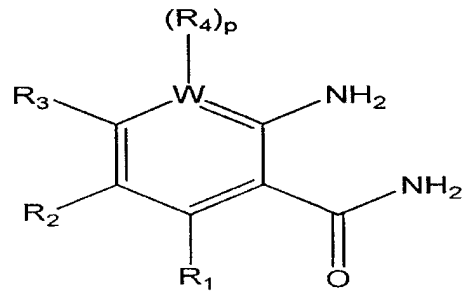
взаимодействие альдегида формулы II:



этиленкарбонатом с образованием соединения формулы III:



взаимодействие соединения формулы III с соединением формулы IV:



Формула IV

с образованием соединения формулы I. Изобретение также относится к способам получения производных соединения формулы I структурных формул VI и VIII. Указанные способы позволяют получать продукты с пониженным содержанием примесей и повышенным выходом. 4 н. и 19 з.п. ф-лы, 7 пр.

с

и

RU 2520098 C2

RU 2520098 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 239/91 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2010131833/04, 24.06.2009

(24) Effective date for property rights:
24.06.2009

Priority:

(30) Convention priority:
26.06.2008 US 61/075,952

(43) Application published: 10.08.2012 Bull. № 22

(45) Date of publication: 20.06.2014 Bull. № 17

(85) Commencement of national phase: 26.01.2011

(86) PCT application:
US 2009/048457 (24.06.2009)

(87) PCT publication:
WO 2009/158404 (30.12.2009)

Mail address:

190000, Sankt-Peterburg, ul. Malaja Morskaja, 15,
ofis 5, VOKh 1125, OOO "PATENTIKA",
M.I.Nilovoj

(72) Inventor(s):

KhANSEN Khenrik S. (CA),
ChOPAD Shubkham P. (US),
SITINENI Dzhanakiram R. (US),
ShORT Robert P. (US),
JJaNNIKOUROS Dzhordzh P. (US)

(73) Proprietor(s):

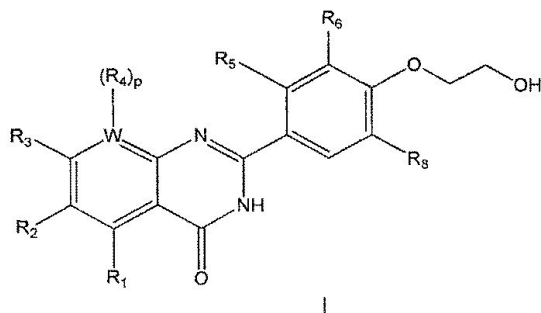
RESVERLODZhIKS KORP. (CA)

(54) **METHOD OF PRODUCING QUINAZOLINONE DERIVATIVES**

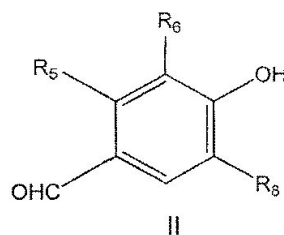
(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

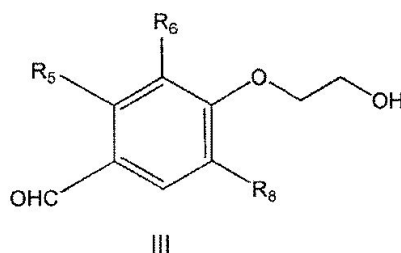
SUBSTANCE: invention relates to an improved method of producing quinazoline derivatives of structural formula I:



where values of radicals R_1 - R_6 , R_8 , W, P are given in the claim. The method involves reacting an aldehyde of formula II:

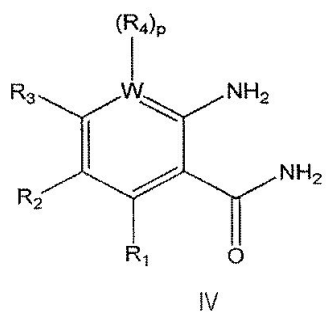


with ethylene carbonate to form a compound of formula III:



and reacting a compound of formula III with a

compound of formula IV:



to form a compound of formula I. The invention also relates to methods of producing derivatives of the compound of formula I of structural formulae VI and VIII.

EFFECT: said methods enable to obtain products with low content of impurities and high output.

23 cl, 7 ex

R U 2 5 2 0 0 9 8 C 2

R U 2 5 2 0 0 9 8 C 2

[001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США №61/075952, поданной 26 июня 2008 года, содержание которой включено в настоящее описание во всей полноте посредством ссылки.

[002] Настоящее изобретение относится к способам получения производных хиназолинона, подходящих для регулирования экспрессии аполипопротеина А-1 (АпоА-1) и для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и связанных с ними болезненных состояний, таких как, например, атеросклероз.

[003] Эпидемиологические данные показывают наличие обратной зависимости между содержанием циркулирующего в крови холестерина, транспортируемого липопротеинами высокой плотности (ЛПВП-Х), и частотой клинических проявлений атеросклероза. Полагают, что рост содержания ЛПВП-Х в сыворотке крови на каждый 1 мг/дл вызывает уменьшение риска сердечно-сосудистых заболеваний на 2-3%; уменьшение содержания ЛПВП-Х на 1% уменьшает риск сердечно-сосудистых заболеваний на 2% (Gordon et al. (1997) Am. J. Med. 62, 707-714). Экспериментальные данные также подтверждают защитное действие ЛПВП-Х в отношении сердечно-сосудистых заболеваний. Например, у субъектов с низким содержанием ЛПВП-Х введение гемфиброзила приводило к 6% увеличению содержания ЛПВП-Х и соответствующему уменьшению на 22% риска ишемической болезни сердца (ИБС) (Rubins et al. (1999) N. Engl. J. Med. 341, 410-418). Исследования наследственных нарушений, связанных с низким содержанием ЛПВП-Х вследствие пониженной экспрессии АпоА-1, также показывают связь между повышенным риском заболевания ИБС и низким содержанием ЛПВП-Х.

[004] ЛПВП-Х проявляет свое антиатерогенное действие, по всей видимости, за счет своей роли посредника в обратном транспорте холестерина (ОТХ), в результате которого холестерин привлекается из периферических тканей и транспортируется в печень. Кроме того, ЛПВП-Х также обладает плеiotропными биологическими свойствами, которые вносят вклад в его антиатерогенное действие, в частности противовоспалительную, антиоксидантную и противотромботическую активность. ЛПВП-Х существует в двух основных формах, одна из которых содержит как аполипопротеин А-1 (АпоА-1), так и аполипопротеин А-2 (АпоА-2), а другая содержит АпоА-1 без АпоА-2 (Schultz et al. (1993) Nature 365, 762-764). Кардиозащитное действие ЛПВП-Х главным образом, но не исключительно, приписывают АпоА-1.

[005] Клинические и экспериментальные данные позволяют предположить, что выработка АпоА-1 является важным определяющим фактором содержания ЛПВП-Х в кровотоке. Например, люди с наследственной гиперальфа-липопротеинемией (увеличенным содержанием АпоА-1), по всей видимости, защищены от атеросклероза, тогда как люди с недостаточным содержанием АпоА-1 (гипоальфа-липопротеинемией) проявляют повышенную склонность к сердечно-сосудистым заболеваниям. Кроме того, различные экспериментальные воздействия, направленные на увеличение выработки АпоА-1, связывают с пониженной атерогенностью. Например, человеческий АпоА-1 проявляет защитное действие в моделях на трансгенных животных (Shah et al. (1998) Circulation 97, 780-785; Rubin et al. (1991) Nature 353, 265-267), а лечение с помощью АпоА-1_{Milano} предотвращает атеросклеротические поражения и приводит к уменьшению атеросклеротических бляшек у пациентов-людей (Nissen et al. (2003) JAMA 290, 2292-2300). Дополнительные направления исследований показывают, что АпоА-1 вносит вклад в улучшение обратного транспорта холестерина, уменьшение оксидативного стресса, увеличение активности параоксоназы, увеличение антикоагулянтной активности и усиление противовоспалительной активности (Andersson (1997) Curr. Opin. Lipidol. 8,

225-228). Соответственно, АпоА-I является перспективной мишенью для терапевтического воздействия.

