(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202091542 (13) A1

# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
**2020.11.02**

(22) Дата подачи заявки
**2018.12.20**

(51) Int. Cl. ***C07D 239/88*** (2006.01)
***C07D 405/12*** (2006.01)
***C07D 401/12*** (2006.01)
***C07D 401/14*** (2006.01)
***C07D 405/14*** (2006.01)
***C07D 417/14*** (2006.01)
***C07D 413/14*** (2006.01)
***A61K 31/517*** (2006.01)
***A61P 29/00*** (2006.01)
***A61P 35/00*** (2006.01)

## (54) ХИНАЗОЛИНОНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ PARP14

(31) **62/608,747; 62/691,025**
(32) **2017.12.21; 2018.06.28**
(33) **US**
(86) **PCT/US2018/066700**
(87) **WO 2019/126443 2019.06.27**

(71) Заявитель:
**РИБОН ТЕРАПЬЮТИКС ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Шенкел Лори Б., Васбиндер Мелисса Мари, Кунтц Кевин Уэйн, Свингер Керрен Калаи (US)**

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

(57) Настоящее изобретение относится к хиназолинонам и родственным соединениям, которые являются ингибиторами PARP14 и полезны, например, в лечении рака и воспалительных заболеваний.

202091542 A1

202091542 A1

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-563488EA/23

## ХИНАЗОЛИНОНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ PARP14

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к хиназолинонам и родственным соединениям, которые являются ингибиторами PARP14 и полезны в лечении рака.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP) являются членами семейства семнадцати ферментов, которые регулируют фундаментальные клеточные процессы, включая экспрессию генов, разрушение белка и различные клеточные ответы на стресс (Vyas S с соавт. Nat Rev Cancer. 2014 Jun 5;14(7):502-509). Способность раковых клеток выживать в условиях стресса является фундаментальным механизмом рака и перспективным подходом к новым методам лечения. Уже было показано, что один член семейства PARP, PARP1, является эффективной раковой мишенью, связанной с клеточным стрессом, вызванным повреждением ДНК, индуцированным либо генетической мутацией, либо цитотоксической химиотерапией с использованием трех лекарственных средств, разрешенных для применения в медицинской практике, и ряда других на поздней стадии развития (Ohmoto A с соавт. OncoTargets and Therapy. 2017;Volume 10:5195).

Семнадцать членов семейства PARP были идентифицированы в геноме человека на основе гомологии в структуре их каталитических доменов (Vyas S с соавт. Nat Commun. 2013 Aug 7;4:2240). Однако их каталитические активности делятся на 3 разные категории. Большинство членов семейства PARP катализируют перенос моно-АДФ-рибозных единиц на свои субстраты (моно-PARP), в то время как другие (PARP1, PARP2, TNKS, TNKS2) катализируют перенос поли-АДФ-рибозных единиц на субстраты (поли-PARP). Наконец, PARP13 является пока единственной PARP, для которой каталитическая активность не может быть продемонстрирована ни in vitro, ни in vivo.

PARP14 является как цитозольной, так и ядерной моно-PARP. Первоначально она была идентифицирована как BAL2 (B-агрессивная лимфома 2), ген, связанный с плохим исходом диффузной B-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), вместе с двумя другими моно-PARP (PARP9 или BAL1 и PARP15 или BAL3) (Aguiar RC с соавт. Blood. 2000 Dec 9;96(13):4328-4334 и Juszczynski P с соавт. Mol Cell Biol. 2006 Jul 1;26(14):5348-5359). PARP14, PARP9 и PARP15 также именуются как макро-PARP из-за присутствия макродоменов на их N-конце. Гены трех макро-PARP расположены в одном и том же геномном локусе, что предполагает совместную регуляцию. Действительно, экспрессия генов PARP14 и PARP9 высоко коррелирует в различных нормальных тканях и типах рака. PARP14 сверхэкспрессируется в опухолях по сравнению с нормальными тканями, включая установленные раковые клеточные линии по сравнению с их нормальными аналогами. Литературными примерами раковых заболеваний с высокой экспрессией PARP14 являются DLBCL (Aguiar RCT с соавт. J Biol Chem. 2005 Aug 1;280(40):33756-33765), множественная миелома (MM) (Barbarulo A с соавт. Oncogene. 2012 Oct

8;32(36):4231-4242) и гепатоцеллюлярная карцинома (HCC) (Iansante V с соавт. Nat Commun. 2015 Aug 10;6:7882). В клеточных линиях ММ и HCC РНК-интерференция (РНКи), опосредованная нокдауном PARP14, ингибирует пролиферацию и выживание клеток. Другие исследования показывают, что ферментативная активность PARP14 необходима для выживания клеточных линий рака предстательной железы in vitro (Bachmann SB с соавт. Mol Cancer. 2014 May 27;13:125).

PARP14 был идентифицирован как нижестоящий регулятор передачи сигналов IFN-γ и IL-4, влияющий на транскрипцию ниже STAT1 (в случае IFN-γ) (Iwata H с соавт. Nat Commun. 2016 Oct 31;7:12849) или STAT6 (в случае IL-4) ((Goenka S с соавт. Proc Natl Acad Sci USA. 2006 Mar 6;103(11):4210-4215; Goenka S с соавт. J Biol Chem. 2007 May 3;282(26):18732-18739; и Mehrotra P с соавт. J Biol Chem. 2010 Nov 16;286(3):1767-1776). Мыши, нокаутные (KO) по Parp14 -/-, имеют уменьшенное содержание В-клеток маргинальной зоны, и способность IL-4 обеспечивать выживаемость В-клеток in vitro также была уменьшена в условиях KO Parp14 (Cho SH с соавт. Blood. 2009 Jan 15;113(11):2416-2425). Эта сниженная передача сигналов выживания была механически связана со снижением способности В-клеток при KO Parp14 поддерживать метаболическую приспособляемость и повышать экспрессию Mcl-1. KO Parp14 может продлить выживаемость в модели лимфомы Eμ-Myc, подтверждая роль PARP14 в Myc-управляемом лимфомагенезе (Cho SH с соавт. Proc Natl Acad Sci USA. 2011 Sep 12;108(38):15972-15977). Данные по экспрессии генов также указывают на роли PARP14 в В-клеточной лимфоме человека. Белки BAL, включая PARP14, высоко экспрессируются при ответе организма-хозяина (HR) на DLBCL, геномно определяемый подтип В-клеточной лимфомы, характеризующийся мощным воспалительным инфильтратом Т-клеток и дендритных клеток и наличием сигнатуры гена IFN-γ (Molecular profiling of diffuse large B-cell lymphoma identifies robust subtypes including one characterized by host inflammatory response. Monti S с соавт. Blood. 2005;105(5):1851). Действительно, PARP14, как полагают, является геном, стимулируемым интерфероном, с его мРНК, увеличенной путем стимуляции различных клеточных систем интерфероном всех типов (I, II и III; www.interferome.org).

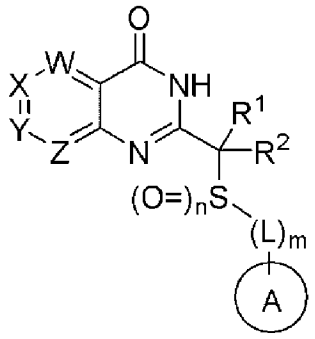
Из-за своей роли ниже путей передачи сигналов IL-4 и IFN-γ PARP14 была вовлечена в дифференцировку Т-хелперов и макрофагов. Генетическую инактивацию PARP14 в макрофагах смещают в сторону провоспалительного фенотипа M1, связанного с противоопухолевым иммунитетом, при одновременном уменьшении проопухолевого фенотипа M2. Было обнаружено, что экспрессия гена M1 ниже IFN-γ увеличивается, в то время как экспрессия гена M2 ниже IL-4 снижается с нокаутом или нокдауном PARP14 в моделях человеческих и мышиных макрофагов. Аналогичным образом, снова относясь к вопросу о регуляторной роли PARP14 в трансдукции сигнала IL-4, было показано, что генетический нокаут PARP14 уменьшает фенотип Т-хелперных клеток Th2 в условиях воспаления кожи и дыхательных путей (Mehrotra P с соавт. J Allergy Clin Immunol. 2012 Jul 25;131(2):521 и Krishnamurthy P с соавт. Immunology. 2017 Jul 27;152(3):451-461).

Было показано, что PARP14 регулирует транскрипцию STAT6 (активатор транскрипции 6) и вызывает ответы $T_H2$ в Т-клетках и В-клетках, которые, как известно, вызывают аллергическое заболевание дыхательных путей (астматическое состояние). Генетическое уменьшение количества PARP14 и его ферментативной активности в модели аллергического заболевания дыхательных путей привело к снижению воспаления легких и уровней IgE, которые являются ключевыми показателями астматического процесса в этой модели. Кроме того, ферментативная активность PARP14 способствовала дифференцировке фенотипа $T_H2$ в зависимости от STAT6. (Mehrotra P с соавт. J Allergy Clin Immunol. 2012 Jul 25;131(2):521). Следовательно, ингибирование каталитической активности PARP14 может быть потенциальной новой терапией для аллергического заболевания дыхательных путей.

Существует текущая необходимость в новых лекарственных средствах, которые могут лечить такие заболевания, как некоторые виды рака и воспалительные состояния, характеризующиеся аномальной экспрессией или активностью PARP14. Соединения, композиции и способы, описанные в настоящем документе, помогают удовлетворить эти и другие потребности.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединению формулы I:




I

или его фармацевтически приемлемой соли, где структурные составляющие определены ниже.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу ингибирования активности PARP14, включающему контактирование соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли с PARP14.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу снижения IL-10 в клетке, включающему контактирование соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли с клеткой.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания или расстройства у пациента, нуждающегося в лечении, где заболевание или расстройство

характеризуется избыточной экспрессией или повышенной активностью PARP14, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения рака у пациента, нуждающегося в лечении, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения воспалительного заболевания у пациента, нуждающегося в лечении, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также относится к соединению, описанному в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для применения в терапии.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли для терапии, такой как лечение рака.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фигура 1 демонстрирует уровни экспрессии мРНК PARP14 при различных типах рака по сравнению с соответствующими им нормальными тканями.

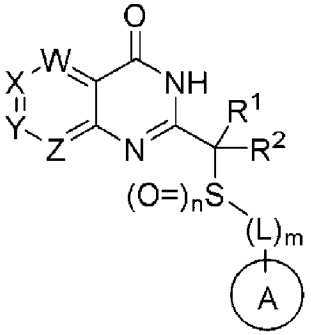
Фигуры 2A и 2B демонстрируют, что обработка in vitro различными ингибиторами PARP14 снижает продукцию IL-10 в стимулированных IL-4 M2-подобных макрофагах.

Фигура 3A демонстрирует, что ингибитор PARP14 уменьшает рост опухоли в мышиной сингенной модели 4T1. Фигура 3B демонстрирует концентрацию ингибитора PARP14 в плазме после последней дозы в конечной точке исследования.

Фигура 4A демонстрирует, что ингибитор PARP14 уменьшает рост опухоли в мышиной сингенной модели LL/2. Фигура 4B демонстрирует преимущество в выживаемости от введения ингибитора PARP14 в сингенной модели LL/2. Фигура 4C демонстрирует концентрацию ингибитора PARP14 в плазме после последней дозы в конечной точке исследования.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединению формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

W представляет собой $CR^W$ или N;

X представляет собой $CR^X$ или N;

Y представляет собой $CR^Y$ или N;

Z представляет собой $CR^Z$ или N;

где не более двух из W, X, Y и Z одновременно представляют собой N;

Кольцо A представляет собой моноциклический или полициклический $C_{3-14}$ циклоалкил, или кольцо A представляет собой моноциклический или полициклический 4-18-членный гетероциклоалкил, где кольцо A необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 $R^A$, и кольцо A присоединено к фрагменту $-(L)_m-$ формулы I через неароматическое кольцо, когда кольцо A является полициклическим;

L представляет собой $-(CR^5R^6)_t-$, $-(CR^5R^6)_p-O-(CR^5R^6)_q-$, $-(CR^5R^6)_p-S-(CR^5R^6)_q-$, $-(CR^5R^6)_p-NR^3-(CR^5R^6)_q-$, $-(CR^5R^6)_p-CO-(CR^5R^6)_q-$, $-(CR^5R^6)_r-C(O)O-(CR^5R^6)_s-$, $-(CR^5R^6)_r-CONR^3-(CR^5R^6)_s-$, $-(CR^5R^6)_p-SO-(CR^5R^6)_q-$, $-(CR^5R^6)_p-SO_2-(CR^5R^6)_q-$, $-(CR^5R^6)_r-SONR^3-(CR^5R^6)_s-$ или $-NR^3CONR^4-$;

$R^1$ и $R^2$ каждый независимо выбран из H и метила;

$R^3$ и $R^4$ каждый независимо выбран из H и $C_{1-4}$ алкила;

$R^5$ и $R^6$ каждый независимо выбран из H, галогена, $C_{1-4}$ алкила, $C_{1-4}$ алкокси, $C_{1-4}$ галогеналкила, амино, $C_{1-4}$ алкиламино и $C_{2-8}$ диалкиламино;

каждый $R^A$ независимо выбран из галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $C_{1-6}$ галогеналкила, $C_{6-10}$ арила, $C_{3-7}$ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкила, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$алкила, 5-10-членного гетероарил-$C_{1-4}$ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкила, CN, $NO_2$, $OR^{a1}$, $SR^{a1}$, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; где указанные $C_{1-6}$ алкил, $C_{2-6}$ алкенил, $C_{2-6}$ алкинил, $C_{1-6}$ галогеналкил, $C_{6-10}$ арил, $C_{3-7}$ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкил, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$ алкил, 5-10-членный гетероарил-$C_{1-4}$ алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкил из числа $R^A$ каждый необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из $Cy^1$, $Cy^1$-$C_{1-4}$ алкила, галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $C_{1-6}$ галогеналкила, CN, $NO_2$, $OR^{a1}$, $SR^{a1}$, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

$R^W$, $R^X$, $R^Y$ и $R^Z$ каждый независимо выбран из H, галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $C_{1-6}$ галогеналкила, $C_{6-10}$ арила, $C_{3-7}$ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкила, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-}$

$_4$ алкила, 5-10-членного гетероарил-$C_{1-4}$ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкила, CN, $NO_2$, $OR^{a2}$, $SR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; где указанные $C_{1-6}$ алкил, $C_{2-6}$ алкенил, $C_{2-6}$ алкинил, $C_{1-6}$ галогеналкил, $C_{6-10}$ арил, $C_{3-7}$ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкил, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$ алкил, 5-10-членный гетероарил-$C_{1-4}$ алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкил из числа $R^W$, $R^X$, $R^Y$ или $R^Z$ каждый необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из $Cy^2$, $Cy^2$-$C_{1-4}$ алкила, галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $C_{1-6}$ галогеналкила, CN, $NO_2$, $OR^{a2}$, $SR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

где, когда W представляет собой $CR^W$, X представляет собой C $CR^X$, Y представляет собой $CR^Y$, и Z представляет собой $CR^Z$, тогда по меньшей мере один из $R^W$, $R^X$, $R^Y$ и $R^Z$ является отличным от H;

каждый $Cy^1$ независимо выбран из $C_{6-10}$ арила, $C_{3-7}$ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $C_{1-6}$ галогеналкила, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкила, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$ алкила, 5-10-членного гетероарил-$C_{1-4}$ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкила, CN, $NO_2$, $OR^{a1}$, $SR^{a1}$, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

каждый $Cy^2$ независимо выбран из $C_{6-10}$ арила, $C_{3-7}$ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $C_{1-6}$ галогеналкила, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкила, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$ алкила, 5-10-членного гетероарил-$C_{1-4}$ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкила, CN, $NO_2$, $OR^{a2}$, $SR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

каждый $R^{a1}$, $R^{b1}$, $R^{c1}$, $R^{d1}$, $R^{a2}$, $R^{b2}$, $R^{c2}$ и $R^{d2}$ независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, $C_{1-6}$ галогеналкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $C_{6-10}$ арила, $C_{3-7}$ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкила, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$ алкила, 5-10-членного гетероарил-$C_{1-4}$ алкила и 4-10 членного гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкила, где указанные $C_{1-6}$ алкил, $C_{2-6}$ алкенил, $C_{2-6}$ алкинил, $C_{6-10}$ арил, $C_{3-7}$ циклоалкил, 5-

10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкил, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$ алкил, 5-10-членный гетероарил-$C_{1-4}$ алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкил из числа $R^{a1}$, $R^{b1}$, $R^{c1}$, $R^{d1}$, $R^{a2}$, $R^{b2}$, $R^{c2}$ или $R^{d2}$ необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из $Cy^3$, $Cy^3$-$C_{1-4}$ алкила, галогена, $C_{1-4}$ алкила, $C_{1-4}$ галогеналкила, $C_{1-6}$ галогеналкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, CN, $OR^{a3}$, $SR^{a3}$, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

каждый $Cy^3$ представляет собой $C_{6-10}$ арил, $C_{3-7}$ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил или 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, $C_{1-4}$ алкила, $C_{1-4}$ галогеналкила, $C_{1-6}$ галогеналкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, CN, $OR^{a3}$, $SR^{a3}$, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

$R^{a3}$, $R^{b3}$, $R^{c3}$ и $R^{d3}$ независимо выбраны из H, $C_{1-6}$ алкила, $C_{1-6}$ галогеналкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $C_{6-10}$ арила, $C_{3-7}$ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкила, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$ алкила, 5-10-членного гетероарил-$C_{1-4}$ алкила и 4-10-членного гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкила, где указанные $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ галогеналкил, $C_{2-6}$ алкенил, $C_{2-6}$ алкинил, $C_{6-10}$ арил, $C_{3-7}$ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкил, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$ алкил, 5-10-членный гетероарил-$C_{1-4}$ алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкил каждый необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{1-6}$ алкокси, $C_{1-6}$ галогеналкила и $C_{1-6}$ галогеналкокси;

или $R^{c1}$ и $R^{d1}$ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $C_{1-4}$ алкила, $C_{1-4}$ галогеналкила, CN, $OR^{a3}$, $SR^{a3}$, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

или $R^{c2}$ и $R^{d2}$ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $C_{1-4}$ алкила, $C_{1-4}$ галогеналкила, CN, $OR^{a3}$, $SR^{a3}$, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

каждый $R^{e1}$, $R^{e2}$ и $R^{e3}$ независимо выбран из H, $C_{1-4}$ алкила и CN;

m равно 0 или 1,

n равно 0, 1 или 2;

p равно 0, 1 или 2;

q равно 0, 1 или 2, где p+q равно 0, 1 или 2;

r равно 0 или 1;

s равно 0 или 1, где r+s равно 0 или 1; и

t равно 1, 2 или 3;

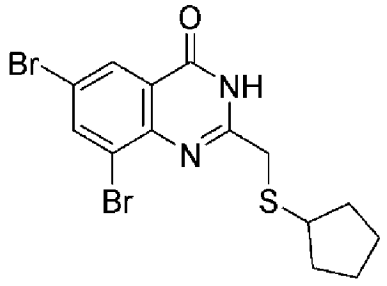
где любая вышеупомянутая гетероарильная или гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из O, N и S;

где один или несколько образующих кольцо атомов C или N любой вышеупомянутой гетероциклоалкильной группы необязательно замещены оксо (=O) группой;

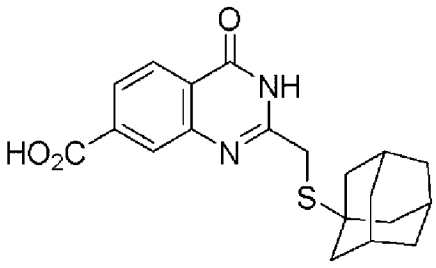
где один или несколько образующих кольцо атомов S любой вышеупомянутой гетероциклоалкильной группы необязательно замещены одной или двумя оксо (=O) группами;

где, когда W представляет собой $CR^W$, X представляет собой $CR^X$, Y представляет собой $CR^Y$, и Z представляет собой $CR^Z$, и когда m равно 1 или 2, тогда $R^X$ и $R^Y$ не оба представляют собой метоксигруппу;

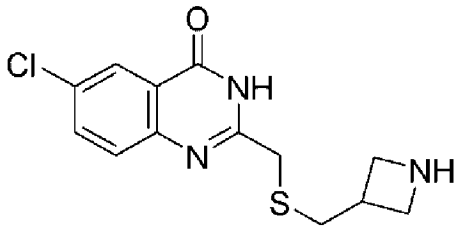
где соединение является отличным от:



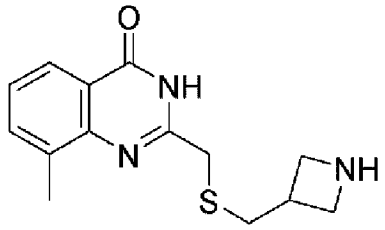

,




,




и




.

В некоторых вариантах осуществления W представляет собой $CR^W$; X представляет собой $CR^X$; Y представляет собой $CR^Y$; и Z представляет собой $CR^Z$.

В некоторых вариантах осуществления W представляет собой N; X представляет собой $CR^X$; Y представляет собой $CR^Y$; и Z представляет собой $CR^Z$.

В некоторых вариантах осуществления W представляет собой $CR^W$; X представляет собой N; Y представляет собой $CR^Y$; и Z представляет собой $CR^Z$.

В некоторых вариантах осуществления W представляет собой $CR^W$; X представляет собой $CR^X$; Y представляет собой N; и Z представляет собой $CR^Z$.

В некоторых вариантах осуществления W представляет собой $CR^W$; X представляет

собой $CR^X$; Y представляет собой $CR^Y$; и Z представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой моноциклический или полициклический $C_{3-14}$ циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 $R^A$, где кольцо A присоединено к фрагменту $-(L)_m-$ формулы I через неароматическое кольцо, когда кольцо A является полициклическим.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой моноциклический $C_{3-7}$ циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 $R^A$.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 $R^A$.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой циклогексил или циклогептил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 $R^A$.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой циклогексил или циклогептил.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой циклогексил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 $R^A$.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой циклогексил.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой моноциклический или полициклический 4-18-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 $R^A$, и где кольцо A присоединено к фрагменту $-(L)_m-$ формулы I через неароматическое кольцо, когда кольцо A является полициклическим.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 $R^A$.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой оксетанил, тетрагидропиранил, оксепанил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или азепанил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 $R^A$.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой оксетанил, тетрагидропиранил, оксепанил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или азепанил.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой оксетанил, тетрагидропиранил, оксепанил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, азепанил или тетрагидротиопиранил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 $R^A$.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой оксетанил, тетрагидропиранил, оксепанил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, азепанил или тетрагидротиопиранил.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 $R^A$.

В некоторых вариантах кольцо A представляет собой пиперидинил.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой пиперидин-4-ил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 $R^A$.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой пиперидин-4-ил.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой тетрагидропиранил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 $R^A$.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой тетрагидропиранил.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой тетрагидропиран-4-ил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 $R^A$.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой тетрагидропиран-4-ил.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-(CR^5R^6)_t-$.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-(CR^5R^6)_t-$, и t равно 1.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-(CR^5R^6)_t-$, и t равно 2.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-(CR^5R^6)_t-$, и t равно 3.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-CH_2-$.

В некоторых вариантах осуществления m равно 0.

В некоторых вариантах осуществления m равно 1.

В некоторых вариантах осуществления n равно 0.

В некоторых вариантах осуществления n равно 1.

В некоторых вариантах осуществления n равно 2.

В некоторых вариантах осуществления $R^1$ и $R^2$ оба представляют собой H.

В некоторых вариантах осуществления один из $R^1$ и $R^2$ представляет собой H, а другой представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления каждый $R^A$ независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, $OR^{a1}$, $C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}R^{d1}$ и $S(O)_2R^{b1}$; где указанный $C_{1-6}$ алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из $Cy^1$, $Cy^1$-$C_{1-4}$ алкила, галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $C_{1-6}$ галогеналкила, CN, $NO_2$, $OR^{a1}$, $SR^{a1}$, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

В некоторых вариантах осуществления каждый $R^A$ независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, галогена, $C_{1-6}$ галогеналкила, $OR^{a1}$, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкила и 5-10-членного гетероарил-$C_{1-4}$ алкила; где указанные $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ галогеналкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкил и 5-10-членный гетероарил-$C_{1-4}$ алкил каждый

необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из $Cy^1$, $Cy^1$-$C_{1-4}$ алкила, галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $C_{1-6}$ галогеналкила, CN, $NO_2$, $OR^{a1}$, $SR^{a1}$, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

В некоторых вариантах осуществления каждый $R^A$ независимо выбран из галогена, $C_{1-6}$ галогеналкила, $OR^{a1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ и $C(O)OR^{a1}$.

В некоторых вариантах осуществления $R^A$ представляет собой $OR^{a1}$.

В некоторых вариантах осуществления каждый $R^A$ независимо выбран из галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{1-6}$ галогеналкила, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкила, 5-10-членного гетероарил-$C_{1-4}$ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкила, CN, $OR^{a1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $C(O)R^{b1}$, $C(O)OR^{a1}$ и $S(O)_2R^{b1}$, где указанные $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ галогеналкил, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкил, 5-10-членный гетероарил-$C_{1-4}$ алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкил каждый необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, $OR^{a1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)R^{b1}$ и $NR^{c1}C(O)R^{b1}$.

В некоторых вариантах осуществления каждый $R^W$, $R^X$, $R^Y$ и $R^Z$ независимо выбран из H, галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{1-6}$ галогеналкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкила, CN, $OR^{a2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ и $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; где указанные $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ галогеналкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил и $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкил из числа $R^W$, $R^X$, $R^Y$ и $R^Z$ каждый необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из $Cy^2$, $Cy^2$-$C_{1-4}$ алкила, галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $C_{1-6}$ галогеналкила, CN, $NO_2$, $OR^{a2}$, $SR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

В некоторых вариантах осуществления каждый $R^W$, $R^X$, $R^Y$ и $R^Z$ независимо выбран из H, галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{1-6}$ галогеналкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкила, CN, $OR^{a2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$ и $NR^{c2}C(O)R^{b2}$; где указанные $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ галогеналкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил и $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкил из числа $R^W$, $R^X$, $R^Y$ и $R^Z$ каждый необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из $Cy^2$, $Cy^2$-$C_{1-4}$ алкила, галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $C_{1-6}$ галогеналкила, CN, $NO_2$, $OR^{a2}$, $SR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

В некоторых вариантах осуществления W представляет собой $CR^W$, и $R^W$ является отличным от H.

В некоторых вариантах осуществления W представляет собой $CR^W$, и $R^W$ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления $R^W$ представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления $R^W$ представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления $R^W$ выбран из $C_{1-6}$ алкила, $C_{1-6}$ галогеналкила, галогена и $OR^{a2}$, где указанные $C_{1-6}$ алкил и $C_{1-6}$ галогеналкил каждый необязательно замещены $OR^{a2}$.

В некоторых вариантах осуществления $R^W$ выбран из $C_{1-6}$ алкила, $C_{1-6}$ галогеналкила, CN, галогена и $OR^{a2}$, где указанные $C_{1-6}$ алкил и $C_{1-6}$ галогеналкил каждый необязательно замещены $OR^{a2}$.

В некоторых вариантах осуществления $R^X$ и $R^Z$ не оба представляют собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления $R^Z$ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления, когда W представляет собой $CR^W$, X представляет собой $CR^X$, Y представляет собой $CR^Y$, и Z представляет собой $CR^Z$, и когда m равно 1 или 2, тогда $R^X$ и $R^Y$ не оба представляют собой $C_{1-6}$ алкокси.

В некоторых вариантах осуществления, когда W представляет собой $CR^W$, X представляет собой $CR^X$, Y представляет собой $CR^Y$, и Z представляет собой $CR^Z$, и когда m равно 1 или 2, тогда $R^X$ и $R^Y$ не являются одинаковыми.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $CR^X$, и $R^X$ является отличным от H.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $CR^X$, и $R^X$ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления $R^X$ выбран из $C_{1-6}$ алкила, галогена и $OR^{a2}$.

В некоторых вариантах осуществления Y является $CR^Y$, и $R^Y$ является отличным от H.

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $CR^Y$, и $R^Y$ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $CR^Y$, и $R^Y$ независимо выбран из $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ и $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $CR^Y$, и $R^Y$ независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, $OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ и $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $CR^Y$, и $R^Y$ независимо выбран из $NR^{c2}R^{d2}$ и $NR^{c2}C(O)R^{b2}$.

В некоторых вариантах $R^Y$ независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$

алкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, галогена, CN, $OR^{a2}$, $SR^{a2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ и $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, где указанные $C_{1-6}$ алкил, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$ алкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил из числа $R^Y$ каждый необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{1-6}$ галогеналкила, CN, $NO_2$, $OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$ и $S(O)_2R^{b2}$.

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $CR^Y$, и $R^Y$ независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила и $OR^{a2}$.