[006] Доступные в настоящее время терапевтические агенты, увеличивающие концентрацию АпоА-I в плазме, например рекомбинантный АпоА-I или пептиды, имитирующие АпоА-I, обладают потенциальными недостатками в отношении, например, стабильности при хранении, доставки активного вещества и периода полувыведения из организма. Таким образом, небольшие молекулярные соединения, обеспечивающие повышающую регуляцию выработки эндогенного АпоА-I, такие как, например, положительные регуляторы экспрессии АпоА-I, могут быть перспективны в качестве новых терапевтических агентов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

[007] Способы согласно настоящему изобретению обеспечивают улучшенные процедуры получения положительных регуляторов экспрессии АпоА-I. В случае предложенных соединений Формул I, VI и VIII алкилирование исходного фенола этиленкарбонатом, по сравнению с алкилирующими агентами согласно известным способам, является более эффективным и, таким образом, менее дорогостоящим в масштабах производства. Методики проведения сочетания согласно настоящему изобретению, приводящие к получению хиназолинонов, обеспечивают пониженное содержание примесей и увеличенный выход конечных продуктов.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[008] Следует отметить, что используемые в данном описании и пунктах прилагаемой формулы изобретения формы единственного числа включают указанные объекты во множественном числе, если из контекста явным образом не следует иное. Так, например, ссылка на способ, содержащий «соединение», включает смесь двух или более соединений. Также следует отметить, что термин «или», как правило, используют в значении, включающем «и/или», если из контекста явным образом не следует иное. Если не указано иное, химические группы относятся к соответствующим незамещенным и замещенным формам.

[009] Термины «соединение Формулы I», «соединение Формулы VI» и «соединение Формулы VII» включают любые стереоизомеры, таутомеры и/или фармацевтически приемлемые соли, указанные в настоящем описании. Соединения Формулы I, Формулы VI и Формулы VIII также включают кристаллические и аморфные формы данных соединений, включая, например, полиморфные модификации, псевдополиморфные модификации, сольваты, гидраты, несольватированные полиморфные модификации (включая ангидриды), конформационные полиморфные модификации и аморфные формы соединений, а также их смеси. «Кристаллическая форма», «полиморфная модификация» и «новая форма» в настоящем описании могут быть использованы взаимозаменяемо и включают все кристаллические и аморфные формы соединения, включая, например, полиморфные модификации, псевдополиморфные модификации, сольваты, гидраты, несольватированные полиморфные модификации (включая ангидриды), конформационные полиморфные модификации и аморфные формы, а также их смеси, если не указана конкретная кристаллическая или аморфная форма. Соединения Формулы I, Формулы VI и Формулы VIII также включают фармацевтически приемлемые формы указанных соединений, включая хелаты, нековалентные комплексы, пролекарства и их смеси.

[010] Как отмечено выше, соединения Формулы I, Формулы VI и Формулы VIII также включают пролекарства. В некоторых вариантах реализации «пролекарства» согласно настоящему изобретению включают любые соединения, которые превращаются в соединения Формулы I, Формулы VI и/или Формулы VIII при введении пациенту,

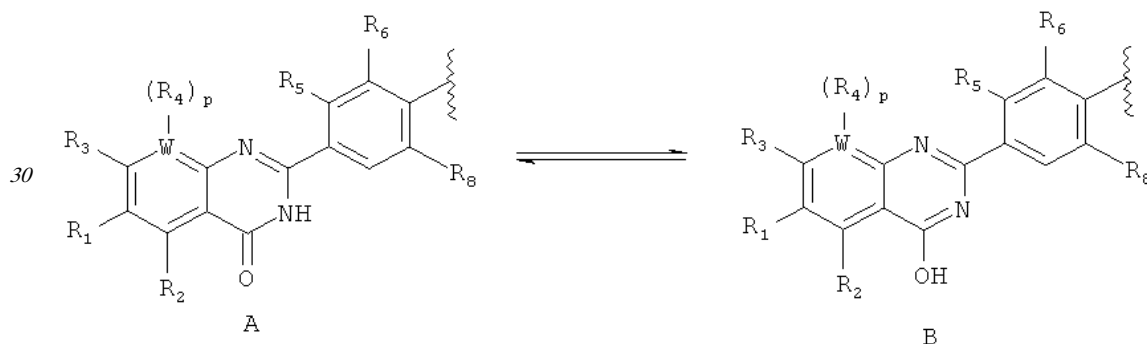
например, в ходе метаболического превращения пролекарства. Примеры пролекарств включают производные функциональных групп, таких как карбоксильные группы, в соединениях Формулы I, Формулы VI и/или Формулы VIII. Примеры пролекарств по карбоксильной группе включают, но не ограничиваются ими, эфиры карбоновых кислот, такие как алкиловые эфиры, гидроксиалкиловые эфиры, арилалкиловые эфиры и арилоксиалкиловые эфиры.

[011] «Сольват» образуется при взаимодействии растворителя и соединения. Термины «соединение Формулы I», «соединение Формулы VI» и «соединение Формулы VIII» включают сольваты соединений. Аналогичным образом, «соли» включают сольваты солей. Подходящие сольваты представляют собой фармацевтически приемлемые сольваты, такие как гидраты, включая моногидраты и гемигидраты.

[012] «Хелат» образуется при координации соединения с ионом металла в двух (или более) точках. Термин «соединение» включает хелаты соединений. Аналогичным образом, «соли» включают хелаты солей.

[013] «Нековалентный комплекс» образуется за счет взаимодействия соединения с другой молекулой, при котором между соединением и молекулой не образуется ковалентной связи. Например, комплексообразование может происходить за счет ван-дер-ваальсовых взаимодействий, водородных связей и электростатических взаимодействий (также называемых ионным связыванием). Подобные нековалентные комплексы включены в термин «соединение».

[014] Соединения, предложенные в настоящем изобретении, могут существовать в виде таутомеров, при этом настоящее изобретение включает обе таутомерные формы, даже если изображена лишь одна таутомерная структура. Например, представляется очевидным, что любое упоминание соединения А ниже включает таутомерную структуру В, и наоборот, а также их смесь.

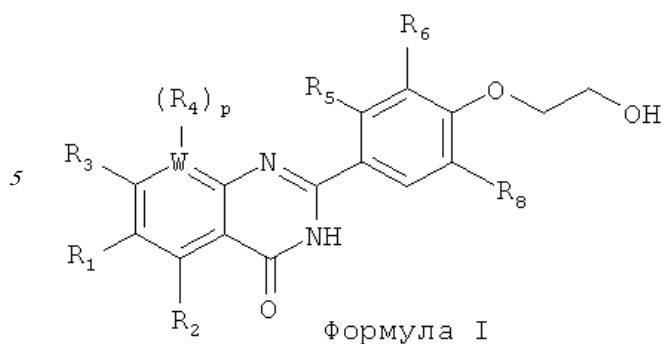


[015] Используемые в настоящем описании термины имеют значения, приведенные в публикации патента США №2006/0205767 в пп.3-7, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки. Термин «радикал», используемый в данных определениях, относится к группе-заместителю или к изменяемым группам.

[016] Кроме того, термин «имино» относится к группе, обладающей структурой -C(O)NC(O)-R₂, где R₂ может быть выбран из алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, циклоалкила, галоалкила, гетероарила и гетероциклила.

[017] В одном из вариантов реализации изобретения предложен способ получения соединения Формулы I:

45



10 и сольватов, гидратов, таутомеров и фармацевтически приемлемых солей указанного соединения, где:

каждый из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо выбран из алкокси, алкила, амидо, арилокси, циклоалкила, галогена, гетероциклила, водорода и нитро;

R_6 выбран из алкила, алкокси и галогена;

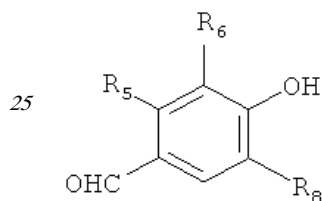
15 R_5 представляет собой водород, или R_5 и R_6 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из арила, циклоалкила и гетероциклила;

R_8 выбран из алкила, алкокси, галогена и водорода;

W представляет собой C или N, где в случае если W представляет собой N, p равно 0, а в случае если W представляет собой C, p равно 1;

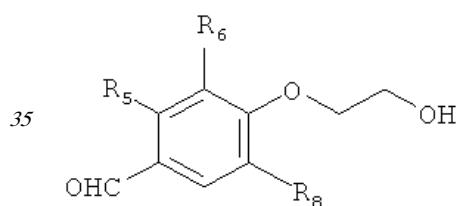
включающий:

а) взаимодействие альдегида Формулы II:



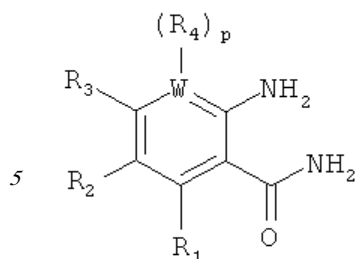
Формула II

30 где R^5 , R_6 и R_8 определены выше, с этиленкарбонатом с образованием соединения Формулы III:



Формула III

40 и
б) взаимодействие соединения Формулы III с соединением Формулы IV:



Формула IV

10 где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 определены выше, с образованием соединения Формулы I.

[018] В одном из вариантов реализации каждый из R_1 и R_3 может быть независимо выбран из алкокси, алкила, галогена и водорода. В другом варианте реализации каждый из R_1 и R_3 может быть независимо выбран из хлора, водорода, метокси и метила. В другом варианте реализации каждый из R_1 и R_3 может представлять собой метокси.

15 [019] В одном из вариантов реализации R_2 может быть выбран из брома, водорода, метокси и метиламидо. В другом варианте реализации R_2 может представлять собой водород. В одном из вариантов реализации W может представлять собой N. В другом варианте реализации W может представлять собой C, а R_4 может представлять собой водород.

[020] В одном из вариантов реализации R_6 может быть выбран из хлора, метокси и метила. В другом варианте реализации R_6 может представлять собой метил. В другом варианте реализации каждый из R_6 и R_8 независимо может быть выбран из алкила и галогена. В одном из вариантов реализации R_8 может быть выбран из хлора, водорода, метокси и метила. В другом варианте реализации каждый из R_6 и R_8 может представлять собой метил.

[021] В одном из вариантов реализации соединение Формулы I может быть выбрано из:

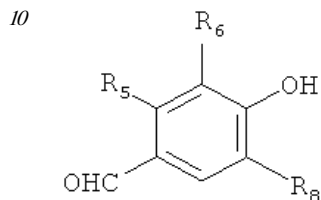
30 2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)хиназолин-4(3H)-она;
 2-(3-хлор-4-(2-гидроксиэтоксид)фенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она;
 2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3-метоксифенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она;
 2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она;
 2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)-6,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она;
 35 2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксипиридо[2,3-d] пириимидин-4(3H)-она;
 N-(2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил) ацетамида;
 40 2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметилхиназолин-4(3H)-она;
 5,7-дихлор-2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)хиназолин-4(3H)-она;
 2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)-6-метоксихиназолин-4(3H)-она;
 2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)-5-метоксихиназолин-4(3H)-она;
 6-бром-2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)хиназолин-4(3H)-она; и
 45 2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3-метилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она,
 и сольватов, гидратов, таутомеров и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

[022] В другом варианте реализации соединение Формулы I представляет собой 2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-он или сольват,

гидрат, таутомер или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.

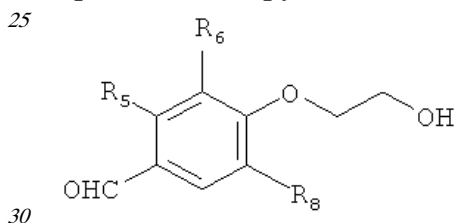
[023] В одном из вариантов реализации стадию проведения взаимодействия можно осуществлять в больших масштабах. В одном из вариантов реализации «большие масштабы» относятся к применению по меньшей мере 50 граммов исходного вещества, промежуточных веществ или реагентов, например, применению по меньшей мере 100 граммов, по меньшей мере 500 граммов, по меньшей мере 1 кг, по меньшей мере 10 кг, по меньшей мере 25 кг, по меньшей мере 50 кг, по меньшей мере 100 кг, по меньшей мере 250 кг или по меньшей мере 500 кг.

[024] В одном из вариантов реализации альдегид Формулы II:



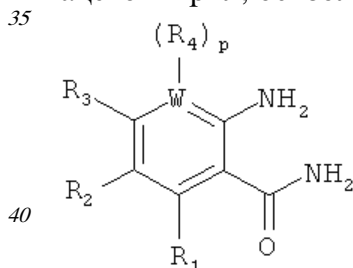
Формула II

может быть объединен с этиленкарбонатом в растворителе, таком как диметилформамид, дихлорметан, изопропанол, метанол, тетрагидрофуран, толуол, ксилол и вода, и перемешан при повышенной температуре, такой как 110°C, с образованием алкилированного соединения Формулы III. Данное соединение может быть очищено посредством кристаллизации из, например, смеси дихлорметан/гептан. Применение этиленкарбоната обеспечивает улучшенный контроль за протеканием процесса алкилирования и является значительно более экономически эффективным по сравнению с другими известными способами.



Формула III

[025] Соединение Формулы III затем может быть объединено с соединением Формулы IV в N,N-диметилацетамиде (DMAC). Другие подходящие растворители включают ацетонитрил, бензол и метанол.

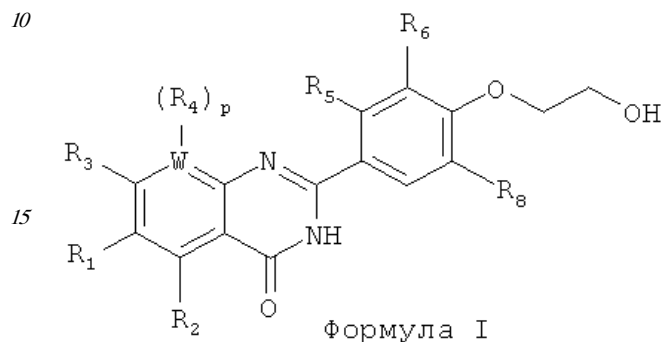


Формула IV

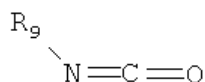
[026] Бисульфит натрия затем может быть добавлен по частям, таким как одна третья часть, при нагревании, например, при примерно 115°C. Кислоту, такую как моногидрат п-толуолсульфокислоты, можно добавить с первой порцией бисульфита натрия. Реакционную смесь можно перемешивать в течение по меньшей мере примерно 90 минут, например 90-105 минут, между добавлениями порций. Постепенное добавление

порций в течение по меньшей мере 4 часов значительно уменьшает количество примесей, присутствующих в конечном соединении Формулы I, некоторые из которых в противном случае было бы сложно удалить на стадии очистки.

[027] После завершения реакции реакцию смесь можно охладить и полученный продукт можно перекристаллизовать из, например, смеси ДМАС/гептан. Альтернативно, неочищенный продукт можно растереть с ацетоном. Согласно другому варианту реализации первую стадию очистки можно не проводить. После первой стадии очистки продукт может быть перекристаллизован из смеси этанол/вода с получением соединения Формулы I.

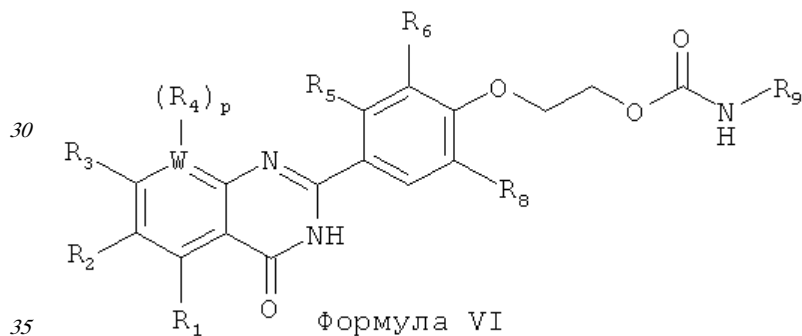


[028] Согласно другому варианту реализации соединение Формулы I может быть обработано изоцианатом Формулы V



Формула V

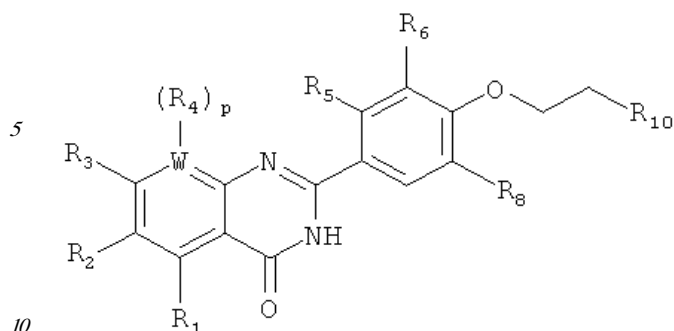
25 и основанием, таким как триэтиламин или основание Хюнига, с образованием карбамата Формулы VI.