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $CR^Y$, и $R^Y$ представляет собой $OR^{a2}$.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $CR^Z$, и $R^Z$ является отличным от H.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $CR^Z$, и $R^Z$ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $CR^Z$, и $R^Z$ представляет собой $C_{1-6}$ алкил.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $CR^Z$, и $R^Z$ представляет собой $C_{1-6}$ алкил, галоген или CN.

В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{a1}$, $R^{b1}$, $R^{c1}$, $R^{d1}$, $R^{a2}$, $R^{b2}$, $R^{c2}$, и $R^{d2}$ независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила и $C_{1-6}$ галогеналкила, где $C_{1-6}$ алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из $Cy^3$, $Cy^3$-$C_{1-4}$ алкила, галогена, $C_{1-4}$ алкила, $C_{1-4}$ галогеналкила, $C_{1-6}$ галогеналкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, CN, $OR^{a3}$, $SR^{a3}$, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{a1}$, $R^{b1}$, $R^{c1}$, $R^{d1}$, $R^{a2}$, $R^{b2}$, $R^{c2}$ и $R^{d2}$ независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила и $C_{1-6}$ галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{a1}$, $R^{b1}$, $R^{c1}$, $R^{d1}$, $R^{a2}$, $R^{b2}$, $R^{c2}$ и $R^{d2}$ независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, $C_{1-6}$ галогеналкила, $C_{6-10}$ арила, $C_{3-7}$ циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкила, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$ алкила и 4-10-членного гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкила, где указанные $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ галогеналкил, $C_{6-10}$ арил, $C_{3-7}$ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкил, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$ алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкил каждый необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из $C_{1-4}$ алкила, $C_{1-4}$ галогеналкила, галогена, CN, $OR^{a3}$, $C(O)R^{b3}$, $C(O)OR^{a3}$ и $S(O)_2R^{b3}$.

В некоторых вариантах осуществления $R^{a2}$ выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, $C_{1-6}$ галогеналкила, $C_{6-10}$ арила, $C_{3-7}$ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкила, $C_{3-7}$ циклоалкила-$C_{1-4}$ алкила и 4-10-членного гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкила, где указанные $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ галогеналкил, $C_{6-10}$ арил, $C_{3-7}$ циклоалкил, 4-10-членный

гетероциклоалкил, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкил, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$ алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкил каждый необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из $C_{1-4}$ алкила, $C_{1-4}$-галогеналкила, галогена, CN, $OR^{a3}$, $C(O)R^{b3}$, $C(O)OR^{a3}$ и $S(O)_2R^{b3}$.

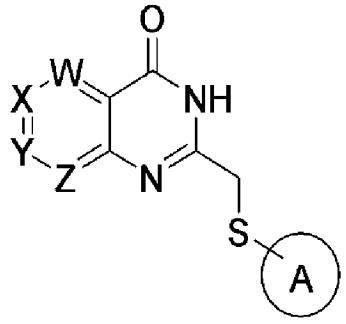
В некоторых вариантах осуществления $R^{c2}$ и $R^{d2}$ каждый независимо выбраны из H, $C_{1-6}$ алкила, $C_{1-6}$ галогеналкила, $C_{6-10}$ арила, $C_{3-7}$ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкила, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$ алкила и 4-10-членного гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкила, где указанные $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ галогеналкил, $C_{6-10}$ арил, $C_{3-7}$ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкил, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$ алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкил каждый необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из $C_{1-4}$ алкила, $C_{1-4}$ галогеналкила, галогена, CN, $OR^{a3}$, $C(O)R^{b3}$, $C(O)OR^{a3}$ и $S(O)_2R^{b3}$.

В некоторых вариантах осуществления $Cy^3$ представляет собой 4-10-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из $C_{1-4}$ алкила, $C_{1-4}$ галогеналкила, галогена, CN, $OR^{a3}$, $C(O)R^{b3}$, $C(O)OR^{a3}$ и $S(O)_2R^{b3}$.

В некоторых вариантах осуществления $Cy^3$ представляет собой 4-10-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из $C(O)R^{b3}$.

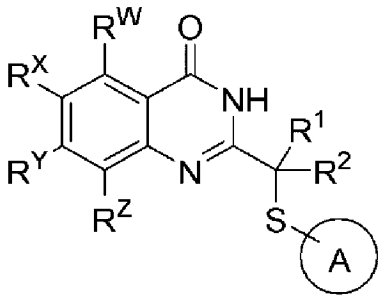
В некоторых вариантах осуществления $Cy^3$ представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена и $C(O)CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению имеют формулу II:

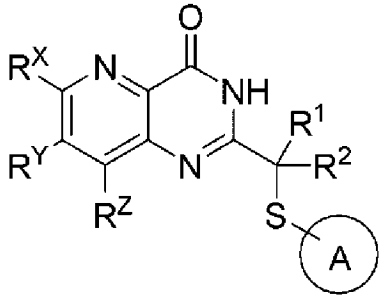



II.

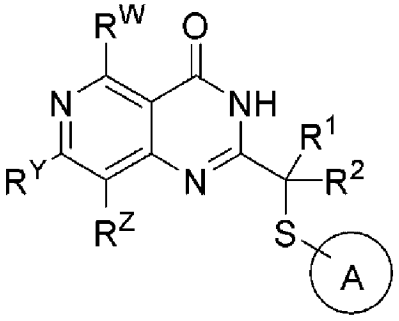
В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению имеют формулу IIIA, IIIB, IIIC, IIID или IIIE:



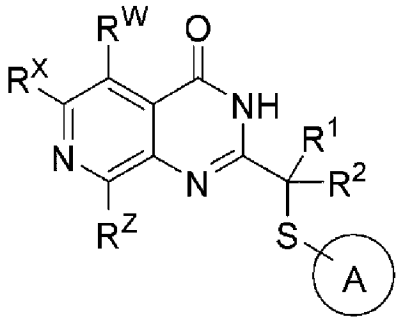

IIIA



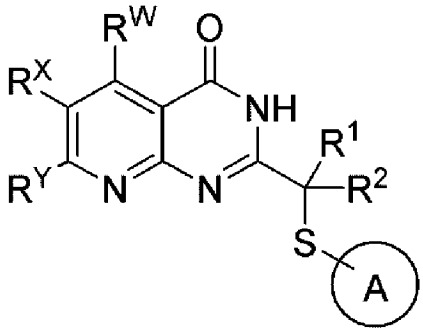

IIIB




IIIC

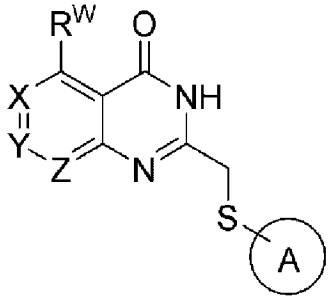



IIID

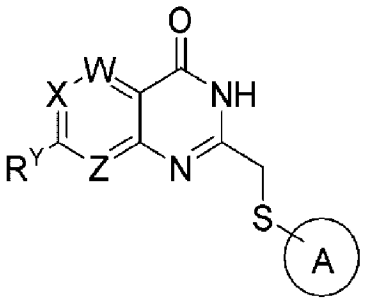



IIIE.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению имеют формулу IVA или IVB:




IVA




IVB.

Дополнительно следует принимать во внимание, что некоторые признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть предоставлены в комбинации в одном варианте осуществления. И наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предоставлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

В различных местах в настоящем описании заместители соединений по

изобретению раскрыты в виде групп или диапазонов. В частности, подразумевается, что изобретение включает всякую и каждую отдельную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин "$C_{1-6}$ алкил" специально предназначен для индивидуального раскрытия метила, этила, $C_3$ алкила, $C_4$ алкила, $C_5$ алкила и $C_6$ алкила.

В различных местах настоящего описания описаны различные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные кольца. Если не указано иное, эти кольца могут быть присоединены к остальной части молекулы через любой член кольца, как это допускается валентностью. Например, термин "пиридинил", "пиридил" или "пиридиновое кольцо" может относиться к пиридин-2-ильному, пиридин-3-ильному или пиридин-4-ильному кольцу.

Термин "n-членный", где "n" представляет собой целое число, обычно описывает число кольцеобразующих атомов во фрагменте, где число кольцеобразующих атомов равно "n". Например, пиперидинил представляет собой пример 6-членного гетероциклоалкильного кольца, пиразолил представляет собой пример 5-членного гетероарильного кольца, пиридил представляет собой пример 6-членного гетероарильного кольца и 1,2,3,4-тетрагидро-нафталин представляет собой пример 10-членной циклоалкильной группы.

Для соединений по изобретению, в которых переменная встречается более одного раза, каждая переменная может представлять собой отдельный фрагмент, независимо выбранный из группы, определяющей переменную. Например, если описана структура, имеющая две группы R, которые одновременно присутствуют в одном и том же соединении, две группы R могут представлять разные группы, независимо выбранные из группы, определенной для R.

В контексте настоящего описания выражение "необязательно замещенный" означает незамещенный или замещенный.

В контексте настоящего описания термин "замещенный" означает, что атом водорода заменен неводородной группой. Следует понимать, что замещение у данного атома ограничено валентностью.

В контексте настоящего описания термин "Ci-j", где i и j представляют собой целые числа, используемые в сочетании с химической группой, обозначает диапазон числа атомов углерода в химической группе, где i-j определяет диапазон. Например, $C_{1-6}$ алкил относится к алкильной группе, имеющей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

В контексте настоящего описания термин "алкил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 7, от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, химические группы, такие как метил, этил, *н*-пропил, изопропил, *н*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *н*-пентил, 2-метил-1-бутил, 3-пентил, *н*-гексил, 1,2,2-триметилпропил, *н*-гептил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа представляет собой

метил, этил или пропил.

В контексте настоящего описания термин "алкенил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к алкильной группе, имеющей одну или несколько углерод-углеродных двойных связей. В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этенил, *н*-пропенил, изопропенил, *н*-бутенил, *втор*-бутенил и тому подобное.

В контексте настоящего описания термин "алкинил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к алкильной группе, имеющей одну или несколько углерод-углеродных тройных связей. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления алкинильный фрагмент содержит от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода.

В контексте настоящего описания термин "галогено" или "галоген", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, включает фтор, хлор, бром и иод. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой F или Cl.

В контексте настоящего описания термин "галогеналкил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к алкильной группе, имеющей вплоть до полной валентности заместители в виде атома галогена, которые могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах атомы галогена представляют собой атомы фтора. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры галогеналкильных групп включают $CF_3$, $C_2F_5$, $CHF_2$, $CCl_3$, $CHCl_2$, $C_2Cl_5$ и тому подобное.

В контексте настоящего описания термин "алкокси", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы -О-алкил. Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси), трет-бутокси и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода.

В контексте настоящего описания термин "галогеналкокси", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы -О-(галогеналкил). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Примером галогеналкоксигруппы является $-OCF_3$.

В контексте настоящего описания термин "амино", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к $NH_2$.

В контексте настоящего описания термин "алкиламино", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы -NH(алкил). В некоторых вариантах осуществления алкиламиногруппа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкиламиногрупп включают метиламино, этиламино, пропиламино (например, н-пропиламино и изопропиламино) и тому подобное.

В контексте настоящего описания термин "диалкиламино", используемый отдельно

или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы -N(алкил)$_2$. Примеры диалкиламиногрупп включают диметиламино, диэтиламино, дипропиламино (например, ди(н-пропил)амино и ди(изопропил)амино) и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления каждая алкильная группа независимо имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода.

В контексте настоящего описания термин "циклоалкил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к неароматическому циклическому углеводороду, включая циклизованные алкильные и алкенильные группы. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных, мостиковых или спиро-кольца) кольцевые системы. В определение циклоалкила также включены фрагменты, которые имеют одно или несколько ароматических колец (например, арильных или гетероарильных колец), конденсированных (т.е. имеющих общую связь с) с циклоалкильным кольцом, например, бензопроизводные циклопентана, циклогексена, циклогексана и тому подобное, или пиридо-производные циклопентана или циклогексана. Кольцеобразующие атомы углерода циклоалкильной группы могут быть необязательно замещены оксо. Циклоалкильные группы также включают циклоалкилидены. Термин "циклоалкил" также включает мостиковые циклоалкильные группы (например, неароматические циклические углеводородные фрагменты, содержащие по меньшей мере один мостиковый углерод, такие как адмантан-1-ил) и спироциклоалкильные группы (например, неароматические углеводородные фрагменты, содержащие по меньшей мере два кольца, конденсированные через один атом углерода, такие как спиро[2,5]октан и тому подобное). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа содержит от 3 до 10 кольцевых членов или от 3 до 7 кольцевых членов. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа является моноциклической. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой $C_{3-7}$ моноциклическую циклоалкильную группу. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, тетрагидронафталинил, октагидронафталинил, инданил и т.п. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

В контексте настоящего описания термин "циклоалкилалкил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы циклоалкил-алкил-. В некоторых вариантах осуществления алкильная часть имеет от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или 1 атом(ов) углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная часть представляет собой метилен. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная часть имеет от 3 до 10 кольцевых членов или от 3 до 7 кольцевых членов. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа является моноциклической

или бициклической. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная часть является моноциклической. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная часть представляет собой $C_{3-7}$ моноциклическую циклоалкильную группу.

В контексте настоящего описания термин "гетероциклоалкил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к неароматическому кольцу или кольцевой системе, которая может необязательно содержать одну или несколько алкениленовых или алкиниленовых групп в качестве части кольцевой структуры, которая имеет по меньшей мере один гетероатомный кольцевой член, независимо выбранный из азота, серы, кислорода и фосфора. Гетероциклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных, мостиковых или спиро-кольца) кольцевые системы. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Также в определение гетероциклоалкила включены фрагменты, которые имеют одно или несколько ароматических колец (например, арильных или гетероарильных колец), конденсированных (то есть имеющих общую связь с) с неароматическим гетероциклоалкильным кольцом, например, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин и тому подобное. Гетероциклоалкильные группы могут также включать мостиковые гетероциклоалкильные группы (например, гетероциклоалкильный фрагмент, содержащий по меньшей мере один мостиковый атом, такой как азаадмантан-1-ил и тому подобное) и спирогетероциклоалкильные группы (например, гетероциклоалкильный фрагмент, содержащий по меньшей мере два кольца, конденсированные через один атом, такой как [1,4-диокса-8-аза-спиро[4.5]декан-N-ил] и тому подобное). В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа имеет от 3 до 10 кольцеобразующих атомов, от 4 до 10 кольцеобразующих атомов или от 3 до 8 кольцеобразующих атомов. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа имеет от 2 до 20 атомов углерода, от 2 до 15 атомов углерода, от 2 до 10 атомов углерода или примерно от 2 до 8 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа имеет от 1 до 5 гетероатомов, от 1 до 4 гетероатомов, от 1 до 3 гетероатомов или от 1 до 2 гетероатомов. Атомы углерода или гетероатомы в кольце(ах) гетероциклоалкильной группы могут быть окислены с образованием карбонильной, N-оксидной или сульфонильной группы (или другой окисленной связи), или атом азота может быть кватернизован. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная часть представляет собой $C_{2-7}$ моноциклическую гетероциклоалкильную группу. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа представляет собой морфолиновое кольцо, пирролидиновое кольцо, пиперазиновое кольцо, пиперидиновое кольцо, тетрагидропирановое кольцо, тетрагидропиридиновое кольцо, азетидиновое кольцо или тетрагидрофурановое кольцо.

В контексте настоящего описания термин "гетероциклоалкилалкил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы

гетероциклоалкил-алкил-. В некоторых вариантах осуществления алкильная часть имеет от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или 1 атом(ов) углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная часть представляет собой метилен. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная часть содержит от 3 до 10 кольцевых членов, от 4 до 10 кольцевых членов или от 3 до 7 кольцевых членов. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная часть является моноциклической. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная часть представляет собой $C_{2-7}$ моноциклическую гетероциклоалкильную группу.

В контексте настоящего описания термин "арил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к моноциклическому или полициклическому (например, конденсированной кольцевой системе) ароматическому углеводородному фрагменту, такому как, но не ограничиваясь ими, фенил, 1-нафтил 2-нафтил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления арильные группы имеют от 6 до 10 атомов углерода или 6 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую группу. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой фенил или нафтил.

В контексте настоящего описания термин "арилалкил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы арил-алкил-. В некоторых вариантах осуществления алкильная часть имеет от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или 1 атом(ов) углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная часть представляет собой метилен. В некоторых вариантах осуществления арильная часть представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую группу. В некоторых вариантах осуществления арилалкильная группа представляет собой бензил.

В контексте настоящего описания термин "гетероарил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к моноциклическому или полициклическому (например, конденсированной кольцевой системе) ароматическому углеводородному фрагменту, имеющему один или несколько гетероатомных кольцевых членов, независимо выбранных из азота, серы и кислород. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пиррил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, пирролил, азолил, хинолинил, изохинолинил, бензизоксазолил, имидазо[1,2-b]тиазолил или тому подобное. Атомы углерода или гетероатомы в кольце(ах) гетероарильной группы могут быть окислены с образованием карбонильной, N-оксидной или сульфонильной группы

(или другой окисленной связи), или атом азота может быть кватернизован при условии, что сохраняется ароматическая природа кольца. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа имеет от 3 до 10 атомов углерода, от 3 до 8 атомов углерода, от 3 до 5 атомов углерода, от 1 до 5 атомов углерода или от 5 до 10 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит от 3 до 14, от 4 до 12, от 4 до 8, от 9 до 10 или от 5 до 6 кольцеобразующих атомов. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит от 1 до 4, от 1 до 3 или от 1 до 2 гетероатомов.

В контексте настоящего описания термин "гетероарилалкил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы гетероарил-алкил-. В некоторых вариантах осуществления алкильная часть имеет от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или 1 атом(ов) углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная часть представляет собой метилен. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная часть представляет собой моноциклическую или бициклическую группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная часть имеет от 5 до 10 атомов углерода.

Описанные в настоящем документе соединения могут быть асимметрическими (например, иметь один или несколько стереоцентров). Подразумеваются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, если не указано иное. Соединения по настоящему изобретению, которые содержат асимметрически замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных веществ известны в данной области техники, такие как путем разделения рацемических смесей или путем стереоселективного синтеза. Геометрические изомеры олефинов, двойных связей C=N и тому подобное также могут присутствовать в описанных в настоящем документе соединениях, и все такие стабильные изомеры предусматриваются в настоящем изобретении. Цис- и транс-геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм.

Соединения по изобретению также включают таутомерные формы. Таутомерные формы образуются в результате обмена местами одинарной связи со смежной двойной связью вместе с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые представляют собой изомерные состояния протонирования, имеющие одинаковую эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают пары кетон-енол, пары амид-имидная кислота, пары лактам-лактим, пары енамин-имин и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, например, 1H- и 3H-имидазол, 1H-, 2H- и 4H-1,2,4-триазол, 1H- и 2H-изоиндол и 1H- и 2H-пиразол. Таутомерные формы могут быть в равновесии или стерически заблокированы в одной форме путем соответствующего замещения.

Соединения по изобретению также включают все изотопы атомов, входящих в состав промежуточных или конечных соединений. Изотопы включают те атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению включают по меньшей мере один атом дейтерия.

В контексте настоящего описания термин "соединение" означает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур, если не указано иное.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут встречаться вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (например, в форме гидратов и сольватов), или могут быть выделены.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению или их соли по существу выделены. "По существу выделенный" означает, что соединение по меньшей мере частично или в существенной степени отделено от среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную соединениями по изобретению. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 97% или по меньшей мере примерно 99% масс. соединений по изобретению или их соли. Способы выделения соединений и их солей являются стандартными в данной области техники.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в настоящем документе для обозначения тех соединений, веществ, композиций и/или дозированных форм, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соответствуя разумному соотношению польза/риск.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем документе. В контексте настоящего описания термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению включают нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основный или кислотный фрагмент, обычными химическими способами.

Обычно такие соли могут быть получены путем взаимодействия форм этих соединений в виде свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в смеси обоих. Списки подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17-е изд., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждый из которых включен в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте.

Синтез

Соединения по изобретению, включая их соли, могут быть получены с использованием известных методик органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из многочисленных возможных путей синтеза.

Реакции получения соединений по изобретению могут проводиться в подходящих растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители могут быть по существу не вступающими в реакцию с исходными веществами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых проводят реакции, например, при температурах, которые могут варьироваться от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данная реакция может быть проведена в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции специалист в данной области техники может выбрать подходящие растворители для конкретной стадии реакции.

Получение соединений по изобретению может включать защиту различных химических групп и удаление защиты с различных химических групп. Необходимость защиты и удаления защиты, а также выбор подходящих защитных групп могут быть легко определены специалистом в данной области техники. Химию защитных групп можно найти, например, в T.W. Greene и P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3-е. изд., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), который включен в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте.

Реакции могут контролироваться в соответствии с любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, образование продукта может контролироваться с помощью спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, $^{1}H$ или $^{13}C$), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, видимая в УФ-свете) или масс-спектрометрия, или с помощью хроматографии, такой как высокоэффективная жидкость хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография.

В контексте настоящего описания выражения "температура окружающей среды", "комнатная температура" и "к.т." понятны в данной области техники и в целом относятся к температуре, например, температуре реакции, примерно соответствующей температуре помещения, в котором проводится реакция, например, температуре от примерно 20°C до примерно 30°C.

Соединения по изобретению могут быть получены в соответствии с многочисленными препаративными путями, известными в литературе. Примеры синтетических способов получения соединений по изобретению представлены на схемах ниже.

**Схема 1**

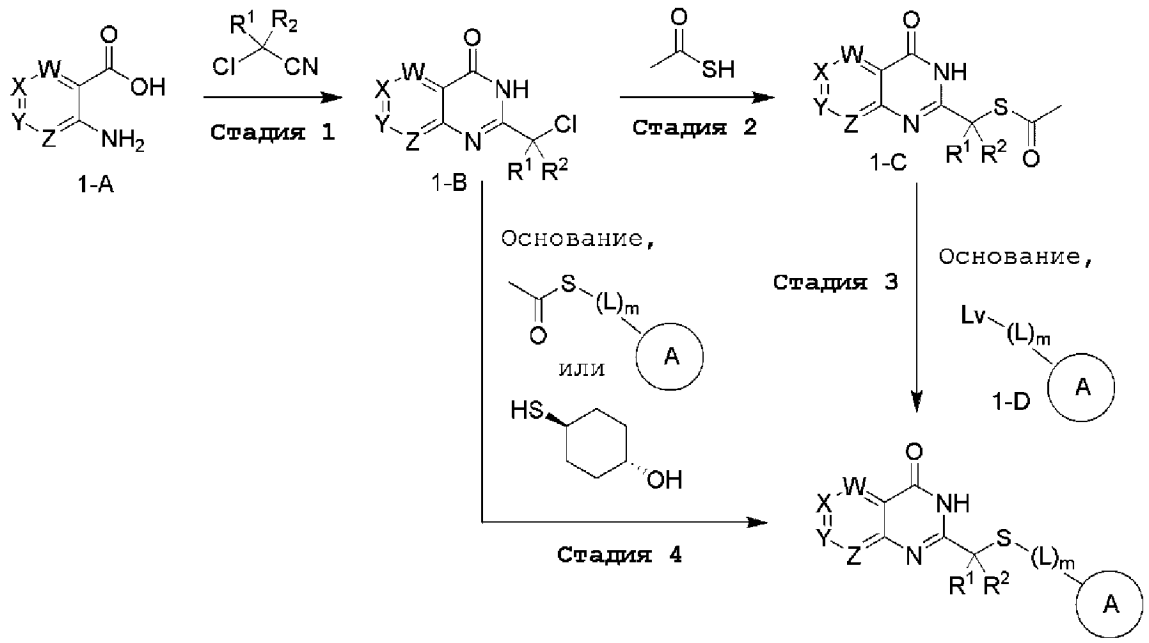



Схема 1 демонстрирует общий синтез хиназолиноновых соединений по изобретению. Замещенные аминобензойные кислоты (1-A), многие из которых коммерчески доступны или могут быть получены способами, известными специалисту в данной области техники, могут быть превращены в хлорметилхиназолиноны (1-B) путем обработки хлорацетонитрилом в присутствии предварительно приготовленного раствора металла, такого как натрий, в протонном растворителе, таком как метанол, при комнатной температуре (стадия 1). Хлоргруппа 1-B может быть превращена в тиоацетат (1-C) путем обработки тиоуксусной кислотой в полярном растворителе, таком как ДМФА, при комнатной температуре (стадия 2). Введение гетероциклов (кольца A) может быть осуществлено путем обработки подходящим электрофилом (1-D), где Lv представляет собой подходящую уходящую группу, такую как Br, I, метансульфонат или пара-толуолсульфонат, в присутствии основания, такого как водный гидроксид натрия, в полярном растворителе, таком как ДМФА, при повышенной температуре, такой как 90°C (стадия 3). Альтернативно, хиназолиноны по изобретению могут быть получены из хлорметилхиназолинонов (1-B) путем обработки тиоацетатзамещенным гетероциклом или *транс*-4-меркаптоциклогексанолом в присутствии основания, такого как водный гидроксид натрия, в полярном растворителе, таком как ДМФА, при комнатной температуре (стадия 4).

**Схема 2**

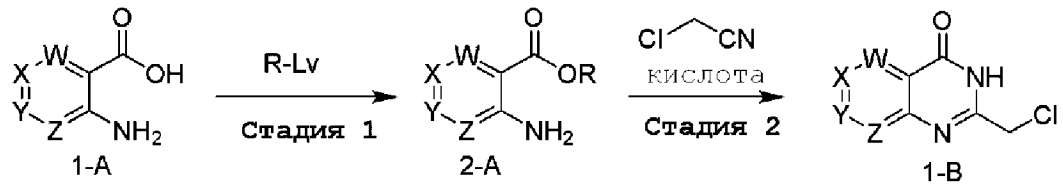



Схема 2 демонстрирует, что замещенные промежуточные хлорметилхиназолиноновые соединения (1-B) также могут быть получены из замещенных аминобензойных кислот (1-A) сначала путем превращения в сложные эфиры (2-A), такие как, где R представляет собой $C_{1-6}$ алкил, такой как метил, путем обработки R-Lv, где Lv представляет собой уходящую группу, такую как иодид, в присутствии основания, такого как карбонат калия, в полярном растворителе, таком как ДМФА, при подходящей температуре, такой как 0°C (стадия 1). Многие сложные эфиры (2-A) также могут быть приобретены коммерческим путем. Обработка сложных эфиров хлорацетонитрилом в присутствии кислоты, такой как хлористоводородная кислота, в растворителе, таком как диоксан, при подходящей температуре, такой как 50°C (стадия 2), дает хлорметилхиназолиноны (1-B), которые затем могут быть далее превращены в соединения по изобретению, как изображено на схеме 1.

**Схема 3**

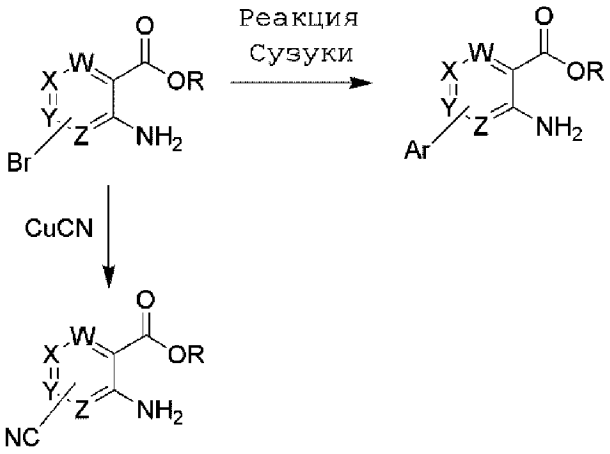



Схема 3 иллюстрирует, что функционализация исходного бромированного сложного эфира (например, где один из W, X, Y и Z представляет собой C-Br) может быть достигнута с помощью опосредованных палладием сочетаний, таких как реакции Сузуки, с получением производных, замещенных ароматическим кольцом (Ar относится к ароматическому кольцу, которое является или может быть дополнительно дериватизировано). Альтернативно, нитрильный заместитель может быть введен путем обработки исходного бромированного эфира с помощью CuCN в полярном растворителе, таком как NMP, при повышенной температуре, такой как 180°C. Затем функционализированные сложные эфиры могут быть превращены в хлорметилхиназолиноны, как показано на схеме 2.

**Схема 4**

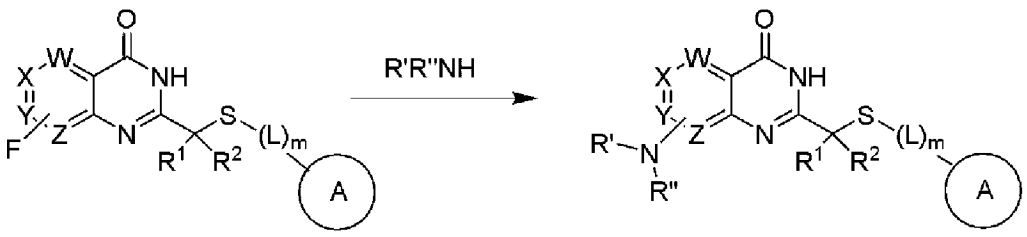



Схема 4 демонстрирует, что аминогруппа может быть введена путем обработки фторированного производного (например, где один из W, X, Y и Z представляет собой C-F) избытком амина (R'R''NH, где R' и R'' могут представлять собой, например, различные группы, определенные $R^{c2}$ и $R^{d2}$) при подходящей повышенной температуре, такой как 120°C.

**Схема 5**

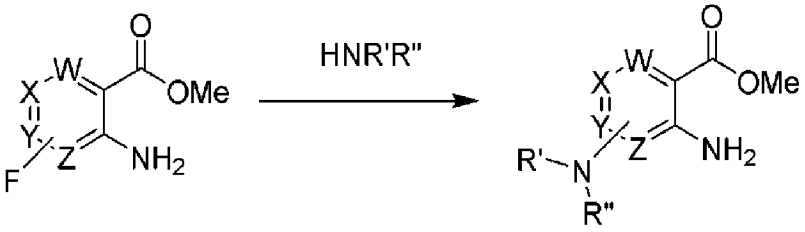



Схема 5 демонстрирует, что аминозаместитель также может быть введен путем обработки 2-амино-4-фторбензоата (например, где один из W, X, Y и Z представляет собой C-F) амином в полярном растворителе, таком как ДМСО, при повышенной температуре, такой как 80°C.

**Схема 6**

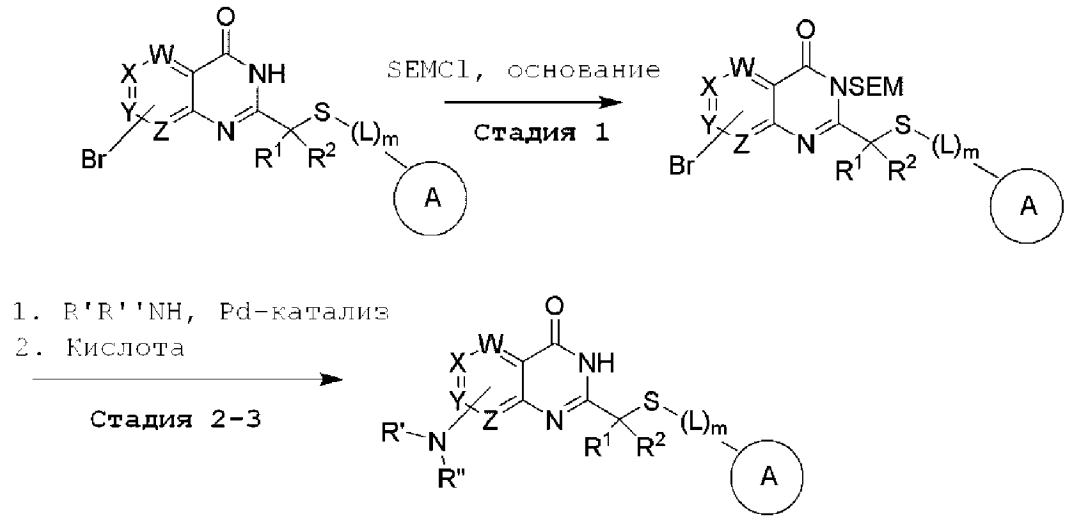



Схема 6 демонстрирует, что аминозаместитель может быть введен путем обработки бромированного исходного вещества основанием, таким как LiHMDS и SEMCl, в эфирном растворителе, таком как ТГФ, при подходящей температуре, такой как 0°C (стадия 1). За этой реакцией может следовать сочетание с аминами (R'R''NH), например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как $Pd_2(dba)_3$, фосфинового лиганда, такого как BINAP, основания, такого как *трет*-BuONa, в неполярном растворителе, таком

как толуол, при повышенной температуре, такой как 110°C (стадия 2). Защитная группа SEM может затем быть удалена обработкой кислотой, такой как HCl, в полярном растворителе, таком как диоксан, при слегка повышенной температуре, такой как 40°C (стадия 3).

**Схема 7**

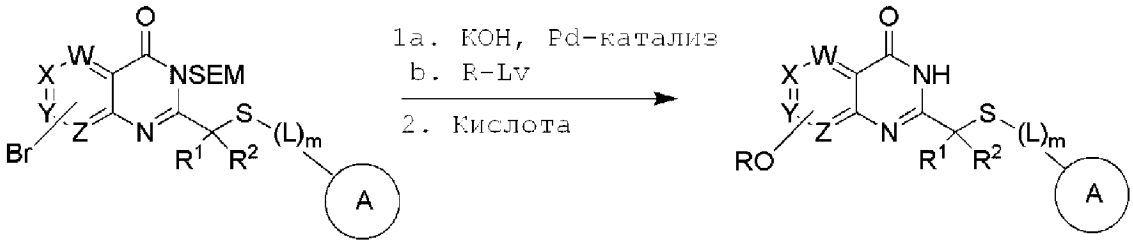



Схема 7 демонстрирует, что спиртовая функциональность может быть введена в защищенный с помощью SEM бромированный хиназолинон путем обработки сначала гидроксидом калия в присутствии палладиевого катализатора, такого как $Pd_2(dba)_3$, и фосфинового лиганда, такого как *трет*-BuXPhos, в растворителе, таком как смесь диоксана и воды, при повышенной температуре, такой как 90°C, с последующим добавлением электрофила, такого как алкилбромид, совместно с тетрабутиламмонийбромидом и перемешиванием при комнатной температуре (стадия 1, Lv представляет собой уходящую группу, а R представляет собой алкильную группу или другую группу, выбранную из $R^{a2}$). Удаление группы SEM может быть достигнуто путем обработки кислотой, такой как HCl (стадия 2).

**Схема 8**

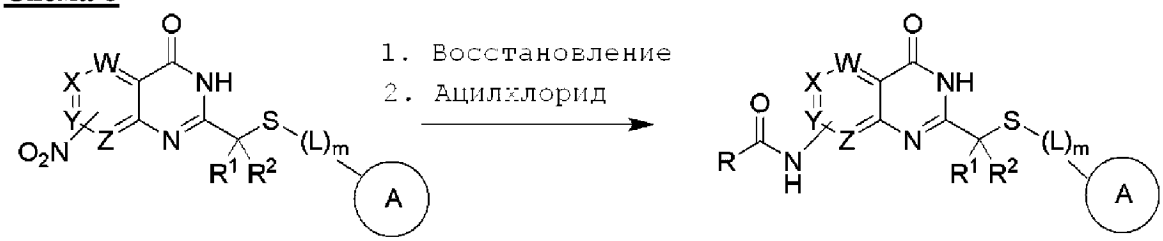
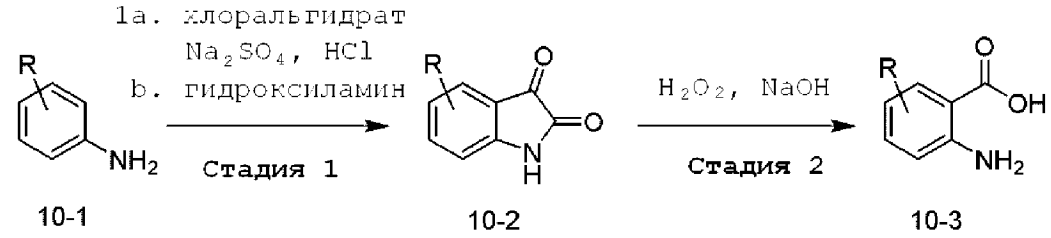



Схема 8 суммирует получение амидных соединений (R представляет собой, например, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенные кольцевые структуры). Нитропроизводные могут быть восстановлены до аминных производных путем обработки восстановителем, таким как железо, в присутствии хлорида аммония в смеси воды с протонным растворителем, таким как этанол, при повышенной температуре, такой как 80°C. Затем полученный амин может быть превращен в амид путем обработки ацилхлоридом (имеющим соответствующую группу R) в присутствии аминного основания, такого как триэтиламин, в неполярном растворителе, таком как ДХМ, при комнатной температуре.

**Схема 9**

Схема 9 суммирует получение карбоксамидов путем обработки производных карбоновой кислоты амином в присутствии реагента, связывающего амиды, такого как EDCI, вместе с HOBt в полярном растворителе, таком как ДМФА, при комнатной температуре.

**Схема 10**




Неводородные заместители R могут быть введены с помощью двухстадийной методики на схеме 10. Соответствующим образом замещенный 2-метиланилин (10-1) может быть обработан хлоральгидратом, сульфатом натрия и HCl в воде с последующим добавлением гидроксиламина и нагреванием при 70°C с получением промежуточного соединения метилиндолин-2,3-диона (10-2, стадия 1). Превращение в аминобензойную кислоту (10-3) может быть достигнуто путем обработки перекисью водорода и NaOH в воде при 50°C (стадия 2). Полученные аминобензойные кислоты затем могут быть превращены в хлорметилхиназолиноны с использованием способов, описанных выше.

**Схема 11**

Схема 11 демонстрирует, что тиоацетатные промежуточные соединения схемы 1, стадия 4, могут быть получены из подходящих электрофилов, таких как бромиды, иодиды, метансульфонаты или *пара*-толуолсульфонаты, путем обработки электрофилов тиоацетатом калия в полярном растворителе, таком как ДМФА, при комнатной температуре. В тех случаях, когда Lv=метансульфонат или *пара*-толуолсульфонат, сульфонатная группа может быть установлена из соответствующего спирта путем обработки спиртов подходящим сульфонилхлоридом и аминным основанием, таким как триэтиламин, в дихлорметане при 0°C с нагреванием до температуры окружающей среды.

**Схема 12**

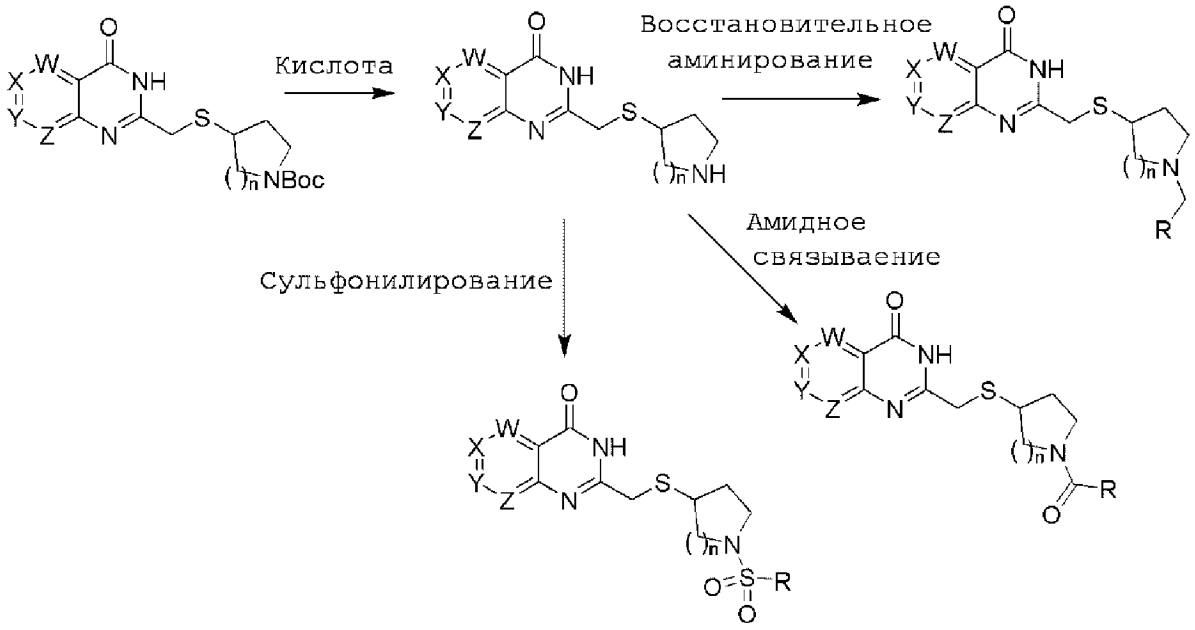



Схема 12 демонстрирует, что, когда кольцо A содержит Boc-защищенный циклический амин, с него сначала может быть удалена защита обработкой кислотой, чтобы "открыть" свободный амин, который затем может быть далее функционализирован. Представлена репрезентативная выборка таких модификаций, которая включает реакции восстановительного аминирования, реакции амидного связывания и реакции сульфонилирования.

**Схема 13**

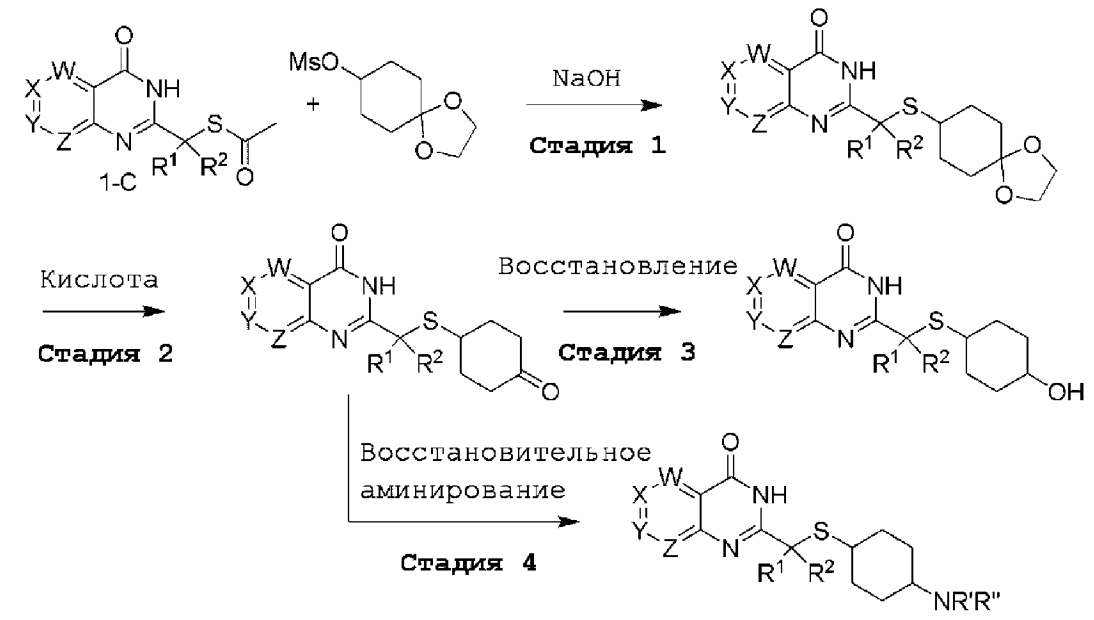



Схема 13 суммирует способы получения замещенных циклогексилтиоэфиров. Тиоацетат 1-C из схемы 1 может быть приведен в контакт с 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил метансульфонатом в присутствии основания, такого как гидроксид натрия (стадия 1). Ацеталь может быть удален путем обработки кислотой, такой как HCl, в полярном растворителе, таком как ТГФ, при комнатной температуре (стадия 2). Затем полученный кетон может быть далее функционализирован восстановлением с помощью источника

гидрида, такого как боргидрид натрия, в протонном растворителе, таком как метанол, при комнатной температуре (стадия 3). Альтернативно, кетон может быть превращен в амин путем восстановительного аминирования, например, путем обработки амином в присутствии источника гидрида, такого как цианоборгидрид натрия, в полярном растворителе, таком как ТГФ, при комнатной температуре (стадия 4).

**Схема 14**

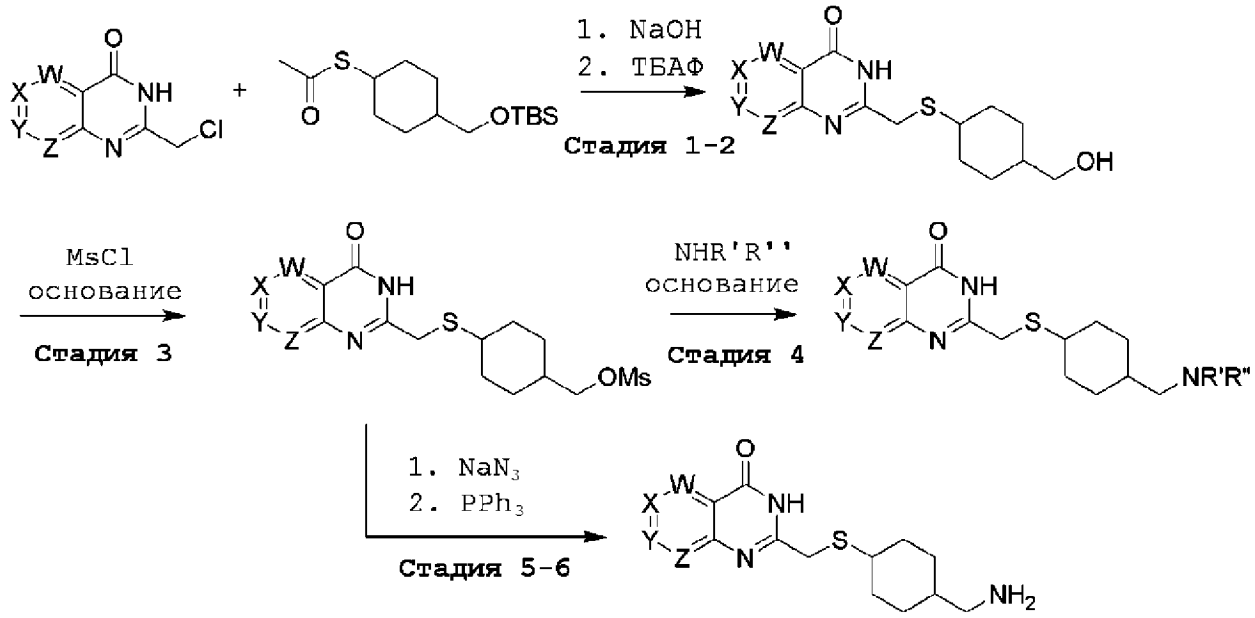



Схема 14 суммирует способы получения замещенных циклогексилтиоэфиров. Хлорметилхиназолинон (схема 1) может быть приведен в контакт с S-(4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)циклогексил)этантиоатом в присутствии гидроксида натрия с получением желаемого тиоэфира (стадия 1). Удаление группы TBS с помощью источника фторида, такого как ТБАФ, в полярном растворителе, таком как ТГФ, при повышенной температуре, такой как 50°C, дает первичный спирт (стадия 2). Спирт может быть превращен в метансульфонат путем обработки метансульфонилхлоридом в присутствии аминного основания, такого как триэтиламин, в неполярном растворителе, таком как ДХМ, при комнатной температуре (стадия 3). Затем метансульфонат может быть заменен на вторичные амины в присутствии основания-третичного амина, такого как триэтиламин, в полярном растворителе, таком как ТГФ, при повышенной температуре, такой как 100°C (стадия 4). Альтернативно, мезилат может быть превращен в первичный амин сначала путем обработки азидом натрия в полярном растворителе, таком как ДМФА, при 50°C, с последующей обработкой трифенилфосфином в смеси ТГФ/вода при комнатной температуре (стадии 5 и 6).

Способы применения

Соединения по изобретению могут ингибировать активность PARP14. Например, соединения по изобретению можно применять для ингибирования активности PARP14 в клетке или у индивидуума или пациента, нуждающегося в ингибировании фермента, путем введения ингибирующего количества соединения по изобретению в клетку,

индивидууму или пациенту.

Соединения по изобретению могут дополнительно ингибировать выработку IL-10 в клетке. Например, настоящее изобретение относится к способам ингибирования или уменьшения продукции IL-10 в клетке путем контактирования клетки с ингибитором PARP14 по изобретению.

В качестве ингибиторов PARP14 соединения по изобретению полезны в лечении различных заболеваний, связанных с аномальной экспрессией или активностью PARP14. Например, соединения по изобретению полезны в лечении рака. В некоторых вариантах осуществления раковые заболевания, поддающиеся лечению в соответствии с настоящим изобретением, включают гематопоэтические злокачественные новообразования, такие как лейкоз и лимфома. Примеры лимфом включают лимфому Ходжкина или неходжкинскую лимфому, множественную миелому, В-клеточную лимфому (например, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL)), хроническую лимфоцитарную лимфому (CLL), Т-клеточную лимфому, волосатоклеточную лимфому и лимфому Беркетта. Примеры лейкозов включают острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) и хронический миелогенный лейкоз (CML).

Другие раковые заболевания, поддающиеся лечению введением соединений по изобретению, включают рак печени (например, гепатоцеллюлярную карциному), рак мочевого пузыря, рак кости, глиому, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак эндометрия, эпителиальный рак, рак пищевода, саркому Юинга, рак поджелудочной железы, рак желчного пузыря, рак ЖКТ, желудочно-кишечные опухоли, рак головы и шеи, рак кишечника, саркому Капоши, рак почки, рак гортани, рак печени (например, гепатоцеллюлярную карциному), рак легкого, рак простаты, рак прямой кишки, рак кожи, рак желудка, рак яичка, рак щитовидной железы и рак матки.

В некоторых вариантах осуществления рак, поддающийся лечению введением соединений по изобретению, представляет собой множественную миелому, DLBCL, гепатоцеллюлярную карциному, рак мочевого пузыря, рак пищевода, рак головы и шеи, рак почки, рак простаты, рак прямой кишки, рак желудка, рак щитовидной железы, рак матки, рак молочной железы, глиому, фолликулярную лимфому, рак поджелудочной железы, рак легкого, рак толстой кишки или меланому.

Ингибиторы PARP14 по изобретению могут также иметь терапевтическое применение при расстройствах, связанных с PARP14, в таких группах заболеваний, как кардиология, вирусология, нейродегенерация, воспаление и боль, в частности, когда заболевания характеризуются сверхэкспрессией или повышенной активностью PARP14.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению полезны в лечении воспалительного заболевания. В некоторых вариантах осуществления воспалительные заболевания, поддающиеся лечению согласно настоящему изобретению, включают воспалительные заболевания кишечника (например, болезнь Крона или язвенный колит), воспалительный артрит, воспалительное демиелинизирующее

заболевание, псориаз, аллергию и астму, сепсис, аллергическое заболевание дыхательных путей (например, астму) и волчанку.

В контексте настоящего описания термин "клетка" относится к клетке, которая находится in vitro, ex vivo или in vivo. В некоторых вариантах осуществления клетка ex vivo может быть частью образца ткани, вырезанной из организма, такого как млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления клетка in vitro может представлять собой клетку в клеточной культуре. В некоторых вариантах осуществления клетка in vivo представляет собой клетку, живущую в организме, таком как млекопитающее.

В контексте настоящего описания термин "контактирование" относится к объединению указанных составляющих в системе in vitro или системе in vivo. Например, "контактирование" PARP14 или "контактирование" клетки с соединением по изобретению включает введение соединения по настоящему изобретению индивидууму или пациенту, такому как человек, имеющему PARP14, а также, например, введение соединения по изобретению в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий PARP14.

В контексте настоящего описания термины "индивидуум" или "пациент", используемые взаимозаменяемо, относятся к млекопитающим и, в частности, к людям.

В контексте настоящего описания выражение "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или медицинский ответ в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке, которого добивается исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист.

В контексте настоящего описания термин "лечащий" или "лечение" относится к 1) ингибированию заболевания у индивидуума, который испытывает действие или у которого выявлена патология или симптоматика заболевания (т.е. задерживает дальнейшее развитие патологии и/или симптоматики), или 2) облегчению заболевания у индивидуума, который испытывает действие или у которого выявлена патология или симптоматика заболевания (т.е. устраняет патологию и/или симптоматику).

В контексте настоящего описания термин "предотвращающий" или "предотвращение" относится к предотвращению заболевания у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, но еще не испытывает действие или у которого не выявлена патология или симптоматика заболевания.

Комбинированная терапия

Один или несколько дополнительных фармацевтических агентов или способов лечения, таких как, например, химиотерапия или другие противораковые агенты, усилители иммунитета, иммунодепрессанты, иммунотерапия, облучение, противоопухолевые и противовирусные вакцины, цитокиновая терапия (например, IL2, GM-CSF и т.д.) и/или ингибиторы киназы (тирозин или серин/треонин), эпигенетические ингибиторы или ингибиторы сигнальной трансдукции могут быть использованы в

комбинации с соединениями по настоящему изобретению. Агенты могут быть объединены с соединениями по настоящему изобретению в одной дозированной форме, или агенты могут вводиться одновременно или последовательно в виде отдельных дозированных форм.

Подходящие агенты для применения в сочетании с соединениями по настоящему изобретению для лечения рака включают химиотерапевтические агенты, таргетную терапию рака, иммунотерапию или лучевую терапию. Соединения по данному изобретению могут быть эффективными в сочетании с антигормональными агентами для лечения рака молочной железы и других опухолей. Подходящими примерами являются антиэстрогенные агенты, включая, но не ограничиваясь ими, тамоксифен и торемифен, ингибиторы ароматазы, включая, но не ограничиваясь ими, летрозол, анастрозол и экземестан, адренокортикостероиды (например, преднизон), прогестины (например, мегастрола ацетат) и антагонисты эстрогенового рецептора (например, фульвестрант). Подходящие антигормональные агенты, применяемые для лечения рака простаты и других видов рака, также можно комбинировать с соединениями по настоящему изобретению. Они включают антиандрогены, включая, но не ограничиваясь ими, флутамид, бикалутамид и нилутамид, аналоги гормона, высвобождающего лютеинизирующий гормон (LHRH), включая лейпролид, гозерелин, трипторелин и гистрелин, антагонисты LHRH (например, дегареликс), блокаторы андрогеновых рецепторов (например, энзалутамид) и агенты, которые ингибируют выработку андрогенов (например, абиратерон).

Ингибиторы ангиогенеза могут быть эффективными при некоторых опухолях в сочетании с ингибиторами FGFR. Они включают антитела против VEGF или VEGFR или ингибиторы киназы VEGFR. Антитела или другие терапевтические белки против VEGF включают бевацизумаб и афлиберцепт. Ингибиторы киназ VEGFR и других ингибиторов антиангиогенеза включают, но не ограничиваются ими, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, цедираниб, пазопаниб, регорафениб, бриваниб и вандетаниб.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают, например, алкилирующие агенты (включая, но не ограничиваясь ими, азотистые иприты, производные этиленимина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены), такие как урациловый иприт, хлорметин, циклофосфамид (Цитоксан™), ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтилен-меламин, триэтилентиофосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин и темозоломид.

Другие противораковые агенты включают в себя терапевтические средства на основе антител к костимулирующим молекулам, таким как CTLA-4, 4-1BB, PD-1 и PD-L1, или антитела к цитокинам (IL-10, TGF-β и т.д.). Типичные противораковые иммунотерапевтические средства на основе антител включают алемтузумаб, ипилимумаб, ниволумаб, офатумумаб и ритуксимаб.

Способы безопасного и эффективного введения большинства этих химиотерапевтических агентов известны специалистам в данной области техники. Кроме

того, их введение описано в стандартной литературе. Например, введение многих из химиотерапевтических агентов описано в Настольном справочнике врача "Physicians' Desk Reference" (PDR, например, издание 1996 года, Medical Economics Company, Монтвейл, Нью-Джерси), раскрытие которого, как изложено, включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте.

Фармацевтические составы и дозированные формы

При использовании в качестве лекарственных средств соединения по изобретению могут быть введены в форме фармацевтических композиций. Фармацевтическая композиция относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя. Эти композиции могут быть получены способом, хорошо известным в области фармацевтики, и могут быть введены различными путями, в зависимости от того, желательно ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть пероральным, местным (в том числе офтальмологическим и на слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), пульмональным (например, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, в том числе посредством небулайзера; интратрахеальным, интраназальным, эпидермальным и трансдермальным), окулярным или парентеральным.

Данное изобретение также включает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента одно или несколько из указанных выше соединений по изобретению в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. При изготовлении композиций по изобретению активный ингредиент обычно смешивают с эксципиентом, разбавляют эксципиентом или заключают в такой носитель в форме, например, капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда эксципиент служит разбавителем, он может быть твердым, полутвердым или жидким веществом, которое действует в качестве наполнителя, носителя или среды для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% масс. активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных растворов для инъекций и стерильных упакованных порошков.

Композиции могут быть приготовлены в виде стандартной дозированной формы. Термин "стандартная дозированная форма" относится к физически дискретной единице, подходящей в качестве единичных доз для субъектов-людей и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заранее определенное количество активного вещества, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим эксципиентом.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз и обычно вводится в фармацевтически эффективном количестве. Тем не менее, следует

понимать, что количество фактически вводимого соединения обычно определяется врачом в соответствии с учитываемыми обстоятельствами, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения, конкретное вводимое соединение, возраст, массу и реакцию отдельного пациента, тяжесть симптомов пациента и тому подобное.