[029] В одном из вариантов реализации R₉ может быть выбран из алкила, арила, циклоалкила, гетероарила и гетероциклила. В другом варианте реализации R₉ может представлять собой арил, замещенный одной или более группами, выбранными из алкокси, алкила и галогена. Согласно другому варианту реализации соединение Формулы VI представляет собой 2-(4-(5,7-диметокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2,6-диметилфенокси)этилциклогексилкарбамат или сольват, гидрат, таутомер или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.

[030] В другом варианте реализации соединение Формулы I может быть обработано реагентом с образованием уходящей группы R₁₀, показанной в Формуле VII. Уходящая группа R₁₀ может быть выбрана из галогена, сульфонила и фосфония, таких как хлорид, метансульфонил, п-толуолсульфонил и трифенилфосфоний. Реагент может быть выбран из тионилхлорида, метансульфонилхлорида, п-толуолсульфонилхлорида и

PPh_3 /диэтилазодикарбоксилата.

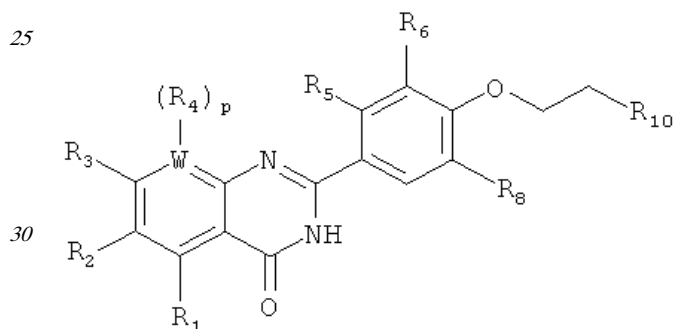


Формула VII

[031] Соединение Формулы VII затем может быть обработано нуклеофильным реагентом, таким как алкоксид, амин или гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом азота, включая имиды, с образованием соединения Формулы VIII.

15 Альтернативно, в случае если R_{10} представляет собой трифенилфосфоний, соединение Формулы VII может быть обработано *in situ* HN_3 с последующим восстановлением реагентами, такими как Pd-C/ H_2 с образованием промежуточного амина, который затем может быть обработан ацилирующим агентом с образованием соединения

20 Формулы VIII, содержащего амидогруппу или имидогруппу. Как показано в Формуле VIII, R_{11} может быть выбран из алкокси, амидо, амина, имидо и гетероциклила. В одном из вариантов реализации R_{11} выбран из метокси, метиламино, морфолино, пиперазино и пиперидино.



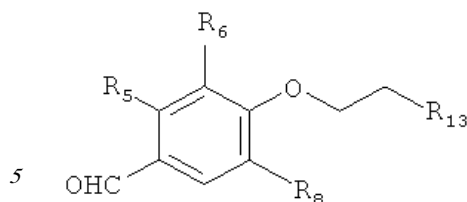
Формула VII

35 [032] Согласно одному из вариантов реализации соединение Формулы I может быть обработано метансульфонилхлоридом и триэтиламином в дихлорметане с образованием соответствующего мезилата. Мезилат затем может быть обработан амином, таким как метиламин, в кипящем этаноле с образованием соединения Формулы VIII. Согласно другому варианту реализации соединение Формулы VIII представляет собой 2-(3,5-

40 диметил-4-(2-(метиламино)этокси)фенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-он или сольват, гидрат, таутомер или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.

[033] Согласно другому варианту реализации соединение Формулы VIII может быть получено посредством взаимодействия альдегида Формулы II с этиленкарбонатом с образованием соединения Формулы III. Соединение Формулы III затем может

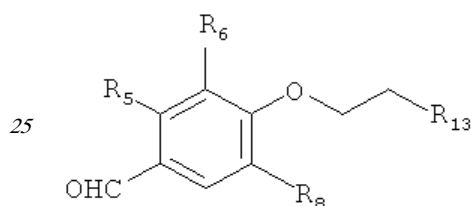
45 взаимодействовать с реагентом с образованием уходящей группы R_{12} в соединении Формулы IX.



Формула IX

10 [034] В одном из вариантов реализации R_{12} может быть выбран из галогена, сульфонила и фосфония, таких как хлорид, метансульфонил, п-толуолсульфонил и трифенилфосфоний. Согласно другому варианту реализации изобретения реагент выбран из тионилхлорида, метансульфонилхлорида, п-толуолсульфонилхлорида и PPh_3 /диэтилазодикарбоксилата.

15 [035] Соединение Формулы IX может быть обработано нуклеофильным реагентом; таким как алкоксид, амин или гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом азота, включая имиды, с образованием соединения Формулы X. Альтернативно, в случае когда R_{12} представляет собой трифенилфосфоний, соединение Формулы VII может быть обработано *in situ* NH_3 с последующим восстановлением реагентами, такими как $Pd-C/H_2$ с образованием промежуточного амина, который может быть обработан
20 ацилирующим агентом с образованием соединения Формулы VIII, содержащего амидогруппу или имидогруппу.



Формула X

30 [036] Как показано в Формуле X, R_{13} может быть выбран из алкокси, амидо, амино, имидо и гетероциклила. В одном из вариантов реализации R_{13} выбран из метокси, метиламино, морфолино, пиперазино и пиперидино.

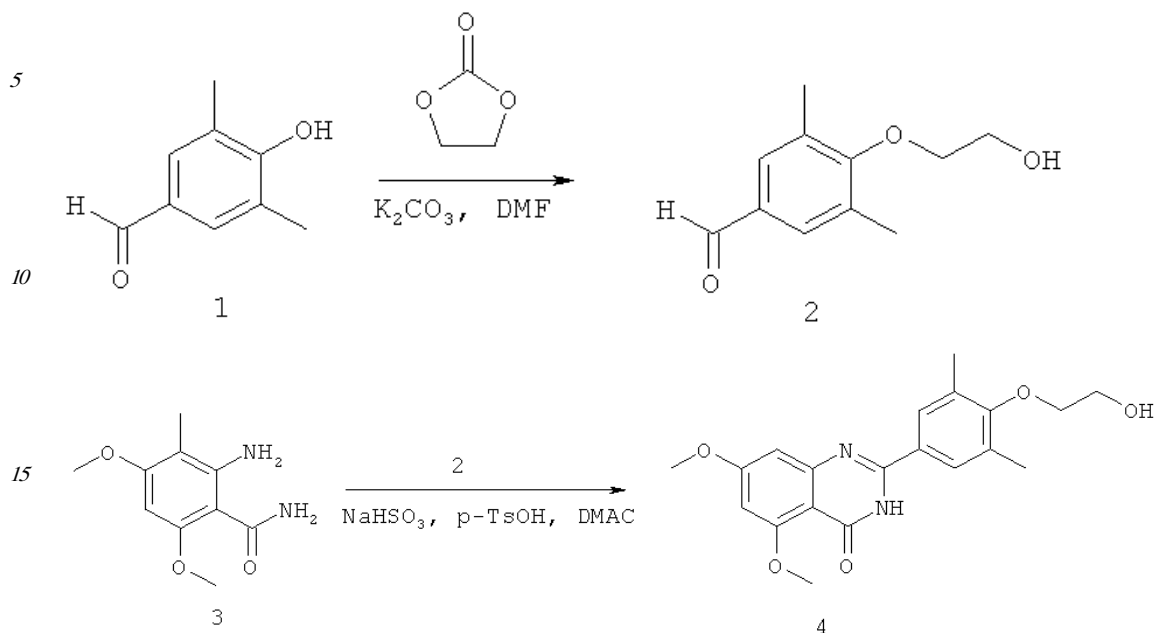
35 [037] Соединение Формулы X затем может быть подвергнуто конденсации с соединением Формулы IV с образованием соединения Формулы VIII. В одном из вариантов реализации каждый из R_6 , и R_8 представляет собой метил. Согласно другому варианту реализации каждый из R_1 и R_3 представляет собой водород. В другом варианте реализации соединение Формулы VIII представляет собой 2-(3,5-диметил-4-(2-морфолиноэтокси)фенил)хиназолин-4(3H)-он или сольват, гидрат, таутомер или
40 фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.