Для приготовления твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим эксципиентом с образованием твердой композиции до придания ей лекарственной формы, содержащей гомогенную смесь соединения по настоящему изобретению. Когда речь идет об этих композициях до придания им лекарственной формы как о гомогенных, активный ингредиент обычно равномерно распределен по всей композиции, так что композицию можно легко разделить на одинаково эффективные стандартные дозированные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Этот твердый предварительный состав затем разделяют на стандартные дозированные формы описанного выше типа, содержащие, например, от 0,1 до примерно 500 мг активного ингредиента по настоящему изобретению.

Таблетки или пилюли по настоящему изобретению могут быть покрыты оболочкой или иным образом компаундированы с получением дозированной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля могут содержать внутренний дозированный компонент и внешний дозированный компонент, причем последний находится в форме оболочки на первом. Два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для противодействия распаду в желудке и позволяет внутреннему компоненту без изменений проходить в двенадцатиперстную кишку или задерживать его высвобождение. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий могут быть использованы различные вещества, такие вещества включают ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими веществами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые соединения и композиции по настоящему изобретению могут быть включены для введения перорально или путем инъекции, включают водные растворы, подходящие ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические носители.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят путем вдыхания через рот или нос для местного или системного действия. Композиции могут быть распылены с использованием инертных газов. Распыленные растворы могут вдыхаться непосредственно из распыляющего устройства, или распыляющее устройство может быть прикреплено к корпусу лицевых масок или дыхательному аппарату с положительным перемежающимся давлением.

Композиции в виде раствора, суспензии или порошка могут быть введены перорально или назально из устройств, которые доставляют композицию соответствующим образом.

Количество соединения или композиции, вводимое пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что подлежит введению, цели введения, такой как профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и тому подобного. В терапевтических применениях композиции могут быть введены пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичного купирования симптомов заболевания и его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от болезненного состояния, подвергаемого лечению, а также от мнения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, масса и общее состояние пациента и тому подобное.

Композиции, вводимые пациенту, могут быть в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть стерилизованы обычными методами стерилизации или могут быть стерильно отфильтрованы. Водные растворы могут быть упакованы для использования как есть или лиофилизированы, причем лиофилизированный препарат объединяют со стерильным водным носителем перед введением.

Терапевтическая дозировка соединений по настоящему изобретению может варьироваться в зависимости, например, от конкретного применения, для которого проводится лечение, способа введения соединения, здоровья и состояния пациента и решения назначающего врача. Пропорция или концентрация соединения по изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (например, гидрофобность) и путь введения. Например, соединения по изобретению могут быть предоставлены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от примерно 0,1 до примерно 10% масс./об. соединения для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны доз составляют от примерно 1 мкг/кг до примерно 1 г/кг массы тела в день. В некоторых вариантах осуществления диапазон доз составляет от примерно 0,01 мг/кг до примерно 100 мг/кг массы тела в день. Дозировка, вероятно, зависит от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав эксципиента и способ его введения. Эффективные дозы могут быть экстраполированы из кривых доза-ответ, полученных из тестовых систем in vitro или на животных моделях.

Соединения по изобретению также могут быть представлены в комбинации с одним или несколькими дополнительными активными ингредиентами, которые могут включать в себя любой фармацевтический агент, такой как противовирусные агенты, противораковые агенты, вакцины, антитела, усилители иммунитета, иммунодепрессанты, противовоспалительные агенты и тому подобное.

**ПРИМЕРЫ**

Оборудование: Спектры $^1$H ЯМР регистрировали при 400 МГц с использованием спектрометра Bruker AVANCE 400 МГц. Интерпретацию ЯМР проводили с использованием программного обеспечения MestReC или MestReNova для определения химического сдвига и мультиплетности. В тех случаях, когда наблюдали два смежных пика равной или неравной высоты, эти два пика могли быть отмечены либо как мультиплет, либо как дублет. В случае дублета может быть определена константа спин-спинового взаимодействия с использованием этого программного обеспечения. В любом данном примере один или несколько протонов могут не наблюдаться из-за перекрывания пиками воды и/или растворителя. Оборудование и условия ЖХМС являются следующими:

ЖХ: Agilent Technologies серии 1290, бинарный насос, диодно-матричный детектор. Колонка Agilent Poroshell 120 EC-C18, 2,7 мкм, 4,6 × 50 мм. Подвижная фаза: A: 0,05% муравьиной кислоты в воде (об./об.), B: 0,05% муравьиной кислоты в ACN (об./об.). Скорость потока: 1 мл/мин при 25°C. Детектор: 214 нм, 254 нм. Время остановки градиента 10 мин. Программа градиента:

| T (мин) | A(%) | B(%) |
|---|---|---|
| 0,0 | 90 | 10 |
| 0,5 | 90 | 10 |
| 8,0 | 10 | 90 |
| 10,0 | 0 | 100 |

МС: G6120A, квадрупольный ЖХ/МС, источник ионов: ES-API, полный ионный поток (TIC): 70□1000 м/з, фрагментор: 60, расход осушающего газа: 10 л/мин, давление распылителя: 35 фунтов на квадратный дюйм, температура осушающего газа: 350°C, напряжение на капилляре $V_{кап}$: 3000В.

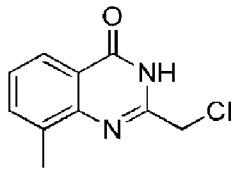
Подготовка образца: образцы растворяли в ACN или метаноле в концентрации 1□10 мг/мл, затем фильтровали через фильтрующую мембрану 0,22 мкм. Объем вводимой пробы: 1□10 мкл.

Определения: AcCl (ацетилхлорид); ACN (ацетонитрил); $Ac_2O$ (уксусный ангидрид); AcOH (уксусная кислота); AcSH (тиоуксусная кислота); атм. (атмосфера); BINAP (2,2'-биС(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил); BOP ((бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат); BnBr (бензилбромид); Boc (*трет*-бутоксикарбонил); $Boc_2O$ (ди-*трет*-бутил дикарбонат); $CDCl_3$ (дейтерированный хлороформ); $CD_3OD$ (дейтерированный метанол); конц. (концентрированный); CO (монооксид углерода); dba (дибензилиденацетон); ДХМ (дихлорметан); ДИПЭА (N, N-диизопропилэтиламин); ДМАП (4-диметиламинопиридин); ДМЭ (1,2-диметоксиэтан); ДМФА (N, N-диметилформамид); ДМСО (диметилсульфоксид); ДМСО-$d_6$ (дейтерированный диметилсульфоксид); EDCI (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид); экв. (эквивалент); ES-API (ионизация электрораспылением при атмосферном давлении); $Et_3N$ (триэтиламин); $Et_2O$ (диэтиловый

эфир); EtOAc (этилацетат); EtOH (этанол); г (грамм); ч (час); HATU (1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат); HOBt (гидроксибензотриазол); $^1$H ЯМР (протонный ядерный магнитный резонанс); Гц (герц); KSAc (тиоацетат калия); л (литр); ЖХМС (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия); LiHMDS (бистриметилсилил)амид лития); М (молярный); MeOH (метанол); мг (миллиграммы); МГц (мегагерц); мин (минуты); мл (миллилитры), ммоль (миллимоли); MsCl (метансульфонилхлорид); н-BuLi (н-бутиллитий); NMP (N-метил-2-пирролидон); PhOH (фенол); преп. ВЭЖХ (препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография); преп. ТСХ (препаративная тонкослойная хроматография); м.д. (миллионные доли); фунт/кв. дюйм (фунтов на квадратный дюйм); п-ТСК (п-толуолсульфокислота); руВОР ((бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфоний гексафторфосфат); КТ (комнатная температура); SEM (2-(триметилсилил)этоксиметил); SEMCl (2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид); ТБАФ (тетра-н-бутиламмоний фторид); *трет*-BuXPhos (2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил; ТФУК (трифторуксусная кислота); ТГФ (тетрагидрофуран); ТСХ (тонкослойная хроматография); об./об. (объем/объем).

Синтез промежуточных соединений

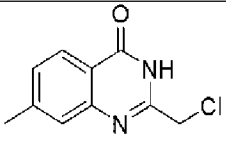
**Пром.соед.-А1**: 2-(Хлорметил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он

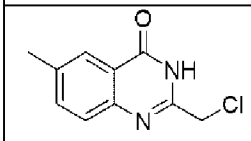
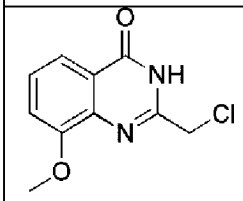
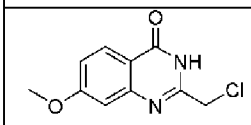
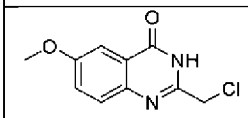
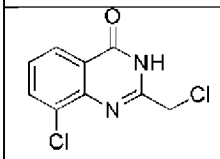
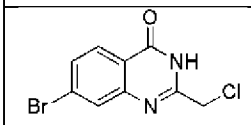
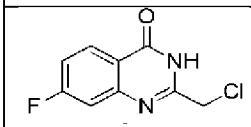
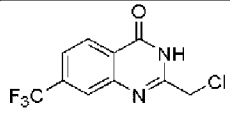
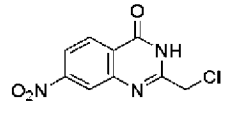


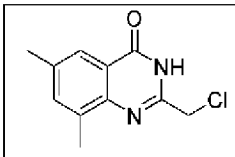
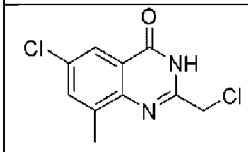
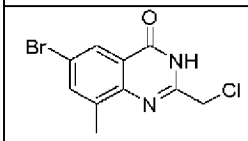
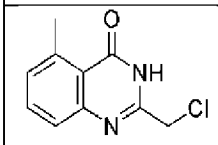

Хлорацетонитрил (75 г, 0,99 моль, 3 экв.) добавляли по каплям к предварительно приготовленному раствору натрия (1,52 г, 6,6 ммоль, 0,2 экв.) в метаноле (200 мл) в течение 10 мин при КТ в атмосфере азота. После перемешивания в течение 1 ч добавляли раствор 2-амино-3-метилбензойной кислоты (50 г, 0,33 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (700 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение еще 2 ч. Полученный осадок собирали фильтрацией и промывали водой, затем MeOH и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (46,9 г, 68%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 209,0.

Следующие промежуточные соединения в таблице 1 получали аналогичным образом из подходящего аминокислотного исходного вещества в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-А1.

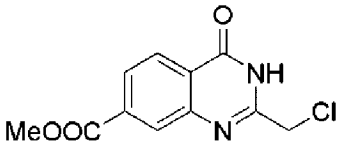
Таблица 1

| **Промежуточное соединение** | **Название** | **Аминокислота** | **ЖХМС: $[M+H]^+$** |
|---|---|---|---|
|  | 2-(Хлорметил)-7-метилхиназолин-4(3H)-он | 2-амино-4-метилбензойная кислота | 209,0 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Пром.соед.-A2** | | | |
|  **Пром.соед.-A3** | 2-(Хлорметил)-6-метилхиназолин-4(3H)-он | 2-амино-5-метилбензойная кислота | 209,0 |
|  **Пром.соед.-A4** | 2-(Хлорметил)-8-метоксихиназолин-4(3H)-он | 2-амино-3-метоксибензойная кислота | 225,0 |
|  **Пром.соед.-A5** | 2-(Хлорметил)-7-метоксихиназолин-4(3H)-он | 2-амино-4-метоксибензойная кислота | 225,0 |
|  **Пром.соед.-A6** | 2-(Хлорметил)-6-метоксихиназолин-4(3H)-он | 2-амино-5-метоксибензойная кислота | 225,0 |
|  **Пром.соед.-A7** | 8-Хлор-2-(хлорметил)хиназолин-4(3H)-он | 2-амино-3-хлорбензойная кислота | 229,0 |
|  **Пром.соед.-A8** | 7-Бром-2-(хлорметил)хиназолин-4(3H)-он | 2-амино-4-бромбензойная кислота | 272,9 |
|  **Пром.соед.-A9** | 2-(Хлорметил)-7-фторхиназолин-4(3H)-он | 2-амино-4-фторбензойная кислота | 213,0 |
|  **Пром.соед.-A10** | 2-(Хлорметил)-7-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он | 2-амино-4-(трифторметил)бензойная кислота | 263,0 |
|  **Пром.соед.-A11** | 2-(Хлорметил)-7-нитрохиназолин-4(3H)-он | 2-амино-4-нитробензойная кислота | 240,0 |

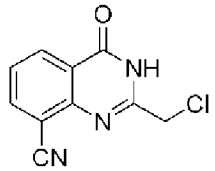
| | | | |
|---|---|---|---|
|  **Пром.соед.-A12** | 2-(Хлорметил)-6,8-диметилхиназолин-4(3H)-он | 2-амино-3,5-диметилбензойная кислота | 223,1 |
|  **Пром.соед.-A13** | 6-Хлор-2-(хлорметил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он | 2-амино-5-хлор-3-метилбензойная кислота | 243,0 |
|  **Пром.соед.-A14** | 6-Бром-2-(хлорметил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он | 2-амино-5-бром-3-метилбензойная кислота | 287,0 |
|  **Пром.соед.-A15** | 2-(Хлорметил)-5-метилхиназолин-4(3H)-он | 2-амино-6-метилбензойная кислота | 209,0 |

**Пром.соед.-A16:** Метил 2-(хлорметил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-7-карбоксилат



Хлорацетонитрил (9 г, 120 ммоль, 5 экв.) и диметил 2-аминотерефталат (5 г, 23,9 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в растворе 4,5 M HCl/диоксана (80 мл), и смесь нагревали при 50°C в течение 3 ч в атмосфере $N_2$. Смесь охлаждали до КТ, и осадок собирали фильтрованием, промывали диоксаном (10 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (6 г, 98%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 253,0.

**Пром.соед.-A17:** 2-(Хлорметил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-карбонитрил



*Стадия* 1: *Этил 2-амино-3-бромбензоат*

К суспензии 2-амино-3-бромбензойной кислоты (1,1 г, 5,1 ммоль, 1,0 экв.) и $Cs_2CO_3$ (3,3 г, 10,2 ммоль, 2 экв.) в ДМФА (10 мл) при 0°C добавляли EtI (0,95 г, 6,1 ммоль, 1,2 экв.) по каплям. Затем смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 16 ч. Смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3).

Органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, 50:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (820 мг, 68%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 244,1.

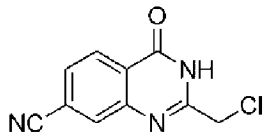
*Стадия* 2. *Этил 2-амино-3-цианобензоат*

К раствору этил 2-амино-3-бромбензоата (340 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) в NMP (4 мл) добавляли CuCN (251 мг, 2,8 ммоль, 2,0 экв.), и смесь нагревали при 180°C в течение 4 ч. После охлаждения до КТ добавляли воду (20 мл), и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, 10:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 64%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 191,3.

*Стадия* 3: *2-(Хлорметил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-карбонитрил*

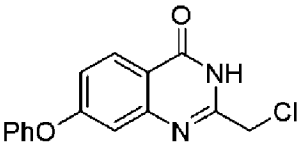
Указанное в заголовке соединение получали из этил 2-амино-3-цианобензоата и хлорацетонитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A16. ЖХМС: $[M+H]^+$ 220,2.

**Пром.соед.-A18**: 2-(Хлорметил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-7-карбонитрил




Указанное в заголовке соединение получали из 2-амино-4-бромбензойной кислоты в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A17. ЖХМС: $[M+H]^+$ 220,1.

**Пром.соед.-A19:** 2-(Хлорметил)-7-феноксихиназолин-4(3H)-он




*Стадия* 1: *Метил 2-нитро-4-феноксибензоат*

К раствору метил 4-фтор-2-нитробензоата (1,0 г, 5 ммоль, 1,0 экв.) и PhOH (0,79 г, 7,5 ммоль, 1,5 экв.) в ДМСО (10 мл) добавляли $K_2CO_3$ (1,38 г, 10 ммоль, 2 экв.), и смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. После охлаждения до КТ добавляли воду (50 мл), и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, 25:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 88%) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно использовали на последующей стадии.

*Стадия* 2. *Метил 2-амино-4-феноксибензоат*

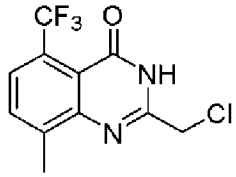
К раствору метил 2-нитро-4-феноксибензоата (1,2 г, 4,4 ммоль) в EtOAc (20 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (1,2 г, влажность 5%) и смесь перемешивали при КТ в атмосфере $H_2$

(1 атм) в течение ночи. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,15 г, 100%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: $[M+H]^+$ 244,1.

*Стадия* 3: *2-(Хлорметил)-7-феноксихиназолин*-4(3H)-*он*

Указанное в заголовке соединение получали из 2-амино-4-феноксибензоата и хлорацетонитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A16. ЖХМС: $[M+H]^+$ 287,1.

**Пром.соед.-A20:** 2-(Хлорметил)-8-метил-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он




*Стадия* 1: 7-*Метил*-4-*(трифторметил)индолин*-2,3-*дион*

К раствору хлоральгидрата (4,4 г, 26,4 ммоль, 1,1 экв.) и $Na_2SO_4$ (13,6 г) в воде (20 мл) добавляли раствор 2-метил-5-(трифторметил)анилина (4,2 г, 24 ммоль, 1,0 экв.) в конц. HCl (2,5 мл) по каплям с последующим добавлением раствора гидроксиламина гидрохлорида (5,46 г) в воде (20 мл). Затем смесь нагревали при 70°C в течение 6 ч, затем давали остыть до КТ и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (20 мл × 3) и сушили с получением указанного в заголовке соединения (2 г, 36%). ЖХМС: $[M+H]^+$ 247,3.

*Стадия* 2: *2-Амино*-3-*метил*-6-*(трифторметил)бензойная кислота*

К раствору 7-метил-4-(трифторметил)индолин-2,3-диона (500 мг, 2,2 ммоль, 1,0 экв.) в 2M NaOH (2,5 мл, 2,3 экв.) добавляли $H_2O_2$ (30%, 0,6 мл), и смесь нагревали при 50°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой (5 мл) и доводили до pH 6-7 с помощью 1M HCl. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой (10 мл × 2) и сушили с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 86%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 220,1.

*Стадия* 3: *Метил 2-амино*-3-*метил*-6-*(трифторметил)бензоат*

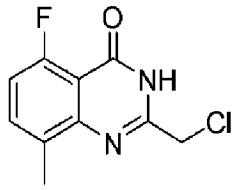
К суспензии 2-амино-3-метил-6-(трифторметил)бензойной кислоты (1,0 г, 4,4 ммоль, 1,0 экв.) и $K_2CO_3$ (1,2 г, 8,8 ммоль, 2 экв.) в ДМФА (20 мл) при 0°C по каплям добавляли MeI (0,9 г, 6,1 ммоль, 1,5 экв.), и смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 16 ч. Смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, 50:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (740 мг, 69%) в виде коричневого масла. ЖХМС: $[M+H]^+$ 234,2.

*Стадия* 4: *2-(Хлорметил)*-8-*метил*-5-*(трифторметил)хиназолин*-4(3H)-*он*

Указанное в заголовке соединение получали из метил 2-амино-3-метил-6-(трифторметил)бензоата и хлорацетонитрила в соответствии со способом, описанным для

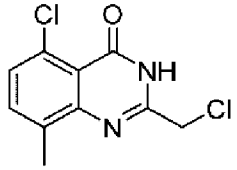
пром.соед.-A16. ЖХМС: $[M+H]^+$ 277,1.

**Пром.соед.-A21:** 2-(Хлорметил)-5-фтор-8-метилхиназолин-4(3H)-он



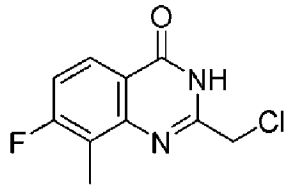

Указанное в заголовке соединение получали из 4-фтор-7-метилиндолин-2,3-диона в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A20, стадии 2, 3, 4. ЖХМС: $[M+H]^+$ 227,1.

**Пром.соед.-A22:** 5-Хлор-2-(хлорметил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он




Указанное в заголовке соединение получали из 5-хлор-2-метиланилина в соответствии со способами, описанными для пром.соед.-A20. ЖХМС: $[M+H]^+$ 243,0.

**Пром.соед.-A23:** 2-(Хлорметил)-7-фтор-8-метилхиназолин-4(3H)-он



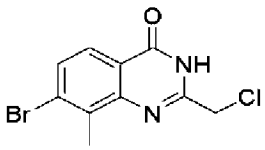

*Стадия* 1: *Метил 2-амино-4-фтор-3-метилбензоат*

Указанное в заголовке соединение получали из 2-амино-4-фтор-3-метилбензойной кислоты в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A20, стадия 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 184,1.

*Стадия* 2. 2-*(Хлорметил)*-7-*фтор*-8-*метилхиназолин*-4(3H)-*он*

Указанное в заголовке соединение получали из метил 2-амино-4-фтор-3-метилбензоата и хлорацетонитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A16. ЖХМС: $[M+H]^+$ 227,1.

**Пром.соед.-A24:** 7-Бром-2-(хлорметил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он



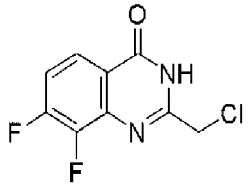

*Стадия* 1: *Метил 2-амино-4-бром-3-метилбензоат*

Указанное в заголовке соединение получали из 2-амино-4-бром-3-метилбензойной кислоты в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A20, стадия 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 229,9.

*Стадия* 2. 2-*(Хлорметил)*-7-*бром*-8-*метилхиназолин*-4(3H)-*он*

Указанное в заголовке соединение получали из метил 2-амино-4-бром-3-метилбензоата и хлорацетонитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A16. ЖХМС: $[M+H]^+$ 286,9.

**Пром.соед.-A25:** 2-(Хлорметил)-7,8-дифторхиназолин-4(3H)-он



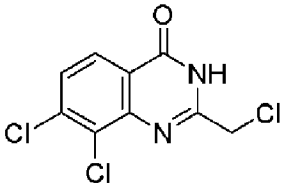
*Стадия* 1: *Метил 2-амино*-3,4-*дифторбензоат*

Указанное в заголовке соединение получали из 2-амино-3,4-дифторбензойной кислоты в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A20, стадия 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 188,1.

*Стадия* 2: 2-*(Хлорметил)*-7,8-*дифторхиназолин*-4(3H)-*он*

Указанное в заголовке соединение получали из метил 2-амино-3,4-дифторбензоата и хлорацетонитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A16. ЖХМС: $[M+H]^+$ 231,0.

**Пром.соед.-A26:** 7,8-Дихлор-2-(хлорметил)хиназолин-4(3H)-он



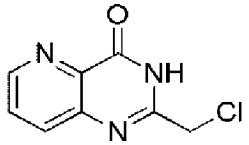
*Стадия* 1. *Метил 2-амино*-3,4-*дихлорбензоат*

Указанное в заголовке соединение получали из 2-амино-3,4-дихлорбензойной кислоты в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A20, стадия 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 220,0.

*Стадия* 2: 7,8-*Дихлор*-2-*(хлорметил)хиназолин*-4(3H)-*он*

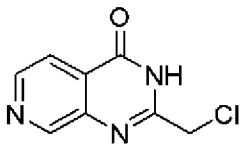
Указанное в заголовке соединение получали из метил 2-амино-3,4-дихлорбензоата и хлорацетонитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A16. ЖХМС: $[M+H]^+$ 263,0.

**Пром.соед.-A27:** 2-(Хлорметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он



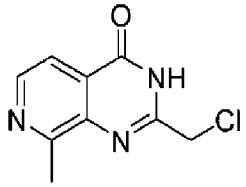
Указанное в заголовке соединение получали из метил 3-аминопиколината и хлорацетонитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A16, но при 120°C в микроволновом реакторе в течение 1 ч. ЖХМС: $[M+H]^+$ 196,0.

**Пром.соед.-A28:** 2-(Хлорметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он



Указанное в заголовке соединение получали из метил 3-аминоизоникотината и хлорацетонитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A16, но при 120°C в микроволновом реакторе в течение 1 ч. ЖХМС: $[M+H]^+$ 196,0.

**Пром.соед.-A29:** 2-(Хлорметил)-8-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он



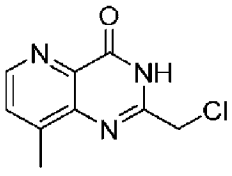
*Стадия* 1: *Метил 3-амино-2-метилисоникотинат*

К раствору метил 3-амино-2-хлоризоникотината (2,0 г, 10,7 ммоль, 1,0 экв.) и 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (4,0 г, 32,2 ммоль, 3,0 экв.) в 1,4-диоксане (40 мл) в атмосфере $N_2$ добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (1,6 г, 2,1 ммоль, 0,2 экв.) и $K_2CO_3$ (3,0 г, 21,4 ммоль, 2,0 экв.), и смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (40 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, от 5:1 до 3:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (1,9 г, 100%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 167,1.

*Стадия* 2: *2-(Хлорметил)-8-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он*

Указанное в заголовке соединение получали из метил 3-амино-2-метилисоникотината и хлорацетонитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A16, но нагревали при 120°C в запаянной трубке в течение 3 дней. ЖХМС: $[M+H]^+$ 210,1.

**Пром.соед.-A30:** 2-(Хлорметил)-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он



*Стадия* 1: *Метил 3-амино-4-метилпиколинат*

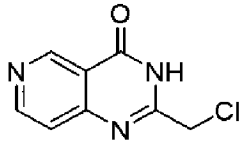
К раствору 2-бром-4-метилпиридин-3-амина (1,0 г, 5,3 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли $PdCl_2(dppf)$ (390 мг, влажность 5%) и смесь нагревали при 70°C в атмосфере CO (30 атм.) в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, 3:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (370 мг, 41%) в виде светло-желтого

твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 167,1.

*Стадия* 2: *2-(Хлорметил)-8-метилпиридо[3,4-d]пиримидин*-4(3H)-*он*

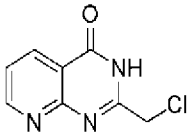
Указанное в заголовке соединение получали из метил 3-амино-4-метилпиколината и хлорацетонитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A16, но нагревали при 100°C в запаянной трубке в течение 2 дней. ЖХМС: $[M+H]^+$ 210,0.

**Пром.соед.-A31:** 2-(Хлорметил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он




К смеси 4-аминопиридин-3-карбоксамида (50 мг, 0,36 ммоль), ДМАП (2 мг, 0,02 ммоль) и ДИПЭА (141 мг, 1,1 ммоль) добавляли 2-хлорацетилхлорид (82 мг, 0,7 ммоль, 2 экв.), и смесь нагревали при 100°C в микроволновом реакторе в течение 10 мин. Смесь разбавляли водой (5 мл), и твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (66 мг, 93%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 196,0.

**Пром.соед.-A32:** 2-(Хлорметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он



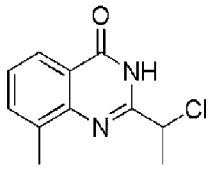

*Стадия* 1: 2-[(*2-Хлорацетил)амино]пиридин*-3-*карбоксамид*

К раствору 2-аминопиридин-3-карбоксамида (400 мг, 2,9 ммоль) и пиридина (0,7 мл, 8,8 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C добавляли 2-хлорацетилхлорид (362 мг, 3,2 ммоль, 1,1 экв) по каплям. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем давали нагреться до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, 2:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 29%) в виде черного твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 214,1.

*Стадия* 2: *2-(Хлорметил)-3H-пиридо[2,3*-d]*пиримидин*-4-*он*

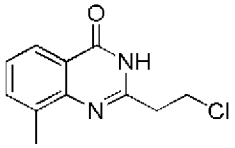
К раствору 2-[(2-хлорацетил)амино]пиридин-3-карбоксамида (100 мг, 0,5 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли п-ТСК (161 мг, 0,9 ммоль), и смесь нагревали при кипении с обратным холодильником течение 4 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали на колонке с обращенной фазой (колонка Biotage, C18, 30-80% ACN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 27%) в виде серого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 196,0.

**Пром.соед.-A33:** 2-(1-Хлорэтил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он



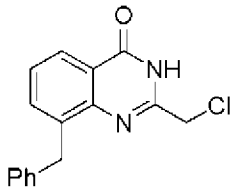
Указанное в заголовке соединение получали из 2-амино-3-метилбензойной кислоты и 2-хлорпропаннитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A1. ЖХМС: $[M+H]^+$ 223,1.

**Пром.соед.-A34:** 2-(2-Хлорэтил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он



Указанное в заголовке соединение получали из 2-амино-3-метил бензоата и 3-хлорпропаннитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A16. ЖХМС: $[M+H]^+$ 223,1.