ПРИМЕРЫ

[038] Изобретение далее проиллюстрировано следующими неограничивающими примерами, в которых следующие аббревиатуры имеют следующие значения. В случае если аббревиатура приведена без определения, данная аббревиатура имеет
45 соответствующее общепринятое значение.

[039] Аббревиатуры, используемые в настоящем описании, обозначают следующие соединения, реагенты и заместители: ацетонитрил (MeCN); диизопропилэтиламин (DIPEA); N,N-диметилацетамид (DMAC); диметилформамид (DMF); этилацетат (EtOAc);

метансульфонилангидрид (MS_2O); метансульфонилхлорид ($MsCl$); *p*-толуолсульфокислота (*p*-TsOH) и триэтиламин (Et_3N).



2-(4-(2-гидроксиэтокс)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-он (4)
 [040] Исходный 4-гидрокси-3,5-диметилбензальдегид (1; 70 кг), K_2CO_3 (9,8 кг) и DMF (133 кг) смешали и перемешивали при 110°C в атмосфере азота. Этиленкарбонат (45,6 кг) в DMF (46 кг) добавили к смеси в течение 4 часов с использованием диафрагменного насоса. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 часов до тех пор, пока не осталось менее 5% исходного вещества 1. Реакционную смесь охладили до 25°C и добавили воду (1300 кг) с последующим добавлением смеси дихлорметана и гептана (3/2 по объему; 1300 кг). Смесь перемешивали в течение 30 минут. Органический слой отделили, водный слой экстрагировали смесью дихлорметана и гептана (3/2 по объему, 1300 кг). Объединенные органические слои промыли водным раствором гидроксида натрия (3 M, 460 кг) с последующим трехкратным промыванием водой (3×710 кг) и осушили над сульфатом натрия (60 кг). Дихлорметан удалили из осушенного органического слоя посредством перегонки при поддержании температуры ниже 40°C. Гептан (260 кг) и затравочные кристаллы добавили для инициирования кристаллизации и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Смесь отфильтровали, промыли гептаном (60 кг) и осушили под вакуумом до достижения постоянной массы с получением промежуточного соединения 2 (71,3 кг, 78,8%). 1H -ЯМР ($DMCO-d_6$): δ 9,82 (1H), 7,54 (2H), 4,96 (1H), 3,85 (2H), 3,74 (2H), 2,29 (6H).

[041] Промежуточное соединение 2 (58,74 кг), *N,N*-диметилацетамид (280 кг) и исходное вещество 3 (56,00 кг) объединили и добавили моногидрат *p*-толуолсульфокислоты (5,90 кг) и 1/3 требуемого количества бисульфита натрия (24,1 кг). Смесь нагрели до 115°C и перемешивали в течение 90-105 минут перед добавлением второй порции 1/3 требуемого количества бисульфита натрия (24,1 кг). Оставшийся бисульфит натрия (24,1 кг) добавили через следующие 90-105 минут. Реакционную смесь перемешивали при 115°C до завершения реакции, определенного посредством ВЭЖХ (приблизительно в течение 1 часа, осталось менее 4% промежуточного соединения 2). Реакционную смесь охладили до 25°C и добавили в воду (1770 кг). Смесь перемешивали при 20°C в течение 6 часов для завершения кристаллизации. Неочищенное вещество отделили фильтрованием, промыли водой (234 кг) и осушили в вакууме до постоянного

веса. Неочищенное вещество растворили в N,N-диметилацетамиде (252 кг) при 80°C до полного растворения вещества. Раствор охладили до 60°C и медленно в течение 1 часа добавили гептан (918 кг), поддерживая температуру выше 35°C. Раствор охладили до 35°C и перемешивали при 35°C в течение как минимум 1 часа. Твердое вещество отделили
 5 фильтрованием, промыли гептаном (250 кг) и осушили до постоянной массы в вакууме. Выход: 92,5%, чистота 98,6%. Сухое твердое вещество (83,1 кг) добавили к 1:1 смеси этанола и воды (1/1 по объему, 1670 кг), смесь нагрели до примерно 84°C (кипение с обратным холодильником) до полного перехода вещества в раствор. Раствор охладили до 70°C и отфильтровали, затем охладили до 30°C в течение 2 часов. Раствор охладили
 10 до 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, перед отделением вещества посредством фильтрования, промыли смесью этанол/вода (1/1 по объему, 33 кг) и осушили в вакууме до постоянной массы. Вещество просеяли через сито 60 меш и получили 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметилхиназолин-4(3H)-он (4). Выход: 66,4 кг, 79,9%.

15 ПРИМЕР 2

Соединения, которые могут быть получены аналогично Примеру 1

2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)хиназолин-4(3H)-он;

2-(3-хлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-5,7-диметилхиназолин-4(3H)-он;

2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксифенил)-5,7-диметилхиназолин-4(3H)-он;

20 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-6,7-диметоксихиназолин-4(3H)-он;

2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксипиридо[2,3-d]пиримидин-4(3H)-ОН;

N-(2-(4-(2-гидроксиэтокси)3,5-диметилфенил)4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)ацетамид;

25 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметилхиназолин-4(3H)-он;

5,7-дихлор-2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)хиназолин-4(3H)-он;

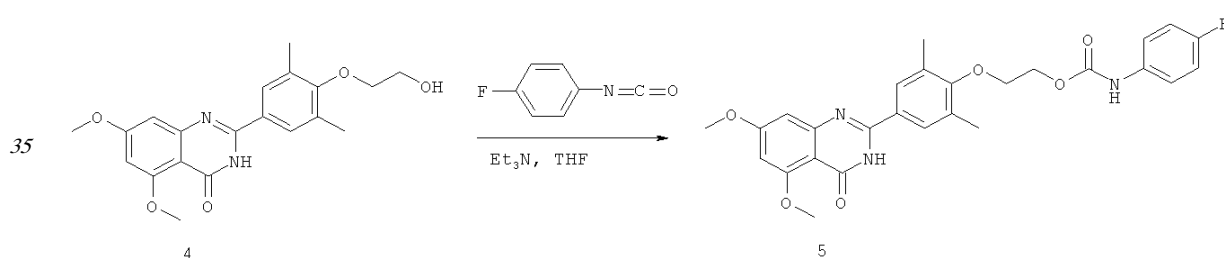
2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-6-метоксихиназолин-4(3H)-он;

2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)-5-метоксихиназолин-4(3H)-он;

6-бром-2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3,5-диметилфенил)хиназолин-4(3H)-он и

30 2-(4-(2-гидроксиэтокси)-3-метилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-он.

ПРИМЕР 3



2-(4-(5,7-диметокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2,6-диметилфенокси)этил-4-фтор-фенилкарбамат(5)

40 [042] Смесь 4-фторфенилизоцианата (0,138 мл, 1,14 ммоль), Et₃N (0,185 мл, 1,32 ммоль) и 4 (0,0700 г, 0,189 ммоль) в ТГФ (1,00 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 8 часов. Смесь охладили, разбавили EtOAc (200 мл), промыли и разбавили водным NH₄Cl (3×75 мл), соевым раствором (75 мл), осушили над Na₂SO₄,

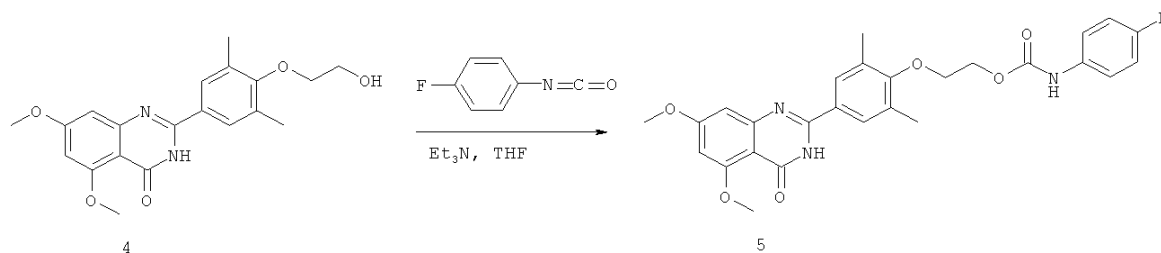
45 отфильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очистили на силикагеле (12 г, CH₂Cl₂/MeOH) и продукт подвергли лиофилизации из MeCN/H₂O с образованием 2-(4-(5,7-диметокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2,6-диметоксифенокси)этил-4-

фторфенилкарбамата (5) (0,0710 г, 74%) в виде белого твердого вещества: ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,83 (s, 1 H), 9,78 (s, 1 H), 7,91 (s, 2H), 7,54-7,44 (m, 2H), 7,18-7,08 (m, 2H), 6,73 (d, $J=2,31$ Гц, 1H), 6,51 (d, $J=2,31$ Гц, 1H), 4,47-4,38 (m, 2H), 4,12-4,03 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,31 (s, 6H); MS (APCI) m/z 508 [$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_6+\text{H}$] $^+$.

ПРИМЕР 4

[043] 2-(4-(5,7-диметокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2,6-диметилфенокси)-этилциклогексилкарбамат может быть получен с использованием способа, аналогичного Примеру 3.

ПРИМЕР 5



2-(3,5-диметил-4-(2-(метиламино)этоксифенил)-5,7-диметокси-хиназолин-4(3H)-он (7)

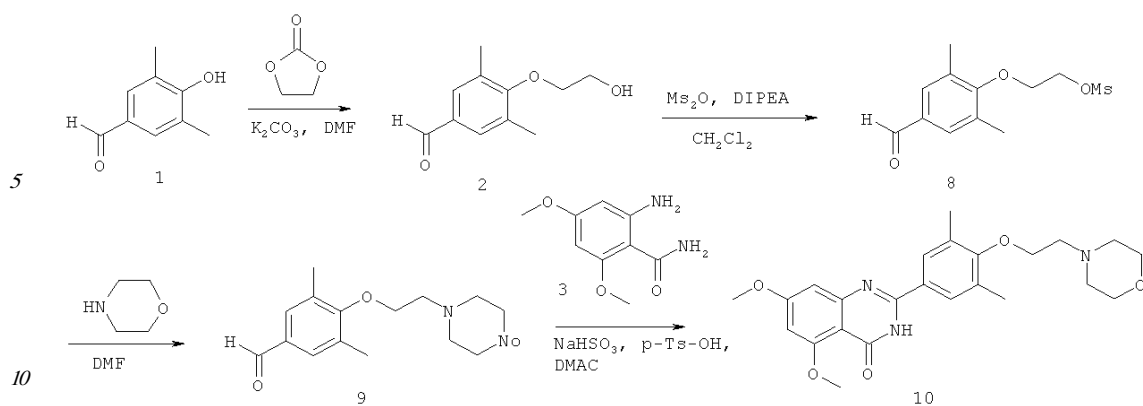
[044] К смеси соединения 4 (2,00 г, 5,40 ммоль) и Et_3M (0,977 мл, 7,02 ммоль) в CH_2Cl_2 (27,0 мл) при комнатной температуре медленно добавили MsCl (0,543 мл, 7,02 ммоль). Через 1 день к смеси добавили дополнительное количество Et_3N (0,977 мл, 7,02 ммоль) и MsCl (0,543 мл, 7,02 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 часов, затем разбавили EtOAc (300 мл) и промыли 10% водной лимонной кислотой (3×75 мл), разбавили водным NaHCO_3 (75 мл) и соевым раствором (75 мл). Нерастворимое твердое вещество собрали посредством фильтрования, получив мезилат 6 (0,890 г, 37%): ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,84 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 6,74 (d, $J=2,32$ Гц, 1H), 6,52 (d, $J=2,32$ Гц, 1H), 4,59-4,48 (m, 2H), 4,15-4,04 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,32 (s, 6H).

[045] Мезилат (6) (0,200 г, 0,446 ммоль) и 33% CH_3NH_2 в EtOH (5,00 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель удалили в вакууме, осадок очистили на силикагеле (12 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$) и продукт подвергли лиофилизации из $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ с получением 2-(3,5-диметил-4-(2-(метиламино)этоксифенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она (7) (0,0968 г, 57%) в виде желтого твердого вещества: ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,90 (s, 2H), 6,73 (d, $J=2,29$ Гц, 1H), 6,52 (d, $J=2,29$ Гц, 1H), 3,94-3,80 (m, 8H), 2,98 (t, $J=5,46$ Гц, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,33-2,28 (m, 8H); MS (APCI) m/z 384 [$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4+\text{H}$] $^+$.

ПРИМЕР 6

[046] 2-(3,5-диметил-4-(2-(метокси)этоксифенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-он может быть получен с применением способа, аналогичного Примеру 5, где мезилат (6) обрабатывают NaOMe в MeOH или $\text{MeOH}/\text{K}_2\text{CO}_3$ вместо CH_3NH_2 .

ПРИМЕР 7



[047] Промежуточное соединение 2 получали из 1 в соответствии со способом согласно Примеру 1. К смеси 2 и диизопропилэтиламина в CH_2Cl_2 при 0°C добавляли Ms_2O . Реакционную смесь перемешивали до завершения реакции, определяемого с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали охлажденным насыщенным NaHCO_3 и соевым раствором. Органический слой осушали над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали с образованием мезилата 8.

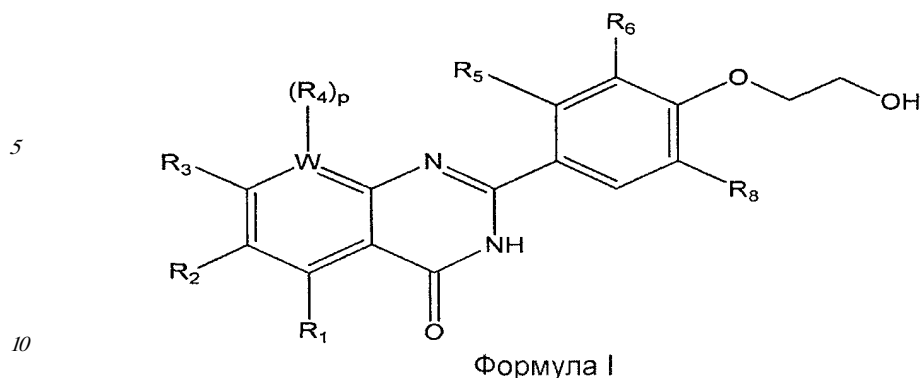
[048] Смесь соединения 8 и морфолина в ДМФ нагревали до 50°C . Реакционную смесь перемешивали до завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат. Смесь промывали водой, осушали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая неочищенное промежуточное соединение 9. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с образованием чистого промежуточного соединения 9.

[049] Исходное вещество 3 и промежуточное соединение 9 объединяли в DMAC с последующим добавлением п-TsOH и бисульфита натрия. Реакционную смесь нагревали до 115°C . Реакционную смесь перемешивали до завершения реакции, определяемого с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду. Смесь трижды экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои промывали водой, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищают посредством хроматографии с получением 2-(3,5-диметил-4-(2-(морфолино)этокси)фенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она (1.0).

[050] Содержание всех документов, на которые сделаны ссылки в настоящей заявке, включено в настоящее описание во всей полноте посредством ссылки. Другие варианты реализации настоящего изобретения будут очевидны для специалиста в данной области техники после ознакомления с настоящим описанием и примерами практической реализации изобретения, предложенного в настоящей заявке. Предполагается, что описание изобретения и примеры являются лишь иллюстративными, тогда как объем и сущность изобретения определяются приведенной далее формулой изобретения.