**Пром.соед.-A35:** 8-Бензил-2-(хлорметил)хиназолин-4(3H)-он



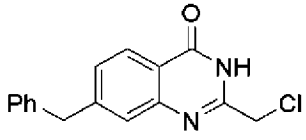
*Стадия* 1. *Этил 2-амино-3-бензилбензоат*

К раствору этил 2-амино-3-бромбензоата (488 мг, 2 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ/воде (24 мл, 5:1) в атмосфере $N_2$ добавляли бензилтрифторборат калия (400 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.), $PdCl_2$(dppf) (80 мг, 0,1 ммоль, 0,05 экв.) и $Cs_2CO_3$ (2,0 г, 6,1 ммоль, 3,0 экв.), и смесь нагревали при 80°C в течение 3 дней. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (40 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, 10:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 28%) в виде коричневого масла. ЖХМС: $[M+H]^+$ 256,1.

*Стадия* 2: 8-*Бензил*-2-*(хлорметил)хиназолин*-4(3H)-*он*

Указанное в заголовке соединение получали из этил 2-амино-4-бромбензоата и хлорацетонитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A16. ЖХМС: $[M+H]^+$ 285,2.

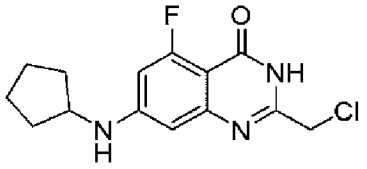
**Пром.соед.-A36:** 7-Бензил-2-(хлорметил)хиназолин-4(3H)-он



Указанное в заголовке соединение получали из этил 2-амино-4-бромбензоата в

соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A35. ЖХМС: $[M+H]^+$ 285,1.

**Пром.соед.-A37:** 2-(Хлорметил)-7-(циклопентиламино)-5-фторхиназолин-4(3H)-он




*Стадия* 1. *Метил 2-амино-4,6-дифторбензоат*

Указанное в заголовке соединение получали из 4,6-дифториндолин-2,3-диона в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A20, стадии 2 и 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 188,0.

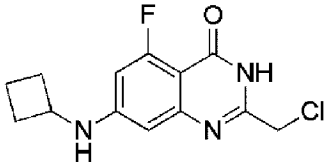
*Стадия* 2: *Метил 2-амино-4-(циклопентиламино)-6-фторбензоат*

К раствору метил 2-амино-4,6-дифторбензоата (3 г, 16,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДМСО (5 мл) добавляли циклопентанамин (2,73 г, 32,0 ммоль, 2,0 экв.), и смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (40 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (от смеси петролейный эфир:ДХМ, 40:1, об./об. до смеси петролейный эфир:EtOAc, от 30:1 до 20:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (863 мг, 21%) в виде красного твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 253,1.

*Стадия* 3: *2-(Хлорметил)-7-(циклопентиламино)-5-фторхиназолин-4(3H)-он*

Указанное в заголовке соединение получали из метил 2-амино-4-(циклопентиламино)-6-фторбензоата и хлорацетонитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A16. ЖХМС: $[M+H]^+$ 296,1.

**Пром.соед.-A38:** 2-(Хлорметил)-7-(циклобутиламино)-5-фторхиназолин-4(3H)-он



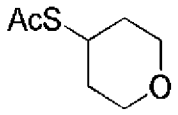

*Стадия* 1: *Метил 2-амино-4-(циклобутиламино)-6-фторбензоат*

Указанное в заголовке соединение получали из метил 2-амино-4,6-дифторбензоата и циклобутанамина в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A37, стадия 2. ЖХМС: $[M+H]^+$ 239,1.

*Стадия* 2. *2-(Хлорметил)-7-(циклобутиламино)-5-фторхиназолин-4(3H)-он*

Указанное в заголовке соединение получали из метил 2-амино-4-(циклобутиламино)-6-фторбензоата и хлорацетонитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A16. ЖХМС: $[M+H]^+$ 282,1.

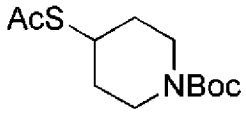
**Пром.соед.-B1:** S-(Тетрагидро-2H-пиран-4-ил) этантиоат



К раствору 4-бромтетрагидро-2H-пирана (50,0 г, 303 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (300 мл) в атмосфере $N_2$ добавляли KSAc (41,5 г, 364 ммоль, 1,2 экв.), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли водой (700 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (41,5 г, 68%) в виде коричневого масла.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,91-3,87 (м, 2H), 3,71-3,64 (м, 1H), 3,57-3,51 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,92-1,88 (м, 2H), 1,71-1,62 (м, 2H).

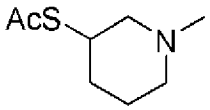
**Пром.соед.-B2:** *трет-Бутил* 4-(ацетилтио)пиперидин-1-карбоксилат




Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутил-4-бромпиперидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-B1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,87-3,84 (м, 2H), 3,64-3,57 (м, 1H), 3,08-3,02 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,92-1,87 (м, 2H), 1,58-1,45 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

**Пром.соед.-B3:** S-(1-Метилпиперидин-3-ил) этантиоат



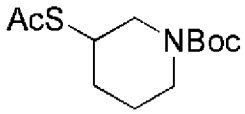

*Стадия* 1: 1-*Метилпиперидин*-3-*ил метансульфонат*

К раствору 1-метилпиперидин-3-ола (2,0 г, 17,4 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламина (3,5 г, 34,8 ммоль, 2,0 экв.) в ДХМ (20 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (2,4 г, 21 ммоль, 1,2 экв.) по каплям, и смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 3 ч. Смесь разбавляли с помощью ДХМ (120 мл) и промывали 0,5 М HCl (40 мл) и водой (40 мл). Органический слой сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,3 г, 99%) в виде светло-желтого масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: $[M+H]^+$ 194,1.

*Стадия* 2: S-(1-*Метилпиперидин*-3-*ил) этантиоат*

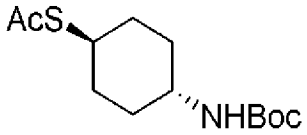
К раствору 1-метилпиперидин-3-ил метансульфоната (1,6 г, 8,1 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (50 мл) в атмосфере $N_2$ добавляли KSAc (1,1 г, 9,7 ммоль, 1,2 экв.), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, 10:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 71%) в виде коричневого масла. ЖХМС: $[M+H]^+$ 174,1.

**Пром.соед.-B4:** *трет-Бутил* 3-(ацетилтио)пиперидин-1-карбоксилат



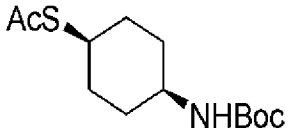

Указанное в заголовке соединение получали из *трет*-бутил 3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-B3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 203,1.

**Пром.соед.-B5-транс:** S-(транс-4-((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)циклогексил) этантиоат



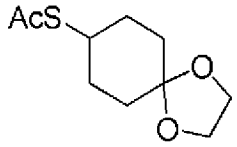

и

**Пром.соед.-B5-цис:** S-(цис-4-((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)циклогексил) этантиоат




Указанное в заголовке соединение получали из цис/транс-*трет*-бутил (4-гидроксициклогексил)карбамата в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-B3. Очистка колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, от 1:0 до 10:1, об./об.) давала два разделенных изомера. Пром.соед.-B5-транс: ЖХМС: $[M+H-100]^+$ 174,1; Пром.соед.-B5-цис: ЖХМС: $[M+H-100]^+$ 174,1.

**Пром.соед.-B6:** S-1,4-Диоксаспиро[4.5]декан-8-ил этантиоат




Указанное в заголовке соединение получали из 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ола в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-B3.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,93 (с, 4H), 3,56-3,51 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,00-1,96 (м, 2H), 1,77-1,65 (м, 6H).

**Пром.соед.-B7:** S-((транс)-3-(Бензилокси)циклобутил) этантиоат

Стадия 1: цис-3-(бензилокси)циклобутанол

Указанное в заголовке соединение получали из 3-(бензилокси)циклобутанона (5,0 г, 28,4 ммоль, 1,0 экв.) в соответствии со методикой, описанной в Bioorg. Med. Chem. **2013**, 21, 643 (5,2 г, 100%) в виде бесцветного масла, которое использовали на последующей

стадии без дополнительной очистки.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,36-7,28 (м, 5H), 4,42 (с, 2H), 3,95-3,88 (м, 1H), 3,66-3,60 (м, 1H), 2,75-2,69 (м, 2H), 1,98-1,90 (м, 2H).

*Стадия* 2: *(цис)-3-(бензилокси)циклобутил метансульфонат*

Указанное в заголовке соединение получали из цис-3-(бензилокси)циклобутанола в соответствии с методикой, описанной для пром.соед.-B3, стадия 1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,37-7,28 (м, 5H), 4,69-4,61 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,77-3,70 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,86-2,81 (м, 2H), 2,37-2,30 (м, 2H).

Стадия 3: S-(транс-3-(бензилокси)циклобутил) этантиоат

Указанное в заголовке соединение получали из (цис)-3-(бензилокси)циклобутил метансульфоната в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-B3, стадия 2.

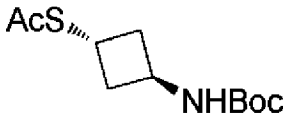
$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,37-7,27 (м, 5H), 4,40 (с, 2H), 4,29-4,23 (м, 1H), 4,01-3,95 (м, 1H), 2,64-2,57 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,28-2,23 (м, 2H).

**Пром.соед.-B8:** S-Оксетан-3-ил этантиоат

Указанное в заголовке соединение получали из коммерчески доступного оксетан-3-ил 4-метилбензолсульфоната в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-B3, стадия 2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,05 (т, J=7,2 Гц, 2H), 4,69-4,62 (м, 1H), 4,58 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,33 (с, 3H).

**Пром.соед.-B9:** S-(транс-3-((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)циклобутил) этантиоат




*Стадия* 1: *трет-Бутил (цис-3-гидроксициклобутил)карбамат*

К раствору *цис*-3-аминоциклобутанола гидрохлорида (900 мг, 7,3 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (5 мл) и $Et_3N$ (5 мл) при 0°C добавляли $Boc_2O$ (800 мг, 3,7 ммоль, 0,5 экв.), и смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 3 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 88%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на последующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: $[M+H]^+$ 188,2.

*Стадия* 2: *(цис)-3-((трет-Бутоксикарбонил)амино)циклобутил метансульфонат*

Указанное в заголовке соединение получали из *трет*-бутил (*цис*-3-гидроксициклобутил)карбамата в соответствии с методикой, описанной для пром.соед.-B3, стадия 1.

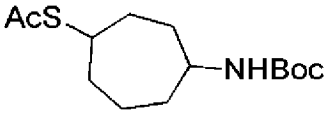
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,21 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,70-4,63 (м, 1H), 3,65-3,58 (м, 1H), 3,12 (с, 3H), 2,69-2,63 (м, 2H), 2,16-2,09 (м, 2H), 1,37 (с, 9H).

*Стадия* 3: S-*(транс*-3-*((трет*-бутоксикарбонил)амино)циклобутил) этантиоат

Указанное в заголовке соединение получали из *цис*-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутил метансульфоната в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-B3, стадия 2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,11-4,04 (м, 1H), 3,84-3,79 (м, 1H), 2,46-2,39 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,18-2,12 (м, 2H), 1,37 (с, 9H).

**Пром.соед.-B10:** S-(4-((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)циклопентил) этантиоат




*Стадия* 1: *трет-Бутил* (4-*оксоциклогептил)карбамат*

Указанное в заголовке соединение получали из *трет*-бутил (4-оксоциклогексил)карбамата в соответствии с методикой, описанной в Liu, H. с соавт, Chem. Eur. J. **2012**, 18, 11889: К раствору н-BuLi (2 М в гексане, 9,76 мл, 24,4 ммоль, 1,3 экв.) в $Et_2O$ (50 мл) при -78°C в атмосфере $N_2$ добавляли $TMSCH_2N_2$ (12 мл, 24,4 ммоль, 1,3 экв.) по каплям, и смесь оставляли перемешиваться при -78°C в течение 30 мин. Затем по каплям добавляли раствор *трет*-бутил (4-оксоциклогексил)карбамата (4,0 г, 18,8 ммоль, 1,0 экв.) в $Et_2O$ (50 мл), и раствор перемешивали при -78°C в течение еще 30 мин. Реакцию гасили с помощью MeOH (1,6 мл) и давали нагреться до КТ, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью $Et_2O$ (50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, от 8:1 до 6:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси изомеров 2:1 (1,8 г, 42%) в виде белого твердого вещества.

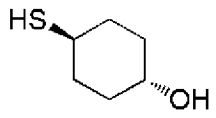
$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,59-2,46 (м, 1H), 2,33-2,12 (м, 4H), 2,01-1,68 (м, 4H), 1,43 (с, 9H), 1,25-1,06 (м, 2H).

*Стадия* 2: S-(4-*((трет*-бутоксикарбонил)амино)циклогептил) этантиоат

Указанное в заголовке соединение получали из *трет*-бутил (4-оксоциклогептил)карбамата в соответствии со способами, описанными для пром.соед.-B7, и получали в виде смеси изомеров 2:1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,69-3,52 (м, 2H), 2,32 (с, 1H), 2,04 (с, 2H), 2,12-1,85 (м, 4H), 1,85-1,54 (м, 6H), 1,43 (с, 9H).

**Пром.соед.-B11:** *транс*-4-Меркаптоциклогексанол

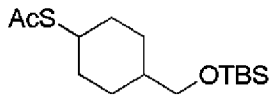



К раствору 7-оксабицикло[2.2.1]гептана (1 г, 10,2 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (10 мл) добавляли п-ТСК (2,91 г, 15,3 ммоль) и тиомочевину (1,2 г, 15,8 ммоль, 1,5 экв.), и смесь

нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 21 ч. После охлаждения до КТ добавляли NaOH (1,3 г) и воду (3 мл), и раствор нагревали при кипении с обратным холодильником в течение еще 2 ч. Смесь охлаждали до КТ, добавляли NaOH (1,3 г) и воду (3 мл), и раствор нагревали при кипении с обратным холодильником в течение дополнительных 2 ч, затем оставляли охлаждаться до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (15 мл) и доводили до pH 3-4 с помощью 1M HCl, и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, 10:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 37%) в виде желтого масла.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 6,18 (уш.с, 1H), 4,51 (уш.с, 1H), 3,41-3,36 (м, 1H), 2,73-2,64 (м, 1H), 1,96-1,86 (м, 2H), 1,72-1,81 (м, 2H), 1,36-1,26 (м, 2H), 1,23-1,17 (м, 2H).

**Пром.соед.-B12:** S-(4-(((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)метил)циклогексил) этантиоат




*Стадия* 1: *4-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)циклогексил метансульфонат*

Указанное в заголовке соединение получали из этил 4-гидроксициклогексанкарбоксилата (54,3 г, 300 ммоль) в соответствии с методикой, описанной в US2005/0054658, с получением смеси цис/транс-изомеров 1:1 (91,0 г, 94%) в виде белого твердого вещества.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,04-4,94 (м, 1H), 4,64-4,52 (м, 1H), 3,44 (д, J=6,4 Гц, 2H), 3,40 (д, J=6,4 Гц, 2H), 3,01 (с, 3H), 3,00 (с, 3H), 2,21-2,15 (м, 2H), 2,10-2,06 (м, 2H), 1,90-1,83 (м, 2H), 1,69-1,50 (м, 6H), 1,40-1,33 (м, 4H), 1,12-1,01 (м, 2H), 0,89 (с, 9H), 0,88 (с, 9H), 0,04 (с, 6H), 0,03 (с, 6H).

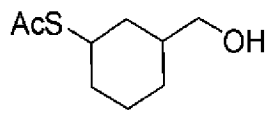
*Стадия* 2: S-(4-*(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)циклогексил) этантиоат*

Указанное в заголовке соединение получали из 4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)циклогексил метансульфоната в соответствии с методикой, описанной для пром.соед.-B3, стадия 2.

Соотношение цис/транс-изомеров=1:2

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,49-3,45 (м, 1H), 3,42-3,38 (м, 2H), 2,30 (с, 2H), 2,29 (с, 1H), 2,12-1,11 (м, 9H), 0,89 (с, 6H), 0,88 (с, 3H), 0,04 (с, 4H), 0,03 (с, 2H).

**Пром.соед.-B13:** S-(3-(Гидроксиметил)циклогексил) этантиоат




*Стадия* 1: *Этил 3-((метилсульфонил)окси)циклогексанкарбоксилат*

Указанное в заголовке соединение получали из этил 3-гидроксициклогексанкарбоксилата в соответствии с методикой, описанной для пром.соед.-B3, стадия 1.

Соотношение цис/транс-изомеров=2:3

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,05 (м, 0,4H), 4,66-4,59 (м, 0,6H), 4,14 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 3,01 (с, 3H), 2,39-2,37 (м, 1H), 2,16-2,14 (м, 1H), 1,94-1,87 (м, 2H), 1,73-1,32 (м, 5H), 1,25 (т, J=6,4 Гц, 3H).

Стадия 2: 3-(Гидроксиметил)циклогексил метансульфонат

К раствору этил 3-((метилсульфонил)окси)циклогексанкарбоксилата (7,2 г, 28,8 ммоль, 1,0 экв.) в ДМЭ (20 мл) при 0°C добавляли раствор $LiBH_4$ в ТГФ (14,4 мл, 2M, 28,8 ммоль, 1,0 экв.), и смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4,7 г, 78%) в виде бесцветного масла, которое использовали на последующей стадии без дополнительной очистки.

Соотношение цис/транс-изомеров=3:7

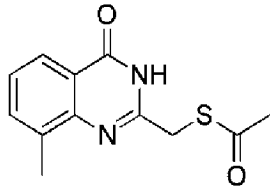
$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,05 (м, 0,3H), 4,64-4,59 (м, 0,7H), 3,52-3,44 (м, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,23-1,85 (м, 4H), 1,78-1,21 (м, 5H).

*Стадия* 3: S-(3-*(Гидроксиметил)циклогексил) этантиоат*

Указанное в заголовке соединение получали из 3-(гидроксиметил)циклогексил метансульфоната в соответствии с методикой, описанной для пром.соед.-B3, стадия 2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,98-3,95 (м, 1H), 3,53-3,45 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,86-1,46 (м, 9H).

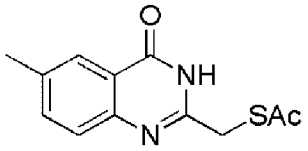
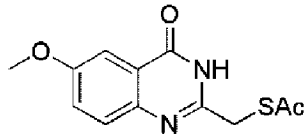
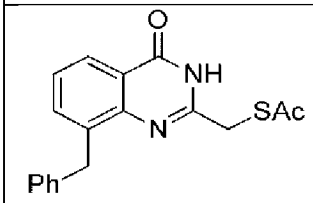
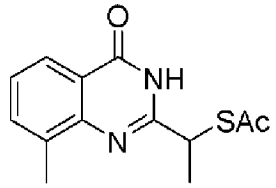
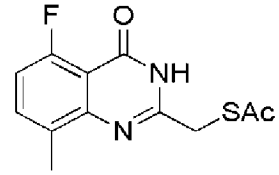
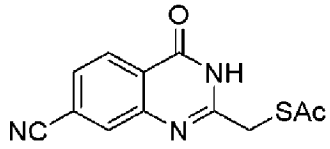
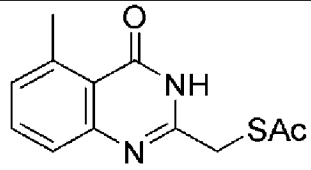
**Промежуточное соединение C1:** ((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил) этантиоат




К раствору пром.соед. A1 (5,0 г, 24 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (50 мл) при КТ в атмосфере $N_2$ добавляли AcSH (3,7 г, 48 ммоль, 2 экв.), и смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения до КТ смесь разбавляли петролейным эфиром, и полученный осадок собирали фильтрованием и сушили с получением указанного в заголовке продукта (6 г, 100%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на последующих стадиях без дополнительной очистки. ЖХМС: $[M+H]^+$ 249,1.

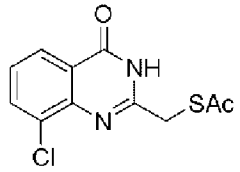
Следующие промежуточные соединения в таблице 2 аналогичным образом получали из соответствующего предшественника промежуточного соединения A и AcSH в соответствии со способом, описанным для промежуточного соединения C1.

Таблица 2

| **Промежуточное соединение** | **Название** | **Предшественник Пром.соед. A** | **ЖХМС: $[M+H]^+$** |
|---|---|---|---|
|  **Пром.соед.-C2** | S-((6-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил) этантиоат | A3 | 249,1 |
|  **Пром.соед.-C3** | S-((6-метокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил) этантиоат | A6 | 265,1 |
|  **Пром.соед.-C4** | S-((8-бензил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил) этантиоат | A35 | 325,1 |
|  **Пром.соед.-C5** | S-(1-(8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)этил) этантиоат | A33 | 263,1 |
|  **Пром.соед.-C6** | S-((5-фтор-8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил) этантиоат | A21 | 267,1 |
|  **Пром.соед.-C7** | S-((7-циано-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил) этантиоат | A18 | 260,0 |
|  | S-((5-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил) этантиоат | A15 | 249,1 |

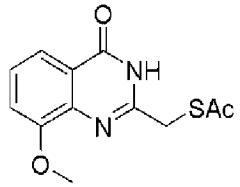
| | | | |
|---|---|---|---|
| **Пром.соед.-С8** | | | |

**Пром.соед.-С9:** S-((8-Хлор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил) этантиоат



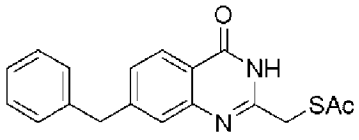
К раствору пром.соед.-А7 (530 мг, 2,3 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (15 мл) и EtOH (5 мл) при КТ в атмосфере $N_2$ добавляли AcSH (266 мг, 3,5 ммоль, 1,5 экв.), и смесь нагревали при 70°С в течение 3 ч. После охлаждения до КТ смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, 15:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 48%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 269,0.

**Пром.соед.-С10:** S-((8-Метокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил) этантиоат



Указанное в заголовке соединение получали из пром.соед.-А4 в соответствии с методикой, описанной для пром.соед.-С9. ЖХМС: $[M+H]^+$ 265,1.

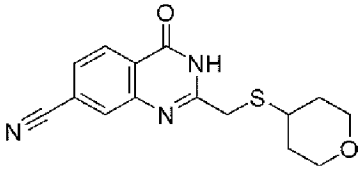
**Пром.соед.-С11:** S-((7-Бензил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил) этантиоат



К суспензии пром.соед. А36 (27 мг, 0,1 ммоль, 1 экв.) и $NaHCO_3$ (10 мг, 0,11 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФА (3 мл) при КТ в атмосфере $N_2$ добавляли AcSH (8 мг, 0,12 ммоль, 1,2 экв.), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли водой (4 мл), и полученный осадок собирали фильтрованием и сушили с получением указанного в заголовке продукта (20 мг, 70%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 325,1.

Соединения примеров

**Пример 1: 4-Оксо-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)-3,4-дигидрохиназолин-7-карбонитрил**



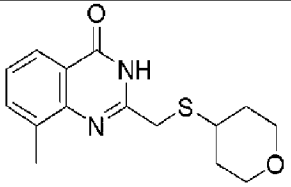
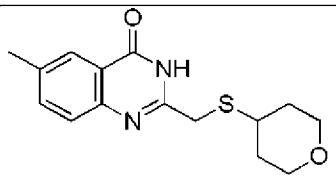
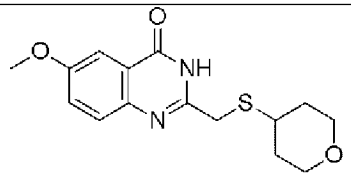
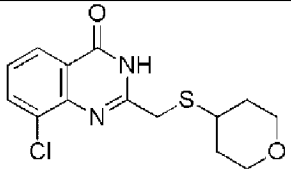
К раствору пром.соед.-С7 (60 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.) и 4-бромтетрагидро-2Н-пирана (38 мг, 0,23 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (2 мл) при КТ в атмосфере $N_2$ добавляли 1М NaOH (0,5 мл), и смесь нагревали при 90°С в течение 16 ч. Смесь выливали в воду (5 мл),

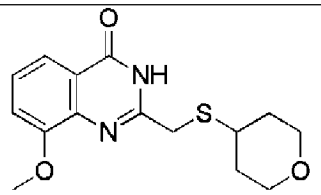
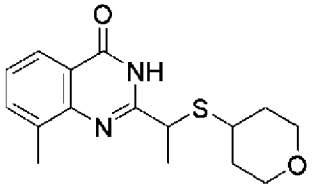
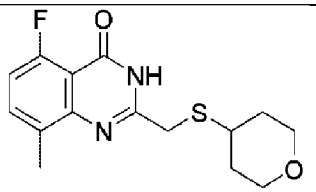
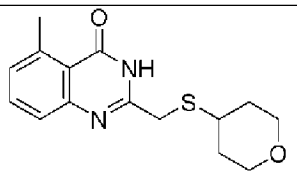
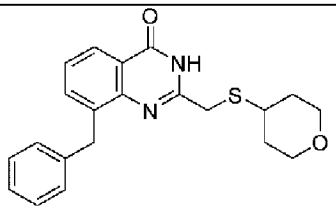
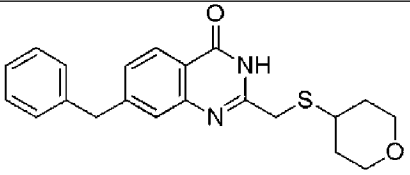
экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3), и объединенные органические слои промывали водой (10 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, 15:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 22%) в виде бесцветного масла. ЖХМС: $[M+H]^+$ 302,1.

$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,78 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 3,91 (дт, J=11,6, 3,6 Гц, 2H), 3,75 (с, 2H), 3,43 (тд, J=11,6, 2,3 Гц, 2H), 3,09-3,01 (м, 1H), 2,02-1,90 (м, 2H), 1,63-1,53 (м, 2H).

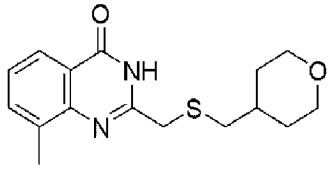
Следующие примеры в таблице 3 аналогичным образом получали из соответствующего промежуточного соединения C и 4-бромтетрагидро-2H-пирана в соответствии со способом, описанным для примера 1.

Таблица 3

| **Пример** | **Название и структура** | **Пром.соед.** |
|---|---|---|
| **Пример 2** |  <br>8-метил-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | C1 |
| **Пример 3** |  <br>6-метил-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | C2 |
| **Пример 4** |  <br>6-метокси-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | C3 |
| **Пример 5** |  <br>8-хлор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | C9 |

| | | |
|---|---|---|
| **Пример 6** |  <br>8-метокси-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | С10 |
| **Пример 7** |  <br>8-метил-2-(1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)этил)хиназолин-4(3Н)-он | С5 |
| **Пример 8** |  <br>5-фтор-8-метил-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | С6 |
| **Пример 9** |  <br>5-метил-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | С8 |
| **Пример 10** |  <br>8-бензил-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | С4 |
| **Пример 11** |  <br>7-бензил-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | С11 |

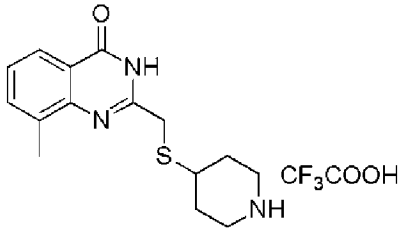
**Пример 12: 8-Метил-2-((((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**



Указанное в заголовке соединение получали из пром.соед.-C1 и 4-(бромметил)тетрагидро-2H-пирана в соответствии со способом, описанным для примера 1. ЖХМС: $[M+H]^+$ 305,1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,2 (с, 1H), 8,13 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,62 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,37 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,00-3,90 (м, 2H), 3,74 (д, J=2,8 Гц, 2H), 3,33 (тд, J=11,6, 2,0 Гц, 2H), 2,60 (д, J=2,8 Гц, 3H), 2,48 (д, J=6,8 Гц, 2H), 1,78-1,69 (м, 3H), 1,35-1,24 (м, 2H).

**Пример 13: 8-Метил-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она трифторацетат**



*Стадия 1: трет-Бутил 4-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-карбоксилат*

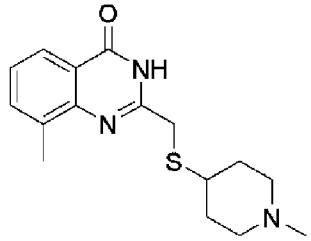
К раствору пром.соед.-C1 (6,6 г, 26,6 ммоль, 1,0 экв.) и *трет*-бутил 4-бромпиперидин-1-карбоксилата (7,0 г, 26,6 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (130 мл) при КТ в атмосфере $N_2$ добавляли 1M NaOH (50 мл), и смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Смесь выливали в воду (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 3), и объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, 4:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (7,2 г, 70%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 390,2.