Формула изобретения

1. Способ получения соединения Формулы I:



и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей указанного соединения, где: каждый из R₁, R₂, R₃ и R₄ независимо выбран из алкокси, алкила, амидо, арилокси, циклоалкила, галогена, гетероциклила, водорода и нитро;

15 R₆ выбран из алкила, алкокси и галогена;

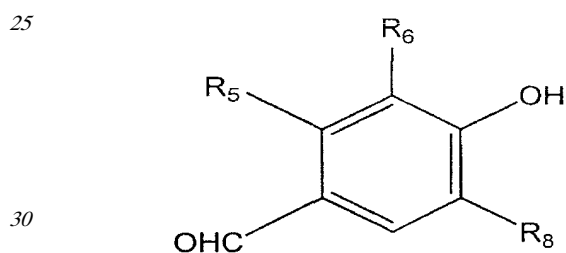
R₅ представляет собой водород или R₅ и R₆ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовывать кольцо, выбранное из арила, циклоалкила и гетероциклила;

20 R₈ выбран из алкила, алкокси и галогена;

W представляет собой C или N, где в случае если W представляет собой N, p равно 0, а в случае если W представляет собой C, p равно 1;

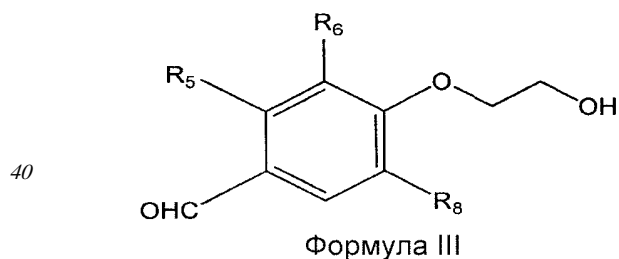
включающий

а) взаимодействие альдегида Формулы II:



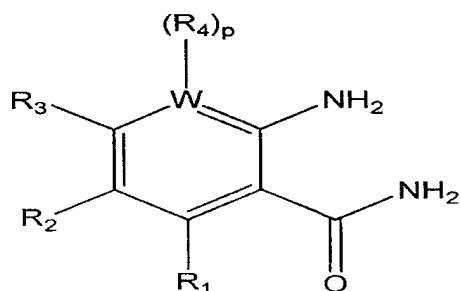
Формула II

где R₅, R₆ и R₈ определены выше, с этиленкарбонатом с образованием соединения Формулы III:



и

45 б) взаимодействие соединения Формулы III с соединением Формулы IV



Формула IV

где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 определены выше, с образованием соединения Формулы I.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что каждый из R_6 и R_8 независимо выбран из алкила и галогена.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что каждый из R_6 и R_8 представляет собой метил.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что каждый из R_1 и R_3 независимо выбран из алкокси, алкила, галогена и водорода.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что каждый из R_1 и R_3 представляет собой метокси.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что соединение Формулы I выбрано из:

2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)хиназолин-4(3H)-она;

2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она;

2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)-6,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она;

2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксипиридо[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она;

N-(2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)ацетамида;

2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметилхиназолин-4(3H)-она;

5,7-дихлор-2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)хиназолин-4(3H)-она;

2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)-6-метоксихиназолин-4(3H)-она;

2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)-5-метоксихиназолин-4(3H)-она; и

6-бром-2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)хиназолин-4(3H)-она

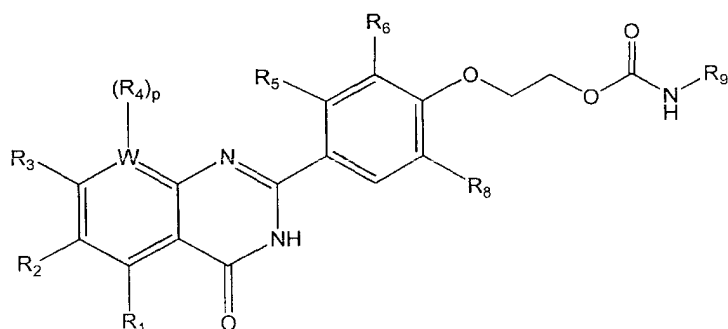
и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что соединение Формулы I представляет собой 2-(4-(2-гидроксиэтоксид)-3,5-диметилфенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-он, или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.

8. Способ получения соединения Формулы VI:

5

10



Формула VI

и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей указанного соединения,
где

15

каждый из R₁, R₂, R₃ и R₄ независимо выбран из алкокси, алкила, амидо, арилокси, циклоалкила, галогена, гетероциклила, водорода и нитро;

R₆ выбран из алкила, алкокси и галогена;

20

R₅ представляет собой водород или R₅ и R₆ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовывать кольцо, выбранное из арила, циклоалкила и гетероциклила;

R₈ выбран из алкила, алкокси и галогена;

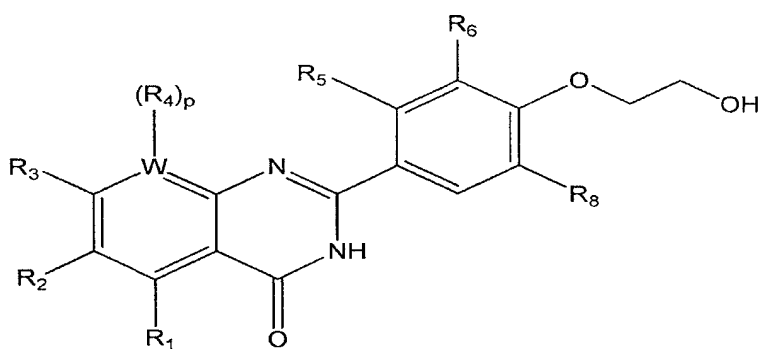
W представляет собой C или N, где в случае если W представляет собой N, p равно 0, а в случае если W представляет собой C, p равно 1;

25

R₉ выбран из алкила, арила, циклоалкила, гетероарила и гетероциклила, включающий взаимодействие соединения формулы I

30

35



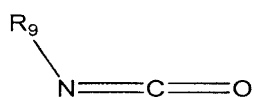
Формула I

и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей указанного соединения, где:

40

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₈, W и p определены выше,

с изоцианатом формулы V:



45

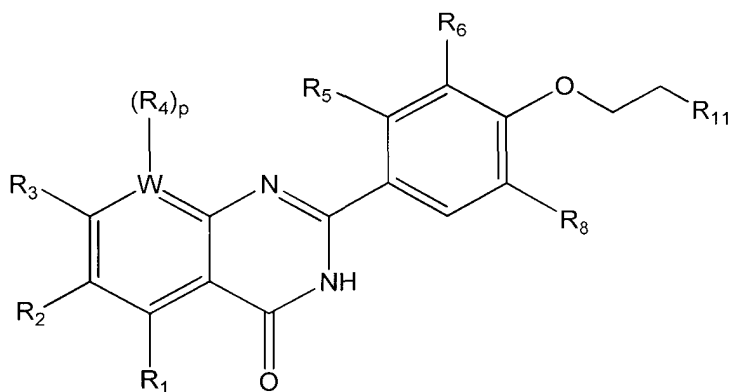
Формула V

где R₉ выбран из группы, включающей алкил, арил, циклоалкил, гетероарил и гетероциклил,

с образованием соединения формулы VI.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что R_9 представляет собой арил, замещенный одной или более группами, выбранными из алкокси, алкила и галогена.

10. Способ получения соединения формулы VIII:



Формула VIII:

15 и таутомеров, и фармацевтически приемлемых солей указанного соединения, в котором:

каждый из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо выбран из алкокси, алкила, амидо, арилокси, циклоалкила, галогена, гетероциклила, водорода и нитро;

R_6 выбран из алкила, алкокси и галогена;

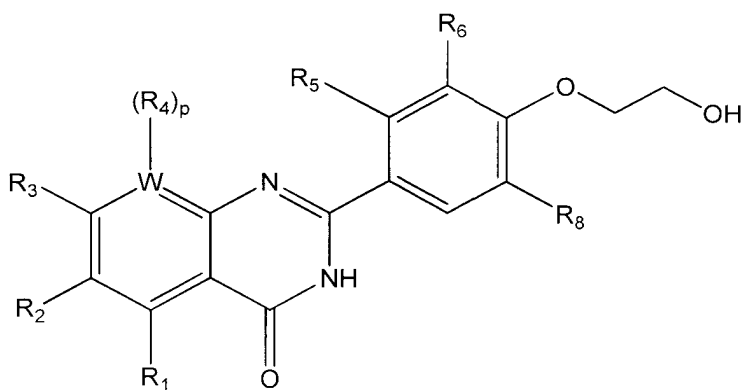
20 R_5 представляет собой водород или R_5 и R_6 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовывать кольцо, выбранное из арила, циклоалкила и гетероциклила;