*Стадия 2. 8-Метил-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она трифторацетат*

трет-Бутил 4-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-карбоксилат (30 мг, 0,08 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ТФУК (5 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (20 мг, 45%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 290,2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,75-7,60 (м, 1H), 7,39 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,42-3,36 (м, 2H), 3,26-3,12 (м, 1H), 3,09-2,97 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,32-2,28 (м, 2H), 1,83-1,74 (м, 2H).

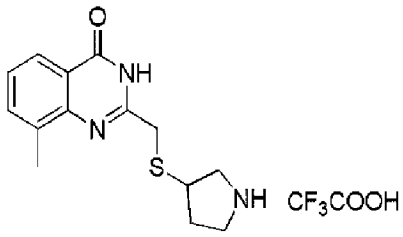
**Пример 14: 8-Метил-2-(((1-метилпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**



К раствору примера 13 (160 мг, 0,37 ммоль, 1,0 экв.) и формальдегида (30% в воде, 0,34 мл, 3,7 ммоль, 10,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли AcOH (67 мг, 1,1 ммоль, 3,0 экв.) и $NaCNBH_3$ (93 мг, 1,5 ммоль, 4,0 экв.), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли водой (30 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (30 мл × 3), и объединенные органические слои промывали водой (20 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (ДХМ:MeOH, 10:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 30%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 304,2;

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,94 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,30 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,28-3,25 (м, 2H), 3,02 (уш.с, 1H), 2,79 (т, J=11,8 Гц, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,25-2,21 (м, 2H), 1,80-1,72 (м, 2H).

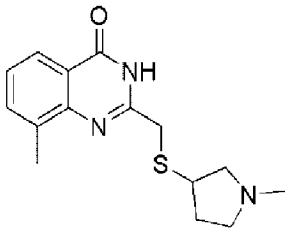
**Пример 15: 8-Метил-2-((пирролидин-3-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она трифторацетат**



Указанное в заголовке соединение получали из пром.соед.-C1 и *трет*-бутил 3-бромпирролидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для примера 13. ЖХМС: $[M+H]^+$ 276,1;

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,4 (с, 1H), 9,00 (с, 2H), 7,94 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,38 (т, J=7,4 Гц, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,65 (дт, J=12,8, 6,8 Гц, 1H), 3,59-3,49 (м, 1H), 3,31-3,15 (м, 2H), 3,14-3,04 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,36-2,35 (м, 1H), 1,90-1,78 (м, 1H).

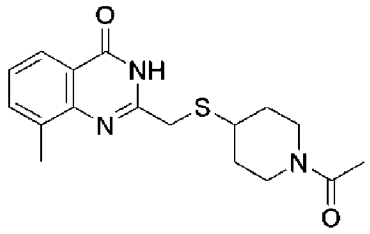
**Пример 16: 8-Метил-2-(((1-метилпирролидин-3-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**



Указанное в заголовке соединение получали из примера 15 в соответствии со способом, описанным для примера 14. ЖХМС: $[M+H]^+$ 290,1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,3 (уш.с, 1H), 7,92 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,36 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,65 (с, 2H), 3,48-3,38 (м, 1H), 2,87-2,77 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,43 (дд, J=13,2, 6,4 Гц, 2H), 2,28 (дд, J=9,6, 5,6 Гц, 1H), 2,22-2,11 (м, 4H), 1,56 (тд, J=13,2, 6,4 Гц, 1H).

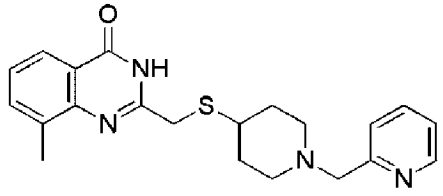
**Пример 17: 2-(((1-Ацетилпиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он**



К раствору примера 13 (20 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.) и $Et_3N$ (14 мг, 0,14 ммоль, 2,0 экв.) в ДХМ (10 мл) при 0°C по каплям добавляли $Ac_2O$ (8 мг, 0,11 ммоль, 1,5 экв.), и смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью ДХМ (30 мл) и промывали водой (30 мл). Органический слой сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (ДХМ:MeOH, 20:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 43%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 332,1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,04 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,39 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,28 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,86 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,23-3,06 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,87 (т, J=12,4 Гц, 1H), 2,12-2,04 (м, 5H), 1,62-1,41 (м, 2H).

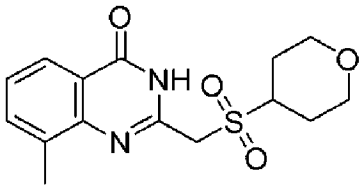
**Пример 18: 8-Метил-2-(((1-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**



Указанное в заголовке соединение получали из соединения примера 13 и пиколинальдегида в соответствии со способом, описанным для примера 14. ЖХМС: $[M+H]^+$ 381,2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,69 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,05 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,91 (тд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,51-7,38 (м, 3H), 4,47 (с, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,62-3,53 (м, 2H), 3,21 (т, J=11,6 Гц, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,43-2,31 (м, 2H), 2,08-1,91 (м, 2H).

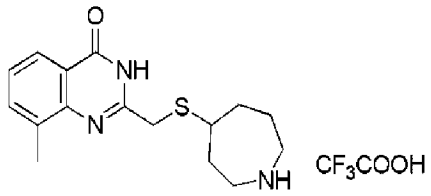
**Пример 19: 8-Метил-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)сульфонил)метил)хиназолин-4(3H)-он**



К раствору примера 2 (50 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (2 мл) при 0°C по каплям добавляли $H_2O_2$ (30% раствор в воде, 195 мг, 1,7 ммоль, 10,0 экв.), и смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью MeOH (2 мл) и очищали колоночной хроматографией (ДХМ:MeOH, 20:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, 11%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 323,1.

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,5 (уш.с, 1Н), 7,97 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,72 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,44 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 4,55 (с, 2Н), 4,02 (дд, J=11,2, 4,0 Гц, 2Н), 3,95-3,86 (м, 1Н), 3,37 (т, J=10,4 Гц, 2Н), 2,54 (с, 3Н), 2,13-2,05 (м, 2Н), 1,76-1,65 (м, 2Н).

**Пример 20: 2-((Азепан-4-илтио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она трифторацетат**



*Стадия* 1: *трет-Бутил* 4-*((метилсульфонил)окси)азепан*-1-*карбоксилат*

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутил 4-гидроксиазепан-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-В3, стадия 1. ЖХМС: $[M+H-56]^+$ 238,1.

*Стадия* 2: *трет-Бутил* 4-(((8-*метил*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)азепан*-1-*карбоксилат*

К раствору пром.соед.-С1 (615 мг, 2,5 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил 4-((метилсульфонил)окси)азепан-1-карбоксилата (800 мг, 2,7 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФА (20 мл) при КТ в атмосфере $N_2$ добавляли 1М NaOH (5 мл), и смесь нагревали при 80°C в течение 6 ч. Смесь выливали в воду (5 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3), и объединенные органические слои промывали водой (10 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, 5:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 404,2.

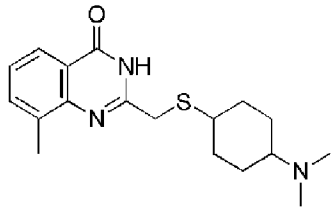
*Стадия* 3: 2-*((Азепан*-4-*илтио)метил)*-8-*метилхиназолин*-4(3Н)-*она трифторацетат*

трет-Бутил 4-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)азепан-1-карбоксилат (140 мг, 0,34 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в растворе 3М HCl/диоксан (3 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном

давлении, разбавляли водой (10 мл) и доводили pH до 9-10 насыщенным водным раствором $Na_2CO_3$, затем экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали помощью хроматографии с обращенной фазой C18 (Biotage, 30-70% ACN в воде, 0,1% ТФУК) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 304,1;

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,39 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,41-3,34 (м, 1H), 3,24-3,11 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,41-2,30 (м, 1H), 2,27-2,17 (м, 1H), 2,06-1,94 (м, 2H), 1,87-1,70 (м, 2H).

**Пример 21: 2-(((4-(Диметиламино)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он**




*Стадия* 1. 1,4-*Диоксаспиро[4.5]декан*-8-*ил метансульфонат*

Указанное в заголовке соединение получали из 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ола в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-B3, стадия 1. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,85-4,80 (м, 1H), 3,97-3,90 (м, 4H), 3,00 (с, 3H), 2,01-1,96 (м, 4H), 1,87-1,78 (м, 2H), 1,66-1,60 (м, 2H).

*Стадия* 2: 2-(((1,4-*Диоксаспиро[4.5]декан*-8-*ил)тио)метил)*-8-*метилхиназолин*-4(3H)-*он*

Указанное в заголовке соединение получали из 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил метансульфоната и пром.соед.-C1 в соответствии со способом, описанным для примера 20, стадия 2. ЖХМС: $[M+H]^+$ 347,1.

*Стадия* 3: 8-*Метил*-2-(((4-*оксоциклогексил)тио)метил)хиназолин*-4 (3H)-*он*

К раствору 2-(((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она (500 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли 1M HCl (20 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3), и объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (510 мг, 100%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на последующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: $[M+H]^+$ 303,1.

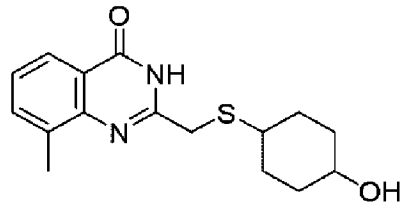
*Стадия* 4: 2-(((4-*(Диметиламино)циклогексил)тио)метил)*-8-*метилхиназолин*-4(3H)-*он*

К раствору 8-метил-2-(((4-оксоциклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она (68 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли $Me_2NH$ (2M раствор в ТГФ, 2,2 мл, 20,0 экв.) и $NaBH(OAc)_3$ (950 мг, 4,5 ммоль, 20,0 экв.), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл), экстрагировали

с помощью EtOAc (30 мл × 3), и объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH, 10:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 55%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 332,2;

$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,03 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,66 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,38 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 3,75 (д, J=14,0 Гц, 2Н), 3,36 (с, 1Н), 3,08-2,98 (м, 1Н), 2,74 (с, 3Н), 2,70 (с, 3Н), 2,59 (д, J=9,5 Гц, 3Н), 2,32-2,25 (м, 1Н), 2,11-2,05 (м, 2Н), 1,90-1,84 (м, 3Н), 1,53-1,37 (м, 2Н).

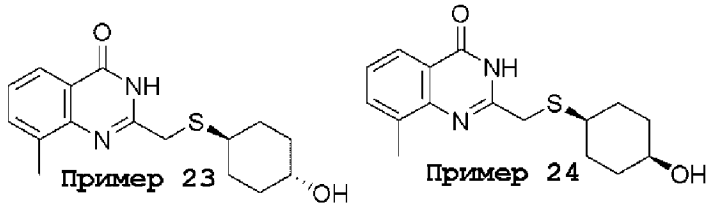
**Пример 22: 2-(((4-Гидроксициклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-он**




К раствору 8-метил-2-(((4-оксоциклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она (полученного в примере 21, стадия 4) (100 мг, 0,33 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли $NaBH_4$ (25 мг, 0,66 ммоль, 2,0 экв.), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3), и объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH, 10:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси 3:2 транс/цис-изомеров (50 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 305,1.

**Пример 23: 2-((((транс)-4-Гидроксициклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-он** и

**Пример 24: 2-((((цис)-4-Гидроксициклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-он**




Соединение примера 22 дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом MeOH в воде с 0,1% ТФУК, при скорости потока 20 мл/мин), с получением указанного в заголовке соединения.

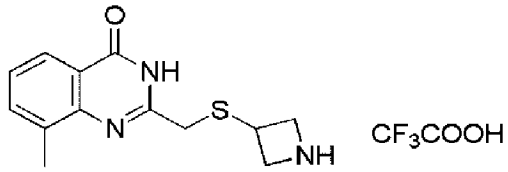
Пример 23: ЖХМС: $[M+H]^+$ 305,1;

$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,03 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,66 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,38 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 3,72 (с, 2Н), 3,52 (т, J=11,2 Гц, 1Н), 2,75 (т, J=11,6 Гц, 1Н), 2,59 (с, 3Н), 2,11 (д, J=12,8 Гц, 2Н), 1,95 (д, J=12,4 Гц, 2Н), 1,44-1,15 (м, 4Н).

Пример 24: ЖХМС: $[M+H]^+$ 305,1;

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,02 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,37 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,99 (т, J=6,0 Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,82-1,70 (м, 6H), 1,64-1,49 (м, 2H).

**Пример 25: 2-((Азетидин-3-илтио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она трифторацетат**



*Стадия* 1: *трет-Бутил* 3-(((8-*метил*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)*азетидин*-1-*карбоксилат*

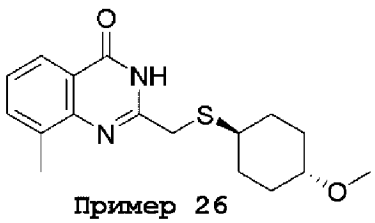
Указанное в заголовке соединение получали из пром.соед.-C1 и трет-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для примера 13, стадия 1. ЖХМС: $[M+H]^+$ 362,2.

*Стадия* 2: 2-((*Азетидин*-3-*илтио)метил)*-8-*метилхиназолин*-4(3H)-*она гидрохлорид*

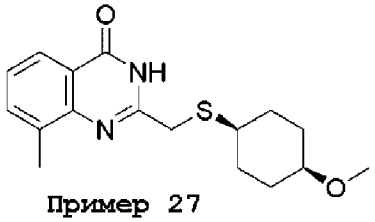
трет-Бутил 3-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил) метил)тио)азетидин-1-карбоксилат (40 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в растворе 1,5M HCl/EtOAc (3 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли водой (10 мл), доводили до pH 9-10 насыщенным водным раствором $Na_2CO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом MeOH в воде с 0,1% ТФУК, при скорости потока 20 мл/мин), с получением указанного в заголовке соединения (1,8 мг, 6%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 262,1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,04 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,68 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,35 (т, J=9,6 Гц, 2H), 4,27-4,21 (м, 1H), 3,89 (т, J=9,2 Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 2,62 (с, 3H); $^{19}$F ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ -78,2.

**Пример 26: 2-((((транс)-4-Метоксициклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он** и **Пример 27: 2-((((цис)-4-Метоксициклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он**



Пример 26



Пример 27

*Стадия* 1: 4-*метоксициклогексил метансульфонат*

Указанное в заголовке соединение получали из 4-метоксициклогексанола в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-B3, стадия 1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,80-4,70 (м, 1H), 3,32 (с, 3H), 3,30-3,25 (м, 1H), 3,01 (с,

3H), 2,12-2,05 (м, 1H), 2,04-1,93 (м, 2H), 1,86-1,65 (м, 4H), 1,55-1,45 (м, 1H).

*Стадия* 2: 2-(((4-*Метоксициклогексил)тио)метил)*-8-*метилхиназолин*-4(3H)-*он*

Указанное в заголовке соединение получали из 4-метоксициклогексил метансульфоната и пром.соед.-C1 в соответствии со способом, описанным для примера 20, стадия 2. ЖХМС: $[M+H]^+$ 319,1.

*Стадия* 3: 2-*((((транс*-4-*метоксициклогексил)тио)метил)*-8-*метилхиназолин*-4(3H)-*он и* 2-*(((цис*-4-*метоксициклогексил)тио)метил)*-8-*метилхиназолин*-4(3H)-*он*

2-(((4-Метоксициклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он очищали препаративной ВЭЖХ (Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом MeOH в воде с 0,1% ТФУК, при скорости потока 20 мл/мин) с получением указанных в заголовке соединений.

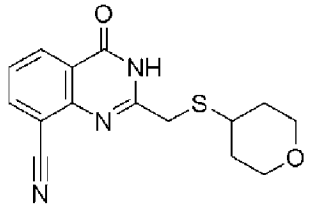
Пример 26: ЖХМС: $[M+H]^+$ 319,1;

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,13 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,37 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,17-3,10 (м, 1H), 2,64-2,71 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,14-1,99 (м, 4H), 1,44-1,30 (м, 2H), 1,27-1,17 (м, 2H).

Пример 27: ЖХМС: $[M+H]^+$ 319,1;

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,06 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,55 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,31 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,29-3,23 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,72-2,66 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,88-1,76 (м, 2H), 1,72-1,64 (м, 4H), 1,46-1,36 (м, 2H).

**Пример 28: 4-Оксо-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-3,4-дигидрохиназолин-8-карбонитрил**

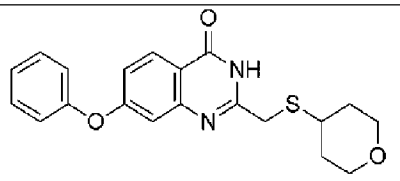
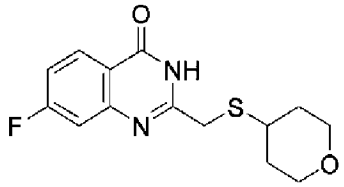
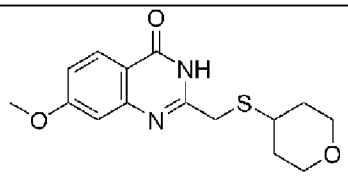
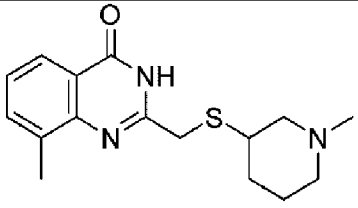
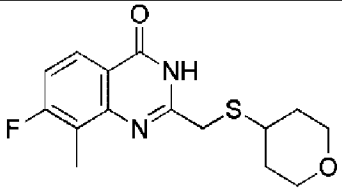


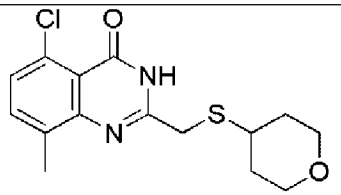
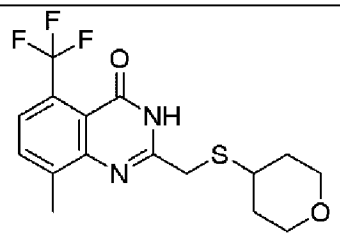
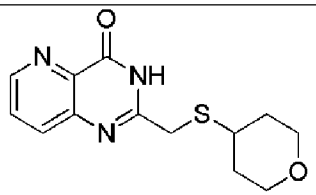
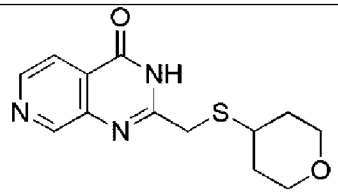
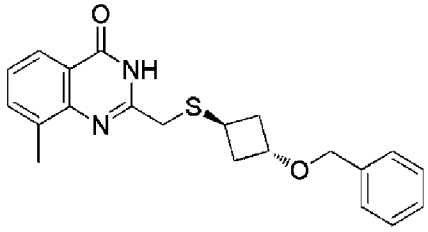
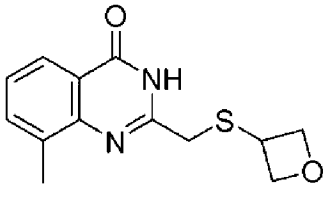

К раствору пром.соед.-A17 (36 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) и пром.соед.-B1 (26 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли 1M NaOH (2 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи в атмосфере $N_2$. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир:EtOAc, 1:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 24%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 302,1;

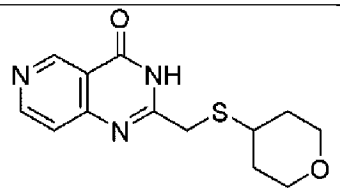
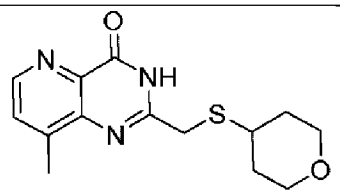
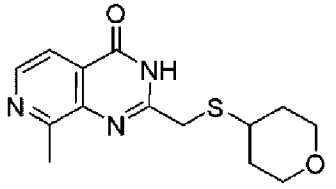
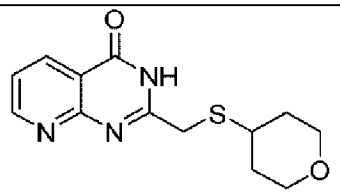
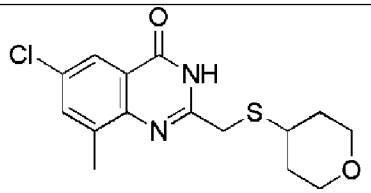
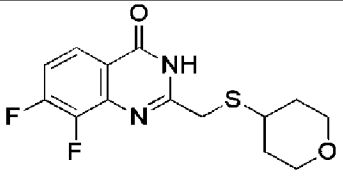
$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,4 (с, 1H), 8,48 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,10 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,56 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,97 (дд, J=12,0, 3,6 Гц, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,42 (т, J=11,2 Гц, 2H), 2,99 (тд, J=10,8, 5,2 Гц, 1H), 1,96 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,72-1,62 (м, 2H).

Следующие примеры в таблице 4 аналогичным образом получали из соответствующего промежуточного соединения A и промежуточного соединения B в соответствии со способом, описанным для примера 28.

Таблица 4

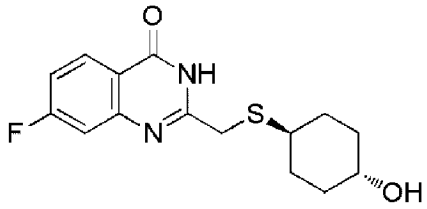
| Пример | Название и структура | Промежуточные соединения |
|---|---|---|
| **Пример 29** |  <br>7-Феноксси-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | A19, B1 |
| **Пример 30** |  <br>7-Фтор-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | A9, B1 |
| **Пример 31** |  <br>7-Метокси-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | A5, B1 |
| **Пример 32** |  <br>8-Метил-2-(((1-метилпиперидин-3-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | A1, B3 |
| **Пример 33** |  <br>7-Фтор-8-метил-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | A23, B1 |

| | | |
|---|---|---|
| **Пример 34** |  <br>5-Хлор-8-метил-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | A22, B1 |
| **Пример 35** |  <br>8-Метил-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он | A20, B1 |
| **Пример 36** |  <br>2-(((Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он | A27, B1 |
| **Пример 37** |  <br>2-(((Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он | A28, B1 |
| **Пример 38** |  <br>2-((((транс)-3-(Бензилокси)циклобутил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он | A1, B7 |
| **Пример 39** |  | A1, B8 |

| | | |
|---|---|---|
| | 8-Метил-2-((оксетан-3-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-он | |
| **Пример 40** |  <br>2-(((Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он | A31, B1 |
| **Пример 41** |  <br>8-Метил-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он | A30, B1 |
| **Пример 42** |  <br>8-Метил-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он | A29, B1 |
| **Пример 43** |  <br>2-(((Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он | A32, B1 |
| **Пример 44** |  <br>6-Хлор-8-метил-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | A13, B1 |
| **Пример 45** |  | A25, B1 |

| | | |
|---|---|---|
| | 7,8-Дифтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | |

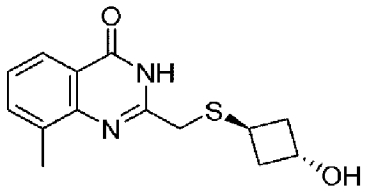
**Пример 46: 7-Фтор-2-((((транс)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**



К раствору пром.соед.-A9 (200 мг, 0,94 ммоль, 1,0 экв.) и пром.соед.-B11 (249 мг, 1,13 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли 1M NaOH (3 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи в атмосфере $N_2$. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, 90%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 309,1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,4 (с, 1H), 8,15 (дд, J=6,4, 8,8 Гц, 1H), 7,42-7,34 (м, 2H), 4,52 (д, J=4,4 Гц, 1H), 3,63 (с, 2H), 3,41-3,32 (м, 1H), 2,78-2,68 (м, 1H), 2,01-1,92 (м, 2H), 1,85-1,76 (м, 2H), 1,29-1,10 (м, 4H).

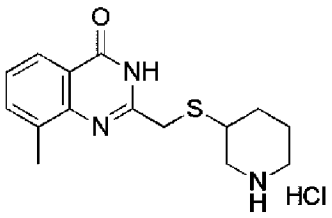
**Пример 47: 2-(((транс-3-Гидроксициклобутил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он**



К раствору примера 38 (100 мг, 0,27 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли N, N-диметиланилин (2 мг, каталитическое количество) и $AlCl_3$ (364 мг, 2,7 ммоль, 10,0 экв.), и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл), доводили pH до 3-4 с помощью 1M HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали гексаном (5 мл) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 53%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 277,1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,3 (с, 1H), 7,93 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,37 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,29 (п, J=6,6 Гц, 1H), 3,60 (с, 2H), 3,54-3,47 (м, 1H), 3,30 (1H (OH) может быть перекрыт пиком воды), 2,52 (с, 3H), 2,25-2,15 (м, 2H), 2,13-2,07 (м, 2H).

**Пример 48: 8-Метил-2-((пиперидин-3-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она гидрохлорид**



*Стадия* 1: *трет-Бутил* 3-(((8-*метил*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил*)*метил*)*тио*)*пиперидин*-1-*карбоксилат*

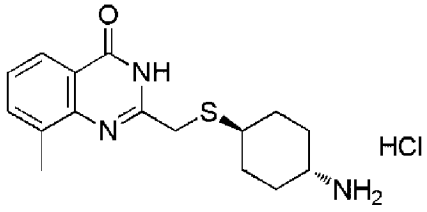
Указанное в заголовке соединение получали из пром.соед.-A1 и пром.соед.-B4 в соответствии со способом, описанным для примера 28. ЖХМС: $[M+H]^+$ 362,2.

*Стадия* 2: 8-*Метил*-2-(*(пиперидин*-3-*илтио)метил)хиназолин*-4(3H)-*она гидрохлорид*

трет-Бутил 3-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-карбоксилат (120 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в растворе 1,5M HCl/EtOAc (10 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 79%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 290,1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,4 (уш.с, 1H), 9,27-9,14 (м, 2H), 7,93 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,38 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,87-3,72 (м, 2H), 3,52-3,45 (м, 1H), 3,29-3,18 (м, 1H), 3,18-3,09 (м, 1H), 2,89-2,78 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,04 (дд, J=18,4, 7,6 Гц, 1H), 1,85-1,63 (м, 2H), 1,56-1,41 (м, 1H).

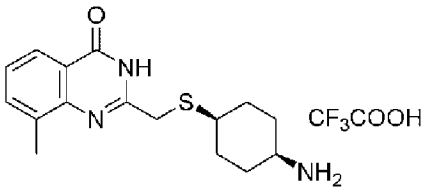
**Пример 49: 2-(((транс-4-Аминоциклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она гидрохлорид**



Указанное в заголовке соединение получали из пром.соед.-A1 и пром.соед.-B5-*транс* в соответствии со способом, описанным для примера 48. ЖХМС: $[M+H]^+$ 304,1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,3 (с, 1H), 7,93 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,76 (уш.с, 3H), 7,66 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,37 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,65 (с, 2H), 3,29-3,25 (м, 1H), 3,05 (уш.с, 1H), 2,5 (с, 3H), 1,90-1,57 (м, 8H).

**Пример 50: 2-(((цис-4-Аминоциклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она трифторацетат**

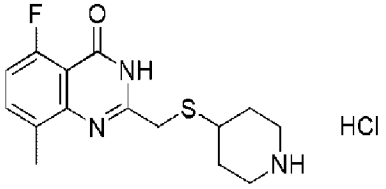


Указанное в заголовке соединение получали из пром.соед.-A1 и пром.соед.-B5-*цис*

в соответствии со способом, описанным для примера 48. ЖХМС: $[M+H]^+$ 304,1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,3 (с, 1H), 7,93 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,75 (с, 3H), 7,66 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,37 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,65 (с, 2H), 3,29-3,25 (м, 1H), 3,05 (уш.с, 1H), 2,50 (с, 3H), 1,90-1,57 (м, 8H).

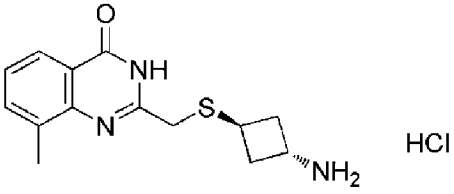
**Пример 51: 5-Фтор-8-метил-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она гидрохлорид**




Указанное в заголовке соединение получали из пром.соед.-A21 и пром.соед.-B2 в соответствии со способом, описанным для примера 48. ЖХМС: $[M+H]^+$ 308,1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,4 (с, 1H), 9,11-8,83 (м, 2H), 7,64 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,13 (т, J=9,6 Гц, 1H), 3,70 (с, 2H), 3,25-3,11 (м, 3H), 2,88 (кв, J=11,2 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,15 (д, J=14,0 Гц, 2H), 1,73-1,64 (м, 2H).

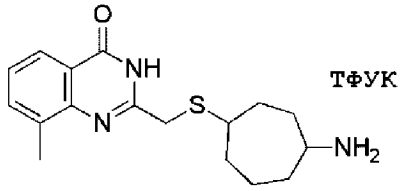
**Пример 52: 2-(((транс-3-Аминоциклобутил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она гидрохлорид**




Указанное в заголовке соединение получали из пром.соед.-A1 и пром.соед.-B9 в соответствии со способом, описанным для примера 48. ЖХМС: $[M+H]^+$ 276,1.

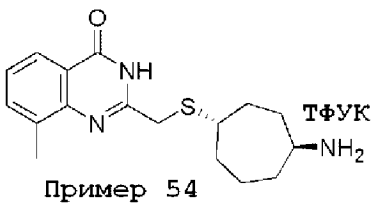
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,3 (уш.с, 1H), 8,38 (уш.с, 3H), 7,93 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,66 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,37 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,82-3,71 (м, 2H), 3,69 (с, 2H), 2,53 (с, 5H), 2,21-2,11 (м, 2H).

**Пример 53: 2-(((4-Аминоциклопентил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она трифторацетат**

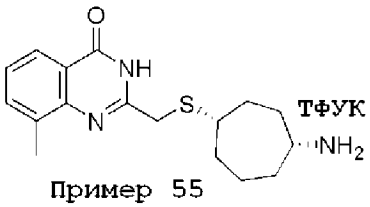



Указанное в заголовке соединение получали из пром.соед.-A1 и пром.соед.-B10 в соответствии со способом, описанным для примера 48. ЖХМС: $[M+H]^+$ 318,2.

**Пример 54: 2-(((транс-4-Аминоциклопентил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она трифторацетат** и **Пример 55: 2-(((цис-4-Аминоциклопентил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она трифторацетат**




Пример 54




Пример 55

Соединение примера 53 дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом ACN в воде с 0,1% ТФУК, при скорости потока 20 мл/мин), с получением указанных в заголовке соединений.

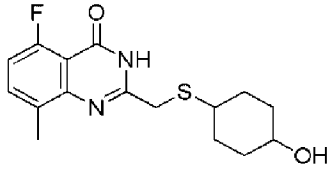
Пример 54: ЖХМС: $[M+H]^+$ 318,2.

$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,03 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,66 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,39 (т, J=7,6 Гц, 1Н), □3,30 (2Н, перекрывается пиком растворителя), 3,29-3,22 (м, 1Н), 3,09-3,01 (м, 1Н), 2,59 (с, 3Н), 2,26-2,16 (м, 1Н), 2,11-2,00 (м, 3Н), 1,76-1,49 (м, 6Н).

Пример 55: ЖХМС: $[M+H]^+$ 318,2.

$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,03 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,66 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,39 (т, J=7,6 Гц, 1Н), □3,30 (2Н, перекрывается пиком растворителя), 3,28-3,20 (м, 1Н), 3,17-3,09 (м, 1Н), 2,58 (с, 3Н), 2,25-2,15 (м, 1Н), 2,12-2,06 (м, 1Н), 2,0-1,93 (м, 2Н), 1,92-1,80 (м, 3Н), 1,57-1,42 (м, 3Н).

**Пример 56: 5-Фтор-2-(((4-гидроксициклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-он**




*Стадия* 1: 2-((1,4-*Диоксаспиро[4.5]декан*-8-*илтио)метил)*-5-*фтор*-8-*метилхиназолин*-4(3Н)-*он*

Указанное в заголовке соединение получали из пром.соед.-А21 и пром.соед.-В6 в соответствии со способом, описанным для примера 28. ЖХМС: $[M+H]^+$ 365,1.

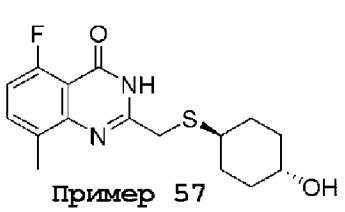
*Стадия* 2: 5-*Фтор*-8-*метил*-2-(((4-*оксоциклогексил)тио)метил)хиназолин*-4(3Н)-*он*

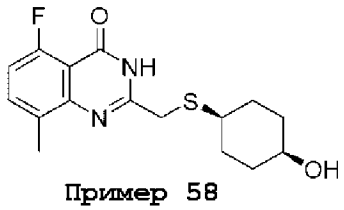
Указанное в заголовке соединение получали из 2-((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илтио)метил)-5-фтор-8-метилхиназолин-4(3Н)-она в соответствии со способом, описанным для примера 21, стадия 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 321,1.

*Стадия* 3: 5-*Фтор*-2-(((4-*гидроксициклогексил)тио)метил)*-8-*метилхиназолин*-4(3Н)-*он*

Указанное в заголовке соединение получали из 5-фтор-8-метил-2-(((4-оксоциклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она в соответствии с методикой, описанной для примера 22. ЖХМС: $[M+H]^+$ 323,1;

**Пример 57: 5-Фтор-2-(((транс-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-он** и **Пример 58: 5-Фтор-2-(((цис-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-он**


Пример 57


Пример 58

Соединение примера 56 дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом MeOH в воде с 0,1% ТФУК, при скорости потока 20 мл/мин), с получением указанных в заголовке соединений.

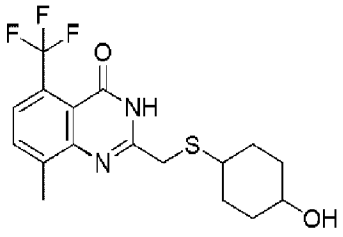
Пример 57: ЖХМС: $[M+H]^+$ 323,1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,62 (дд, J=8,4, 5,6 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=11,2, 8,4 Гц, 1H), 3,69 (с, 2H), 3,56-3,49 (м, 1H), 2,80-2,73 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,16-2,08 (м, 2H), 2,00-1,91 (м, 2H), 1,42-1,33 (м, 2H), 1,30-1,20 (м, 2H).

Пример 58: ЖХМС: $[M+H]^+$ 323,1.

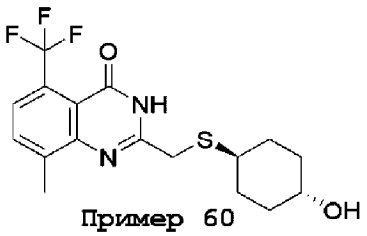
$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,61 (дд, J=8,4, 5,6 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=11,2, 8,4 Гц, 1H), 3,77-3,72 (м, 1H), 3,69 (с, 2H), 3,00 (м, J=6,0 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H), 1,83-1,69 (м, 6H), 1,63-1,56 (м, 2H).

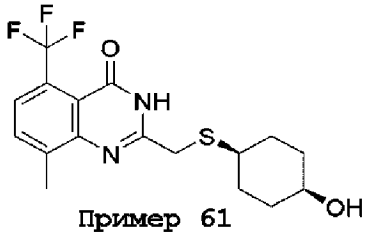
**Пример 59: 2-(((4-Гидроксициклогексил)тио)метил)-8-метил-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он**



Указанное в заголовке соединение получали из пром.соед.-A20 и пром.соед.-B6 в соответствии со способом, описанным для примера 56. ЖХМС: $[M+H]^+$ 373,1.

**Пример 60: 2-(((транс-4-Гидроксициклогексил)тио)метил)-8-метил-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он** и **Пример 61: 2-(((цис-4-Гидроксициклогексил)тио)метил)-8-метил-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он**


Пример 60


Пример 61

Соединение примера 59 дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом MeOH в воде с 0,1% ТФУК, при скорости потока 20 мл/мин), с получением указанных в заголовке соединений.

Пример 60: ЖХМС: $[M+H]^+$ 373,1.

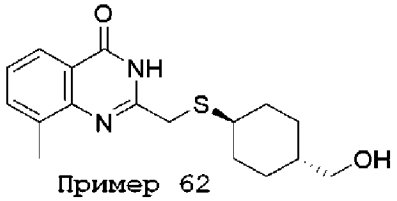
$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,78-7,73 (м, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,58-3,46 (м, 1H), 2,81-

2,73 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,12 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,96 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,43-1,18 (м, 4H).

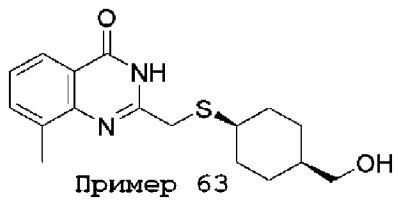
Пример 61: ЖХМС: $[M+H]^+$ 373,1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,89-7,58 (м, 2H), 3,77-3,73 (м, 1H), 3,71 (с, 2H), 3,04-2,96 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 1,84-1,79 (м, 4H), 1,77-1,69 (м, 2H), 1,65-1,53 (м, 2H).

**Пример 62: 2-(((*транс*-4-(Гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он** и **Пример 63: 2-(((*цис*-4-(Гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он**



Пример 62



Пример 63

*Стадия 1:* *2-(((4-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он*

Указанное в заголовке соединение получали из пром.соед.-A1 и пром.соед.-B12 в соответствии со способом, описанным для примера 28. ЖХМС: $[M+H]^+$ 433,2.

*Стадия 2: 2-((((транс-4-(Гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он и 2-(((цис-4-(гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4 (3H)-он*

К раствору 2-(((4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она (1,2 г, 2,7 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли ТБАФ (913 мг, 3,5 ммоль, 1,3 экв.), и смесь нагревали при 50°C в течение 6 ч. Смеси давали остыть до КТ, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои сушилит над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (ДХМ:MeOH, от 30:1 до 15:1, об./обс получением примера 62 (100 мг, 12%) и примера 63 (150 мг, 17%) в виде белых твердых веществ. Также получали смешанные фракции примера 62/примера 63 в соотношении 1:3 (400 мг, 47%).

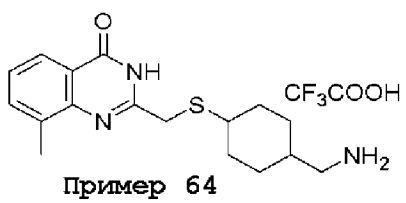
Пример 62: ЖХМС: $[M+H]^+$ 319,1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,15 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,44 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,42 (д, J=6,0 Гц, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,70-2,59 (м, 1H), 2,11 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,85 (д, J=13,2 Гц, 2H), 1,56-1,43 (м, 1H), 1,41-1,25 (м, 2H), 1,06-0,92 (м, 2H).

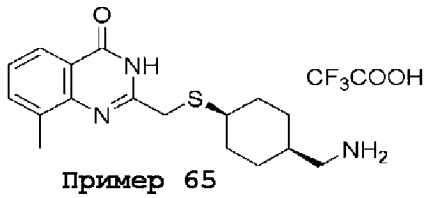
Пример 63: ЖХМС: $[M+H]^+$ 319,1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,13 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,51 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,22-3,11 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 1,91-1,80 (м, 2H), 1,79-1,69 (м, 2H), 1,61-1,54 (м, 3H), 1,47 (т, J=11,6 Гц, 2H).

**Пример 64: 2-(((4-(Аминометил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она трифторацетат** и **Пример 65: 2-(((цис-4-(Аминометил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она трифторацетат**




Пример 64




Пример 65

*Стадия* 1: (4-(((8-*Метил*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)циклогексил)метил метансульфонат

К раствору примера 62/примера 63 (смесь 1:3, 400 мг, 1,3 ммоль, 1,0 экв.) и $Et_3N$ (381 мг, 3,8 ммоль, 3,0 экв.) в ДХМ (12 мл) при 0°C в атмосфере $N_2$ по каплям добавляли MsCl (288 мг, 2,6 ммоль, 2,0 экв.), и смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (30 мл × 3), и объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (498 мг, 100%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 397,1

*Стадия* 2: 2-(((4-*(Азидометил)циклогексил)тио)метил)*-8-*метилхиназолин*-4(3H)-*он*

К раствору (4-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)метил метансульфоната (350 мг, 0,88 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (8 мл) в атмосфере $N_2$ добавляли $NaN_3$ (172 мг, 2,6 ммоль, 3,0 экв.), и смесь нагревали при 50°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, от 10:1 до 5:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 75%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 344,2.

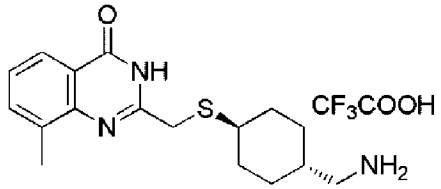
*Стадия* 3: 2-(((4-*(Аминометил)циклогексил)тио)метил)*-8-*метилхиназолин*-4(3H)-*она трифторацетат и* 2-*(((цис*-4-(*Аминометил)циклогексил)тио)метил)*-8-*метилхиназолин*-4(3H)-*она трифторацетат*

К раствору 2-(((4-(азидометил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она (190 мг, 0,54 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (8 мл) и воде (0,1 мл) в атмосфере $N_2$ добавляли $PPh_3$ (217 мг, 0,84 ммоль, 1,5 экв.), и смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом ACN в воде с 0,1% ТФУК, при скорости потока 20 мл/мин) с получением примера 64 (45,8 мг, 26%) и примера 65 (45,1 мг, 26%) в виде белых твердых веществ.

Пример 64: ЖХМС: $[M+H]^+$ 318,2;

Пример 65: ЖХМС: $[M+H]^+$ 318,2; $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,3 (с, 1H), 7,94 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,6 Гц, 4H), 7,38 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,64 (с, 2H), 3,28-3,24 (м, 1H), 2,71 (т, J=5,2 Гц, 2H), 2,50 (с, 3H), 1,82-1,67 (м, 4H), 1,65-1,60 (м, 1H), 1,55-1,50 (м, 2H), 1,39-1,30 (м, 2H).

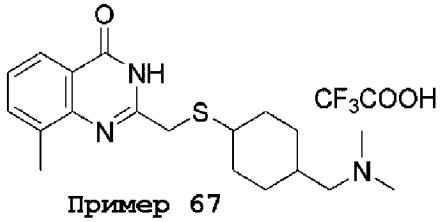
**Пример 66: 2-(((*транс*-4-(Аминометил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она трифторацетат**



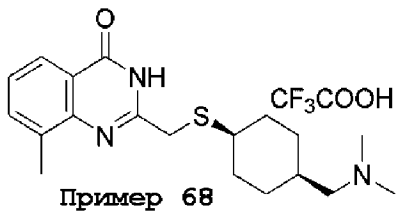
Соединение примера 64 дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом ACN в воде с 0,1% ТФУК, при скорости потока 15 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС: $[M+H]^+$ 318,2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,03 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,38 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,75 (с, 2H), 2,78-2,70 (м, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,25-2,08 (м, 2H), 1,92-1,78 (м, 2H), 1,66-1,55 (м, 1H), 1,34 (квд, J=12,8, 3,2 Гц, 2H), 1,05 (квд, J=12,8, 3,2 Гц, 2H).

**Пример 67: 2-(((4-((Диметиламино)метил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она трифторацетат** и **Пример 68: 2-(((*цис*-4-((Диметиламино)метил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она трифторацетат**



Пример 67



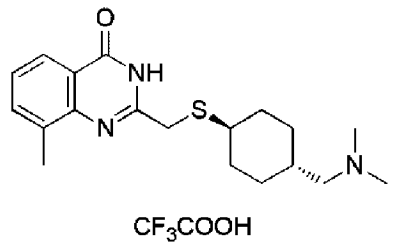
Пример 68

Смесь (4-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)метил метансульфоната (200 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.), $Et_3N$ (101 мг, 1 ммоль, 2,0 экв.) и диметиламина (2M раствор в ТГФ, 5 мл, 10 ммоль, 20,0 экв.) нагревали при 100°C в течение 24 ч. Смесь охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом ACN в воде с 0,1% ТФУК, при скорости потока 20 мл/мин) с получением соединений примера 67 (65 мг, 37%) и примера 68 (49,3 мг, 28%) в виде белых твердых веществ.

Пример 67: ЖХМС: $[M+H]^+$ 346,2;

Пример 68: ЖХМС: $[M+H]^+$ 346,2; $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,3 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 7,93 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,66 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,37 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,63 (с, 2H), 3,29-3,22 (м, 1H), 2,97 (д, J=6,4 Гц, 2H), 2,74 (д, J=4,8 Гц, 6H), 2,50 (с, 3H), 1,86-1,78 (м, 1H), 1,78-1,70 (м, 4H), 1,57-1,44 (м, 2H), 1,38-1,29 (м, 2H).

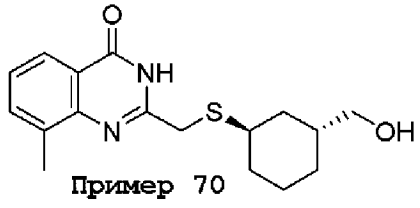
**Пример 69: 2-(((транс-4-((Диметиламино)метил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она трифторацетат**



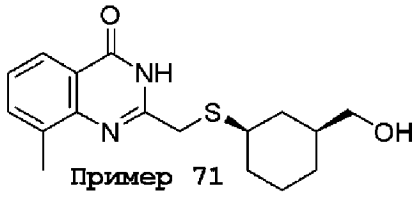

Соединение примера 67 дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом ACN в воде с 0,1% ТФУК, при скорости потока 15 мл/мин) с получнием указанного в заголовке соединения. ЖХМС: $[M+H]^+$ 346,2.

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,3 (с, 1Н), 9,12 (с, 1Н), 7,93 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,65 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,36 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 3,66 (с, 2Н), 2,90 (с, 2Н), 2,80-2,77 (м, 1Н), 2,74 (д, J=4,8 Гц, 6Н), 2,51 (с, 3Н), 2,08 (д, J=11,6 Гц, 2Н), 1,82-1,64 (м, 3Н), 1,26 (м, 2Н), 0,96 (м, 2Н).

**Пример 70: 2-(((*транс*-3-(Гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-он** и **Пример 71: 2-(((*цис*-3-(Гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-он**



Пример 70



Пример 71

*Стадия* 1: 2-(((3-*(Гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)*-8-*метилхиназолин*-4(3Н)-*он*

К раствору пром.соед.-В13 (316 мг, 1,7 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли 1М NaOH (4 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин в атмосфере $N_2$. Затем добавляли пром.соед.-А1 (350 мг, 1,7 ммоль, 1,0 экв.), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи в атмосфере $N_2$. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (ДХМ:MeOH, 10:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси 5:1 *цис/транс*-изомеров (200 мг, 38%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 319,1.

*Стадия* 2: 2-*((((транс*-3-(*Гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)*-8-*метилхиназолин*-4(3Н)-*он* и 2-*(((цис*-3-(*Гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)*-8-*метилхиназолин*-4(3Н)-*он*

2-(((3-(Гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-он (100 мг) дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом MeOH в воде с 0,1% ТФУК, при скорости потока 20 мл/мин) с получением соединений примера 70 (2,5 мг) и примера 71 (20 мг).

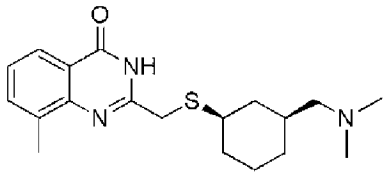
Пример 70: ЖХМС: [M+H] + 319,1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,13 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,38 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,45 (т, J=5,2 Гц, 2H), 2,74-2,64 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,10 (м, 2H), 1,88-1,69 (м, 2H), 1,51-1,45 (м, 1H), 1,35-1,20 (м, 3H), 0,98-0,84 (м, 1H).

Пример 71: ЖХМС: $[M+H]^+$ 319,1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,36 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,86-3,70 (м, 2H), 3,55-3,32 (м, 2H), 3,24-3,11 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,02-1,91 (м, 1H), 1,89-1,81 (м, 1H), 1,80-1,60 (м, 5H), 1,60-1,48 (м, 2H).

**Пример 72: 2-((((цис)-3-((Диметиламино)метил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она трифторацетат**



$CF_3COOH$

*Стадия* 1: *(3-(((8-Метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)метил метансульфонат*

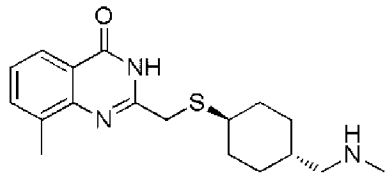
Указанное в заголовке соединение получали из 2-(((3-(гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она в соответствии со способом, описанным для примера 64, стадия 1. ЖХМС: $[M+H]^+$ 397,1.

*Стадия* 2: *2-((((цис)-3-((Диметиламино)метил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она трифторацетат*

Указанное в заголовке соединение получали из (3-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)метил метансульфоната в соответствии со способом, описанным для примера 67 и примера 68. Минорный транс-изомер не выделяли. ЖХМС: $[M+H]^+$ 346,2;

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,03 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,39 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,75-3,71 (м, 2H), 3,46-3,40 (м, 1H), 3,05-2,88 (м, 2H), 2,84 (д, J=5,2 Гц, 6H), 2,58 (с, 3H), 2,25-2,16 (м, 1H), 1,93-1,82 (м, 2H), 1,80-1,69 (м, 3H), 1,65-1,50 (м, 2H), 1,18-1,06 (м, 1H).

**Пример 73: 8-Метил-2-(((транс-4-((метиламино)метил)циклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**



*Стадия* 1: *(транс-4-(((8-Метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)метил метансульфонат*

Указанное в заголовке соединение получали из примера 62 в соответствии со

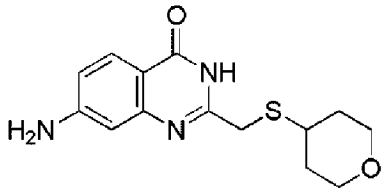
способом, описанным для примера 64, стадия 1. ЖХМС: $[M+H]^+$ 397,1.

*Стадия 2: 8-Метил-2-(((транс-4-((метиламино)метил)циклогексил)тио)метил)хиназолин-4 (3H)-он*

Смесь (*транс*-4-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)метил метансульфоната (80 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.), $Et_3N$ (40 мг, 0,2 ммоль, 2,0 экв.) и метиламина (2М раствор в ТГФ, 5 мл, 10 ммоль, 50,0 экв.) нагревали при 90°C в течение 2 дней. Смесь охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH, 10:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 15%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 332,2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,66 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,38 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,75 (с, 2H), 2,83 (д, J=7,2 Гц, 2H), 2,77-2,70 (м, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,23-2,15 (м, 2H), 1,88-1,81 (м, 2H), 1,73-1,62 (м, 1H), 1,40-1,29 (м, 2H), 1,13-1,01 (м, 2H).

**Пример 74: 7-Амино-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**




*Стадия 1: 7-Нитро-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он*

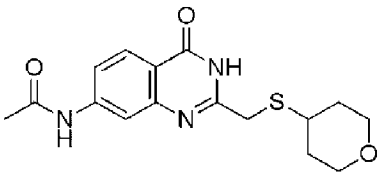
Указанное в заголовке соединение получали из пром.соед.-A11 и пром.соед.-B1 в соответствии со способом, описанным для примера 28. ЖХМС: $[M+H]^+$ 322,0.

*Стадия 2: 7-Амино-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он*

К раствору 7-нитро-2-((((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она (100 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) и $NH_4Cl$ (100 мг, 1,88 ммоль, 6,0 экв.) в EtOH (3 мл) и воде (2 мл) добавляли Fe (104 мг, 1,88 ммоль, 6,0 экв.), и смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до КТ, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH, 60:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 44%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 292,1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,7 (с, 1H), 7,72 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,68 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,56 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 3,81 (дт, J=11,6, 3,6 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,33-3,27 (м, 2H), 3,04 (т, J=10,8 Гц, 1H), 1,93-1,85 (м, 2H), 1,49-1,39 (м, 2H).

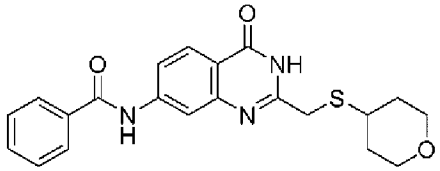
**Пример 75: N-(4-Оксо-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)ацетамид**



К раствору примера 74 (60 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) и $Et_3N$ (42 мг, 0,41 ммоль, 2,0 экв.) в ДХМ (10 мл) при 0°C по каплям добавляли AcCl (32 мг, 0,41 ммоль, 2,0 экв.), и смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3), и объединенные органические слои промывали водой (20 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH, 60:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 19%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 334,1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,13-8,09 (м, 2H), 7,59 (дд, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 3,97-3,82 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,51-3,37 (м, 2H), 3,09-2,96 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 2,00-1,89 (м, 2H), 1,66-1,50 (м, 2H).

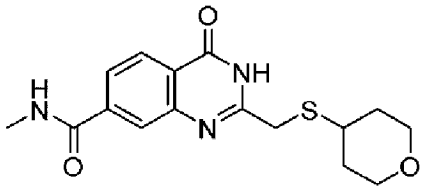
**Пример 76: N-(4-оксо-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)бензамид**



Указанное в заголовке соединение получали из соединения примера 74 и бензоилхлорида в соответствии со способом, описанным для примера 75. ЖХМС: $[M+H]^+$ 396,1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 10,7 (с, 1H), 8,25 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,04-7,96 (м, 2H), 7,90 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,67-7,60 (м, 1H), 7,60-7,52 (м, 2H), 3,85-3,79 (м, 2H), 3,75 (с, 2H), 3,36-3,29 (м, 2H), 3,15-3,07 (м, 1H), 1,99-1,86 (м, 2H), 1,53-1,38 (м, 2H).

**Пример 77: N-Метил-4-оксо-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-3,4-дигидрохиназолин-7-карбоксамид**



*Стадия 1: 4-Оксо-2-(((тетрагидро-*2H*-пиран-4-ил)тио)метил)-*3,4*-дигидрохиназолин-7-карбоновая кислота*

Указанное в заголовке соединение получали из пром.соед.-A16 и пром.соед.-B1 в соответствии со способом, описанным для примера 28. Эта реакция сочетания протекала с сопутствующим гидролизом сложного метилового эфира напрямую с получением

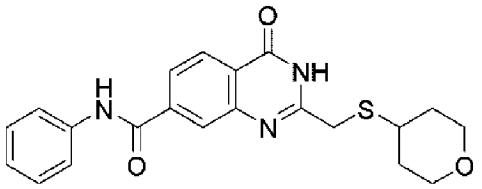
указанного в заголовке соединения. ЖХМС: $[M+H]^+$ 321,1.

*Стадия* 2. N-*Метил*-4-*оксо*-2-(((*тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил*)*тио*) *метил*)-3,4-*дигидрохиназолин*-7-*карбоксамид*

К раствору 4-оксо-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-3,4-дигидрохиназолин-7-карбоновой кислоты (150 мг, 0,47 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (5 мл) при КТ в атмосфере $N_2$ добавляли $MeNH_2$ (2М раствор в ТГФ, 0,94 мл, 1,88 ммоль, 4,0 экв.), EDCI (180 мг, 0,94 ммоль, 2,0 экв.) и HOBt (127 мг, 0,94 ммоль, 2,0 экв.), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3), и объединенные органические слои промывали водой (20 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH, 10:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 64%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 334,1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,4 (с, 1H), 8,72 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,93-7,82 (м, 1H), 3,83-3,80 (м, 2H), 3,69 (с, 2H), 3,32-3,30 (м, 2H), 3,10 - 3,04 (м, 1H), 2,82 (д, J=4,8 Гц, 3H), 1,90 (д, J=12,2 Гц, 2H), 1,50-1,41 (м, 2H).

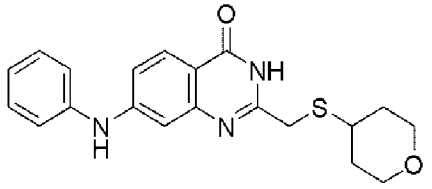
**Пример 78: 4-Оксо-N-фенил-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-3,4-дигидрохиназолин-7-карбоксамид**



Указанное в заголовке соединение получали из 4-оксо-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-3,4-дигидрохиназолин-7-карбоновой кислоты и $PhNH_2$ в соответствии со способом, описанным для примера 77, стадия 2. ЖХМС: $[M+H]^+$ 396,1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,5 (уш.с, 1H), 10,5 (с, 1H), 8,22-8,20 (м, 2H), 7,98 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,81(д, J=8,0 Гц, 2H), 7,38 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,13 (т, J=7,2 Гц, 1H), 3,83-3,80 (м, 2H), 3,69 (с, 2H), 3,32-3,30 (м, 2H), 3,10-3,04 (м, 1H), 1,90 (д, J=12,2 Гц, 2H), 1,50-1,41 (м, 2H).

**Пример 79: 7-(Фениламино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**



*Стадия* 1: 7-*Бром*-2-(((*тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил*)*тио*)*метил*)*хиназолин*-4(3H)-*он*

Указанное в заголовке соединение получали из пром.соед.-A8 и пром.соед.-B1 в соответствии со способом, описанным для примера 28. ЖХМС: $[M+H]^+$ 355,0.