R_8 выбран из алкила, алкокси и галогена;

25 W представляет собой C или N, где в случае если W представляет собой N, p равно 0, а в случае если W представляет собой C, p равно 1;

R_{11} выбран из алкокси, амидо, амино, имидо и гетероциклила; включающий

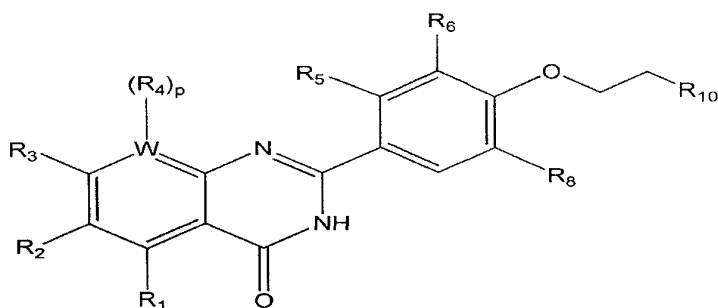
а) взаимодействие соединения Формулы I



Формула I

и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей указанного соединения, где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_8 , W и p определены выше

45 с реагентом для получения уходящей группы R_{10} с образованием соединения Формулы VII:



Формула VII

и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей указанного соединения, где R_{10} выбран из галогена, сульфонил и фосфония; и

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_8, W$ и p определены выше; и

b) взаимодействие соединения Формулы VII с нуклеофильным реагентом с образованием соединения Формулы VIII.

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что реагент для получения уходящей группы выбран из тионилхлорида, метансульфонилхлорида, п-толуолсульфонилхлорида и PPh_3 /диэтилазодикарбоксилата.

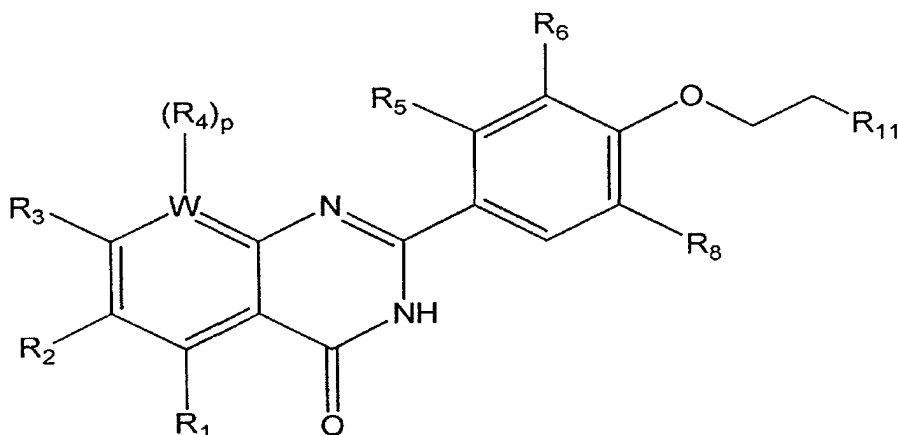
12. Способ по п.10, отличающийся тем, что R_{10} выбран из хлорида, метансульфонил, п-толуолсульфонил и трифенилфосфония.

13. Способ по п.10, отличающийся тем, что нуклеофильный реагент выбран из алкоксида, амина, азиды и гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота.

14. Способ по п.10, отличающийся тем, что R_{11} выбран из метокси, метиламино, морфолино, пиперазино и пиперидино.

15. Способ по п.10, отличающийся тем, что соединение Формулы VIII представляет собой 2-(3,5-диметил-4-(2-(метиламино)этокси)фенил)-5,7-диметоксихиназолин-4(3H)-он, или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.

16. Способ получения соединения Формулы VIII:



Формула VIII

и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей указанного соединения, где: каждый из R_1, R_2, R_3 и R_4 независимо выбран из алкокси, алкила, амидо, арилокси, циклоалкила, галогена, гетероциклила, водорода и нитро;

R_6 выбран из алкила, алкокси и галогена;

R_5 представляет собой водород или R_5 и R_6 совместно с атомами углерода, к которым

они присоединены, образуют кольцо, выбранное из арила, циклоалкила и гетероциклила;

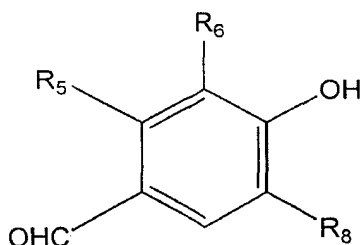
R_8 выбран из алкокси, алкила и галогена;

R_{11} выбран из алкокси, амидо, амина, имидо и гетероциклила;

W представляет собой C или N , где в случае если W представляет собой N , p равно 0, а в случае если W представляет собой C , p равно 1;

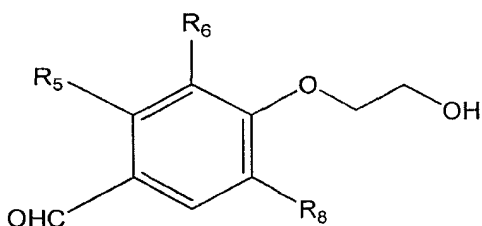
включающий

а) взаимодействие альдегида Формулы II:



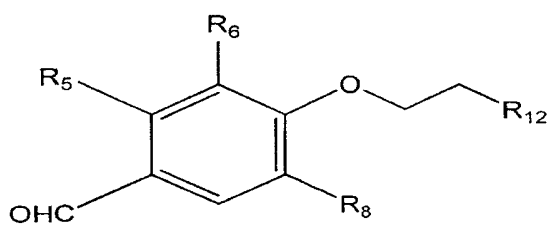
Формула II

где R_5 , R_6 и R_8 определены выше, с этиленкарбонатом с образованием соединения Формулы III:



Формула III

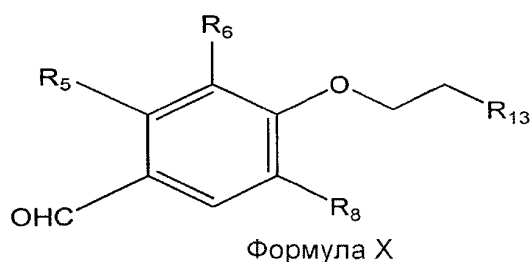
б) взаимодействие соединения Формулы III с реагентом для получения уходящей группы R_{12} с образованием соединения Формулы IX:



Формула IX

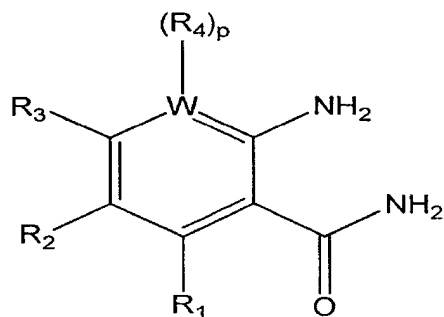
где R_{12} выбран из галогена, сульфонила и фосфония;

с) взаимодействие соединения Формулы VIII с нуклеофильным реагентом с образованием соединения Формулы X:



где R_{13} выбран из алкокси, амидо, amino, имидо и гетероциклила; и

10 d) взаимодействие соединения Формулы X с соединением Формулы IV:



20 где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 определены выше, с образованием соединения Формулы VIII.

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что реагент для получения уходящей группы
25 выбран из тионилхлорида, метансульфонилхлорида, п-толуолсульфонилхлорида и PPh_3 /диэтилазодикарбоксилата.

18. Способ по п.16, отличающийся тем, что R_{12} выбран из хлорида, метансульфонила,
п-толуолсульфонила и трифенилфосфония.

19. Способ по п.16, отличающийся тем, что нуклеофильный реагент выбран из
30 алкоксида, амина, азиды и гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота.

20. Способ по п.16, отличающийся тем, что R_{13} выбран из метокси, метиламино,
морфолино, пиперазино и пиперидино.

21. Способ по п.16, отличающийся тем, что каждый из R_6 и R_8 представляет собой
метил.

35 22. Способ по п.16, отличающийся тем, что каждый из R_1 и R_3 представляет собой
водород.

23. Способ по п.16, отличающийся тем, что соединение представляет собой 2-(3,5-
40 диметил-4-(2-морфолиноэтоксифенил)хиназолин-4(3H)-он, или таутомер, или
фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.