*Стадия* 2: 7-*Бром*-2-((((*тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил*)*тио*)*метил*)-3-((2-(*триметилсилил*)*этокси*)*метил*)*хиназолин*-4(3H)-*он*

К раствору 7-бром-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она (7,5 г, 21,1 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (100 мл) при 0°C в атмосфере $N_2$ по каплям добавляли LiHMDS (1M в ТГФ, 42,2 мл, 42,2 ммоль, 2,0 экв.), и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли SEMCl (5,3 г, 31,7 ммоль, 1,5 экв.), и смесь перемешивали еще 1,5 ч. Реакцию гасили водой (30 мл), и смесь экстрагировали помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, 10:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (7,8 г, 76%) в виде бесцветного масла. ЖХМС: $[M+H]^+$ 485,1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,12 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 3,98-3,94 (м, 4H), 3,66 (т, J=8,0 Гц, 2H), 3,45-3,39 (м, 2H), 3,09-3,02 (м, 1H), 1,93 (д, J=13,2 Гц, 2H), 1,70-1,62 (м, 2H), 0,93 (т, J=8,0 Гц, 2H), 0,02 (с, 9H).

*Стадия* 3: *7-(Фениламино)-2-(((тетрагидро-*2H*-пиран-*4*-ил)тио)метил)-*3*-((*2*-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-*4(3H)*-он*

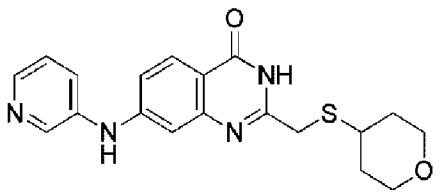
К раствору 7-бром-2-((((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (60 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) и $PhNH_2$ (14 мг, 0,15 ммоль, 1,2 экв.) в толуоле (5 мл) в атмосфере $N_2$ добавляли *трет*-BuONa (35 мг, 0,37 ммоль, 3,0 экв.), BINAP (15 мг, 0,024 ммоль, 0,2 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (11 мг, 0,012 ммоль, 0,1 экв.), и смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения до КТ смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир:EtOAc, 3:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 60%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 498,3.

*Стадия* 4: *7-(Фениламино)-2-(((тетрагидро-*2H*-пиран-*4*-ил)тио)метил)хиназолин-*4(3H)*-он*

К раствору 7-(фениламино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (60 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (3 мл) добавляли 3M раствор HCl/диоксан (1 мл), и смесь нагревали при 40°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом ACN в воде с 0,1% ТФУК, при скорости потока 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 29%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 368,1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,98 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,39-7,33 (м, 2H), 7,26 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,17-7,05 (м, 3H), 3,89 (дт, J=11,6, 4,0 Гц, 2H), 3,69 (с, 2H), 3,42 (тд, J=11,2, 2,4 Гц, 2H), 3,05-2,98 (м, 1H), 1,93 (д, J=13,2 Гц, 2H), 1,62-1,52 (м, 2H).

**Пример 80: 7-(Пиридин-3-иламино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**



*Стадия* 1: 7-*(Пиридин*-3-*иламино)*-2-*(((тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил)тио)метил)*-3-((2-*(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин*-4(3H)-*он*

Указанное в заголовке соединение получали из 7-бром-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она и пиридин-3-амина в соответствии со способом, описанным для примера 79, стадия 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 499,2.

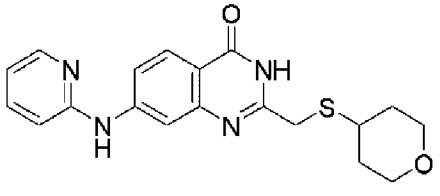
*Стадия* 2: 7-*(Пиридин*-3-*иламино)*-2-*(((тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил)тио)метил)хиназолин*-4(3H)-*он*

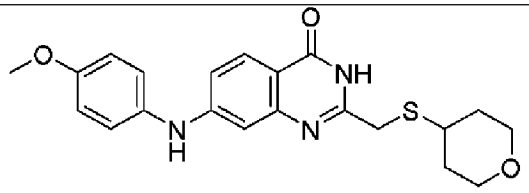
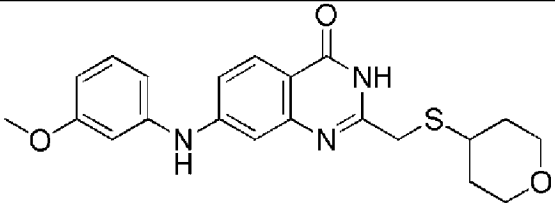
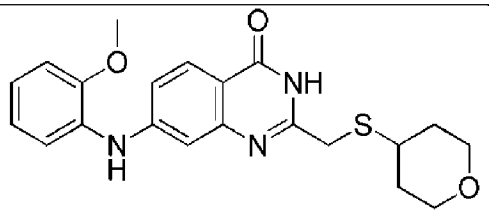
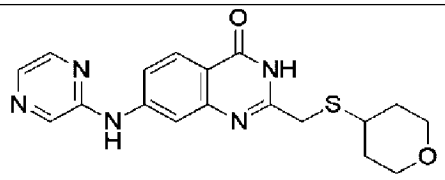
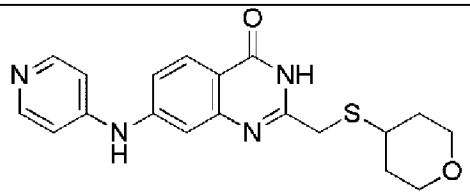
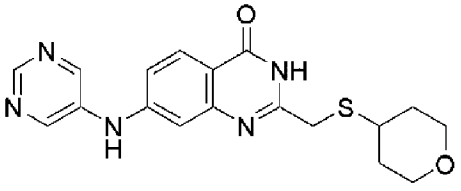
К раствору 7-(пиридин-3-иламино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (30 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (1 мл) добавляли 2M HCl (1 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь доводили до pH 8-9 насыщенным водным растворов $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл × 3). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH, 20:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 45%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 369,1.

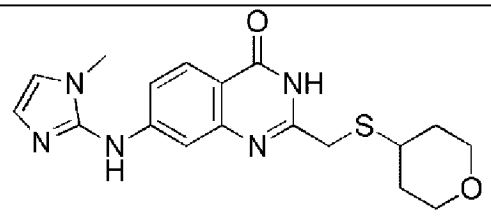
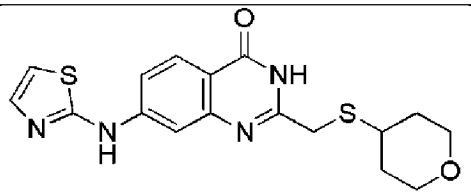
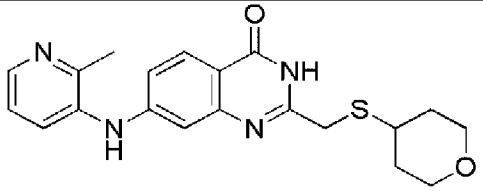
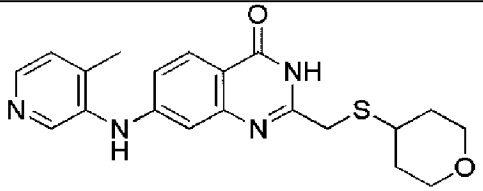
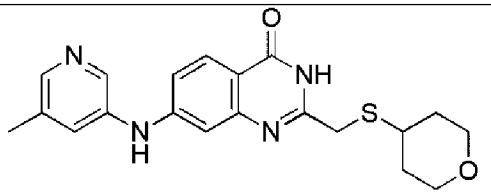
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,0 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,46 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=8,0 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,66 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,38-7,35 (м, 1H), 7,13 (дд, J=12,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J=4,0 Гц, 1H), 3,85-3,76 (м, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,31-3,26 (м, 2H), 3,10-3,00 (м, 1H), 1,92-1,84 (м, 2H), 1,49-1,37 (м, 2H).

Следующие примеры в таблице 5 получали аналогичным образом с использованием двухстадийной методики в примере 80, начиная с 7-бром-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она и соответствующего амина.

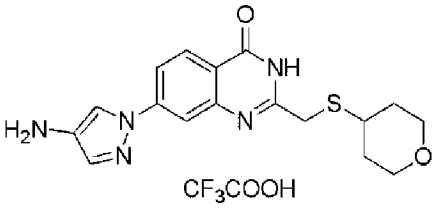
Таблица 5

| **Пример** | **Название и структура** | **Амин** |
|---|---|---|
| **Пример 81** |  <br>7-(Пиридин-2-иламино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | пиридин-2-амин |

| | | |
|---|---|---|
| **Пример 82** |  <br>7-((4-Метоксифенил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 4-метоксианилин |
| **Пример 83** |  <br>7-((3-Метоксифенил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 3-метоксианилин |
| **Пример 84** |  <br>7-((2-Метоксифенил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 2-метоксианилин |
| **Пример 85** |  <br>7-(Пиразин-2-иламино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | пиразин-2-амин |
| **Пример 86** |  <br>7-(Пиридин-4-иламино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | пиридин-4-амин |
| **Пример 87** |  <br>7-(Пиримидин-5-иламино)-2-(((тетрагидро-2Н- | пиримидин-5-амин |

| | | |
|---|---|---|
| | пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | |
| **Пример 88** |  <br>7-((1-Метил-1H-имидазол-2-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 1-метил-1H-имидазол-2-амин |
| **Пример 89** |  <br>2-(((Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-7-(тиазол-2-иламино)хиназолин-4(3H)-он | тиазол-2-амин |
| **Пример 90** |  <br>7-((2-Метилпиридин-3-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 2-метилпиридин-3-амин |
| **Пример 91** |  <br>7-((4-Метилпиридин-3-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 4-метилпиридин-3-амин |
| **Пример 92** |  <br>7-((5-Метилпиридин-3-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 5-метилпиридин-3-амин |

**Пример 93: 7-(4-Амино-1H-пиразол-1-ил)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она трифторацетат**



*Стадия* 1: 7-(4-*Амино-1Н-пиразол*-1-*ил*)-2-(((*тетрагидро*-2Н-*пиран*-4-*ил*)*тио*)*метил*)-3-((2-*(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин*-4(3Н)-*он*

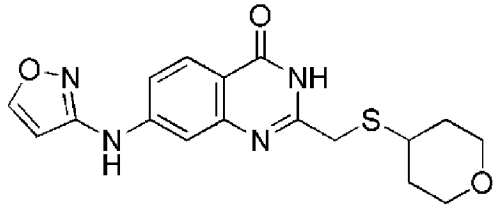
К раствору 7-бром-2-((((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3Н)-она (50 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) и 1Н-пиразол-4-амина (10 мг, 0,12 ммоль, 1,2 экв.) в толуоле (5 мл) в атмосфере $N_2$ добавляли *трет*-BuONa (20 мг, 0,20 ммоль, 2,0 экв.), *трет*-BuXphos (18 мг, 0,04 ммоль, 0,4 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (9 мг, 0,01 ммоль, 0,1 экв.), и смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 24 ч. После охлаждения до КТ смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир:EtOAc, 3:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (19 мг, 40%) в виде желтого масла. ЖХМС: $[M+H]^+$ 488,2.

*Стадия* 2: 7-(4-*Амино-1Н-пиразол*-1-*ил*)-2-(((*тетрагидро*-2Н-*пиран*-4-*ил*)*тио*)*метил*)*хиназолин*-4(3Н)-*он*

Указанное в заголовке соединение получали из 7-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)-3-((2-(триметилсилил))этокси)метил)хиназолин-4(3Н)-она в соответствии со способом, описанным для примера 80, стадия 2. ЖХМС: $[M+H]^+$ 358,1.

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,4 (уш.с, 1Н), 8,57 (с, 1Н), 8,18 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,99-7,97 (м, 2Н), 7,78 (с, 1Н), 3,86-3,78 (м, 2Н), 3,70 (с, 2Н), 3,36-3,30 (м, 2Н), 3,12-3,01 (м, 1Н), 1,89 (д, J=11,8 Гц, 2Н), 1,51-1,42 (м, 2Н).

**Пример 94: 7-(Изоксазол-3-иламино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он**



*Стадия* 1: 7-*(Изоксазол*-3-*иламино)*-2-*(тетрагидропиран*-4-*илсульфанилметил)*-3-(2-*триметилсилилэтоксиметил)хиназолин*-4-*он*

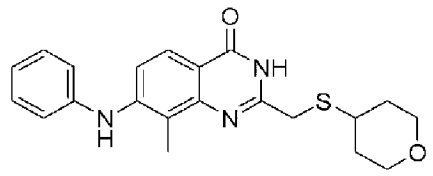
Указанное в заголовке соединение получали из 7-бром-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3Н)-она и изоксазол-3-амина в соответствии со способом, описанным для примера 79, стадия 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 489,2

*Стадия* 2: *7-(Изоксазол-3-иламино)-2-(((тетрагидро-*2H*-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-*4(3H)*-он*

Смесь 7-(изоксазол-3-иламино)-2-(тетрагидропиран-4-илсульфанилметил)-3-(2-триметилсилилэтоксиметил)хиназолин-4-она (25 мг, 0,05 ммоль, 1,0 экв.) и муравьиной кислоты (1,0 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью MeOH (1 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом ACN в воде с 0,1% ТФУК, при скорости потока 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (4 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 359,1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,0 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,70 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,30 (д, J=1,6 Гц, 1H), 3,81 (д, J=11,6 Гц, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,40-3,28 (2H перекрывается пиком воды), 3,06 (тд, J=10,8, 5,2 Гц, 1H), 1,90 (д, J=13,2 Гц, 2H), 1,61-1,38 (м, 2H).

**Пример 95: 8-Метил-7-(фениламино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**



*Стадия* 1: *7-Бром-*8*-метил-*2*-(((тетрагидро-*2H*-пиран-*4*-ил)тио)метил)хиназолин-*4(3H)*-он*

Указанное в заголовке соединение получали из пром.соед.-A24 и пром.соед.-B1 в соответствии со способом, описанным для примера 28. ЖХМС: $[M+H]^+$ 369,0.

*Стадия* 2: *8-Метил-7-(фениламино)-2-(((тетрагидро-*2H*-пиран-*4*-ил)тио)метил)-*3*-((*2*-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-*4(3H)*-он*

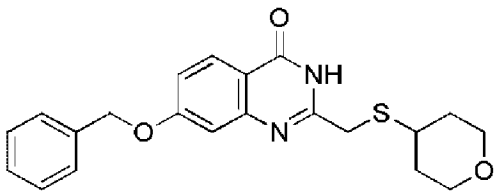
Указанное в заголовке соединение получали из 7-бром-8-метил-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она в соответствии со способом, описанным для примера 79, стадии 2 и 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 512,1.

*Стадия* 3: *8-Метил-7-(фениламино)-2-(((тетрагидро-*2H*-пиран-*4*-ил)тио)метил)хиназолин-*4(3H)*-он*

Указанное в заголовке соединение получали из 8-метил-7-(фениламино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолина-4(3H)-она в соответствии со способом, описанным для примера 80, стадия 2. ЖХМС: $[M+H]^+$ 382,2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,77 (с, 1H), 8,02 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,40-7,35 (м, 2H), 7,32 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,18 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,14-7,09 (м, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,00-3,92 (м, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,41-3,33 (м, 2H), 2,99-2,85 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 1,94 (д, J=14,6 Гц, 2H), 1,76-1,61 (м, 2H).

**Пример 96: 7-(Бензилокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**



*Стадия* 1: 7-*(Бензилокси)*-2-*(((тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил)тио)метил)*-3-((2-*(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин*-4(3H)-*он*

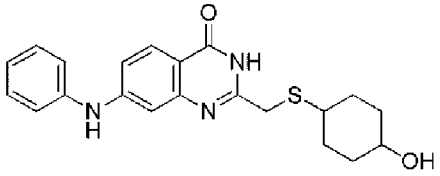
К раствору 7-бром-2-((((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (80 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) и KOH (28 мг, 0,49 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (1 мл) и воде (1 мл) в атмосфере $N_2$ добавляли $Pd_2(dba)_3$ (15 мг, 0,016 ммоль, 0,1 экв.) и *трет*-BuXPhos (25 мг, 0,06 ммоль, 0,4 экв.), и смесь нагревали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до КТ добавляли BnBr (136 мг, 0,8 ммоль, 5,0 экв.) и *н*-$Bu_4NBr$ (257 мг, 0,8 ммоль, 5,0 экв.), и смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир:EtOAc, от 3:1 до 1:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 34%) в виде серого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 513,2.

*Стадия* 2: 7-*(Бензилокси)*-2-*(((тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил)тио)метил)хиназолин*-4(3H)-*он*

К раствору 7-(бензилокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (45 мг, 0,09 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУК (1 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали на колонке с обращенной фазой C18 (Biotage, 45-55% ACN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 383,1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,20 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,46-7,36 (м, 5H), 7,19-7,15 (м, 2H), 5,19 (с, 2H), 3,96-3,92 (м, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,37 (т, J=11,2 Гц, 2H), 2,91-2,84 (м, 1H), 1,92-1,88 (м, 2H), 1,71-1,62 (м, 2H).

**Пример 97: 2-(((4-Гидроксициклогексил)тио)метил)-7-(фениламино)хиназолин-4(3H)-он**



*Стадия* 1: 2-((1,4-*Диоксаспиро[4.5]декан*-8-*илтио)метил)*-7-*бромхиназолин*-4(3H)-*он*

Указанное в заголовке соединение получали из пром.соед.-A8 и пром.соед.-B6 в соответствии со способом, описанным для примера 28. ЖХМС: $[M+H]^+$ 411,0.

*Стадия* 2: 2-((1,4-*Диоксаспиро[4.5]декан*-8-*илтио)метил)*-7-*(фениламино)*-3-((2-

*(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин*-4(3H)-*он*

Указанное в заголовке соединение получали из 2-((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илтио)метил)-7-бромхиназолин-4(3H)-она в соответствии со способом, описанным для примера 79, стадии 2 и 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 541,1.

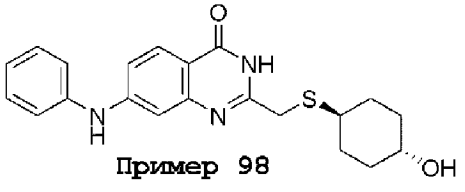
*Стадия* 3: 2-(((4-*Оксоциклогексил)тио)метил)-7-(фениламино)хиназолин*-4(3H)-*он*

К раствору 2-((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илтио)метил)-7-(фениламино)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (100 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли 1M HCl (5 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь доводили до pH 8-9 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH, 10:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 41%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 450,2.

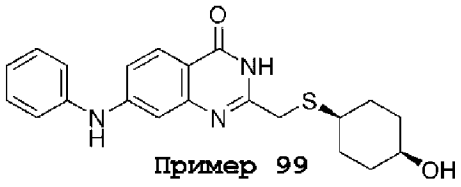
*Стадия* 4: 2-(((4-*гидроксициклогексил)тио)метил)-7-(фениламино)хиназолин*-4(3H)-*он*

Указанное в заголовке соединение получали из 2-(((4-оксоциклогексил)тио)метил)-7-(фениламино)хиназолин-4(3H)-она в соответствии с методикой, описанной для примера 22. ЖХМС: $[M+H]^+$ 382,2.

**Пример 98: 2-(((*транс*-4-Гидроксициклогексил)тио)метил)-7-(фениламино)хиназолин-4(3H)-он** и **Пример 99: 2-(((*цис*-4-Гидроксициклогексил)тио)метил)-7-(фениламино)хиназолин-4(3H)-он**




Пример 98




Пример 99

Соединение примера 97 дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом MeOH в воде с 0,1% ТФУК, при скорости потока 20 мл/мин), с получением указанных в заголовке соединений.

Пример 98: ЖХМС: $[M+H]^+$ 382,2.

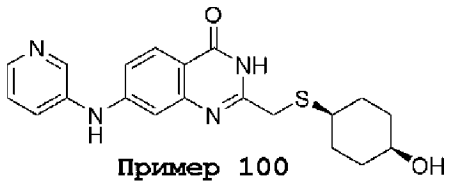
$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,98 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,36 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,26 (д, J =7,6 Гц, 2H), 7,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,14-7,04 (м, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,52-2,46 (м, 1H), 2,73-2,65 (м, 1H), 2,05 (д, J =16,0 Гц, 2H), 1,94 (д, J=10,4 Гц, 2H), 1,38-1,32 (м, 2H), 1,26-1,22 (м, 2H).

Пример 99: ЖХМС: $[M+H]^+$ 382,2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,97 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,36 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,26 (д, J=8,0 Гц, 2 H), 7,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,14-7,04 (м, 2H), 3,72 (с, 1H), 3,64 (с, 2H), 2,97-2,89 (м, 1H), 1,81-1,72 (м, 4H), 1,72-1,55 (м, 4H).

**Пример 100: 2-(((*цис*-4-Гидроксициклогексил)тио)метил)-7-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-он** и **Пример 101: 2-(((*транс*-4-**

**Гидроксициклогексил)тио)метил)-7-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-он**




Пример 100

Пример 101

*Стадия* 1: 2-((1,4-*Диоксаспиро[4.5]декан*-8-*илтио)метил)*-7-*(пиридин*-3-*иламино)*-3-((2-*(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин*-4(3H)-*он*

Указанное в заголовке соединение получали из 2-((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илтио)метил)-7-бромхиназолин-4(3H)-она в соответствии со способом, описанным для примера 79, стадии 2 и 3, используя пиридин-3-амин. ЖХМС: $[M+H]^+$ 425,2.

*Стадия* 2: 2-(((4-*Оксоциклогексил)тио)метил)*-7-*(пиридин*-3-*иламино)хиназолин*-4(3H)-*он*

Указанное в заголовке соединение получали из 2-((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илтио)метил)-7-(пиридин-3-иламино)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она в соответствии со способом, описанным для примера 97, стадия 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 381,2.

*Стадия* 3: 2-(((4-*Гидроксициклогексил)тио)метил)*-7-*(пиридин*-3-*иламино)хиназолин*-4(3H)-*он*

Указанное в заголовке соединение получали из 2-(((4-оксоциклогексил)тио)метил)-7-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-она в соответствии со способом, описанным для примера 22. ЖХМС: $[M+H]^+$ 383,2.

*Стадия* 4: 2-*((((цис*-4-*Гидроксициклогексил)тио)метил)*-7-*(пиридин*-3-*иламино)хиназолин*-4(3H)-*он* и 2-*(((транс*-4-*Гидроксициклогексил)тио)метил)*-7-*(пиридин*-3-*иламино)хиназолин*-4(3H)-*он*

2-(((4-Гидроксициклогексил)тио)метил)-7-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-он дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом ACN в воде с 0,1% ТФУК, при скорости потока 20 мл/мин) с получением указанных в заголовке соединений.

Пример 100: ЖХМС: $[M+H]^+$ 383,2.

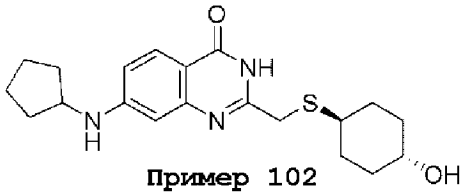
$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,45 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=4,8, 1,2 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,82-7,75 (м, 1H), 7,41 (дд, J=8,4, 4,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 3,72 (д, J=3,2 Гц, 1H), 3,35 (с, 2H), 2,95 (д, J=4,4 Гц, 1H), 1,97-1,45 (м, 8H).

Пример 101: ЖХМС: $[M+H]^+$ 383,2.

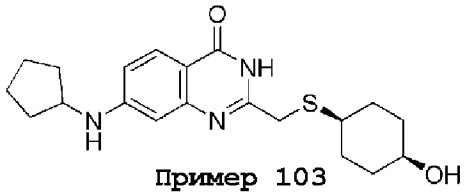
$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,45 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22-8,17 (м, 1H), 8,05 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,81-7,75 (м, 1H), 7,42 (дд, J=8,4, 4,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 3,52 (тд, J=10,4, 5,2 Гц, 1H), 3,35 (с, 2H), 2,70 (тд, J=11,2, 3,6 Гц, 1H), 2,06 (д, J=12,4 Гц, 2H), 1,93 (д, J=11,6 Гц, 2H), 1,40-1,22 (м, 4H).

**Пример 102: 7-(Циклопентиламино)-2-(((транс-4-**

**гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он** и **Пример 103: 7-(Циклопентиламино)-2-(((цис-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**




Пример 102




Пример 103

*Стадия* 1: 2-((1,4-*Диоксаспиро[4.5]декан*-8-*илтио)метил)*-7-*(циклопентиламино)*-3-((2-*(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин*-4(3H)-*он*

Указанное в заголовке соединение получали из 2-((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илтио)метил)-7-бромхиназолин-4(3H)-она и циклопентанамина в соответствии со способом, описанным для примера 79, стадии 2, 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 446,3.

*Стадия* 2: 7-*(Циклопентиламино)*-2-(((4-*оксоциклогексил)тио)метил)хиназолин*-4(3H)-*он*

Указанное в заголовке соединение получали из 2-((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илтио)метил)-7-(циклопентиламино)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она в соответствии со способом, описанным для примера 97, стадия 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 372,2.

*Стадия* 3: 7-*(Циклопентиламино)*-2-(((4-*гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин*-4(3H)-*он*

Указанное в заголовке соединение получали из 7-(циклопентиламино)-2-(((4-оксоциклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она в соответствии со способом, описанным для примера 22. ЖХМС: $[M+H]^+$ 374,2.

*Стадия* 4: 7-*(Циклопентиламино)*-2-*(((транс*-4-*гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин*-4(3H)-*он* и 7-*(Циклопентиламино)*-2-*(((цис*-4-*гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин*-4(3H)-*он*

7-(Циклопентиламино)-2-(((4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом ACN в воде, при скорости потока 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 102: ЖХМС: $[M+H]^+$ 374,2.

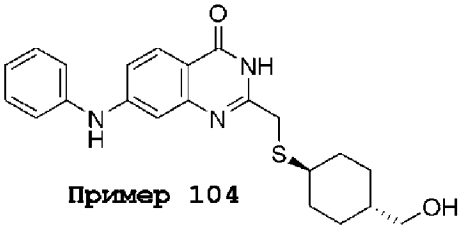
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 11,6 (уш.с, 1H), 7,70 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 6,50 (м, 1H), 6,45 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,52 (уш.с, 1H), 3,74-3,82 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 3,39-3,35 (м, 1H), 2,76-2,64 (м, 1H), 2,03-1,90 (м, 4H), 1,82-1,76 (м, 2H), 1,73-1,63 (м, 2H), 1,62-1,53 (м, 2H), 1,52-1,42 (м, 2H), 1,24-1,13 (м, 4H).

Пример 103: ЖХМС: $[M+H]^+$ 374,2.

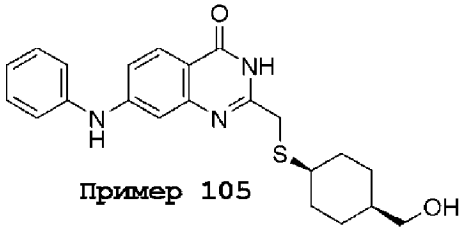
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 11,6 (уш.с, 1H), 7,70 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,69 (д, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 6,50 (м, 1H), 6,45 (с, 1H), 4,41 (уш.с, 1H), 3,80-3,75 (м, 1H), 3,59-3,56 (м, 1H), 3,51 (с, 2H), 2,97-2,90 (м, 1H), 1,97-1,90 (м, 2H), 1,72-1,61 (м, 6H), 1,62-1,42 (м, 8H).

**Пример 104: 2-(((*транс*-4-(Гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)-7-**

**(фениламино)хиназолин-4(3H)-он** и **Пример 105: 2-(((*цис*-4-(Гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)-7-(фениламино)хиназолин-4(3H)-он**




**Пример 104**




**Пример 105**

*Стадия* 1: *7-Бром-2-(((4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)циклогексил)тио)метил)хиназолин-*4(3H)*-он*

Указанное в заголовке соединение получали из пром.соед.-A8 и пром.соед.-B12 в соответствии со способом, описанным в примере 70 и примере 71, стадия 1, в виде смеси *цис/транс*-изомеров 1:1, которую непосредственно использовали на следующей стадии.

*Стадия* 2: 2-(((4-*(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)циклогексил)тио)метил)-7-(фениламино)-*3-((2-*(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-*4(3H)*-он*

Указанное в заголовке соединение получали из 7-бром-2-(((4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)циклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она в соответствии со способом, описанным для примера 79, стадии 2 и 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 640,3.

*Стадия* 3: 2-(((4-(*Гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)-7-(фениламино)хиназолин-*4(3H)*-он*

К раствору 2-(((4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)циклогексил)тио)метил)-7-(фениламино)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она (600 мг, 0,94 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (4 мл) добавляли 2M HCl (4 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь доводили до pH 8-9 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH, 50:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, транс/цис=3:1, 24%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 396,2.

*Стадия* 4: *2-((((транс*-4-(*Гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)-7-(фениламино)хиназолин-*4(3H)*-он и 2-(((цис*-4-(*Гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)-7-(фениламино)хиназолин-*4(3H)*-он*

2-(((4-(Гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)-7-(фениламино)хиназолин-4(3H)-он дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом ACN в воде с 0,1% ТФУК, при скорости потока 20 мл/мин) с получением указанных в заголовке соединений.

Пример 104: ЖХМС: $[M+H]^+$ 396,2.

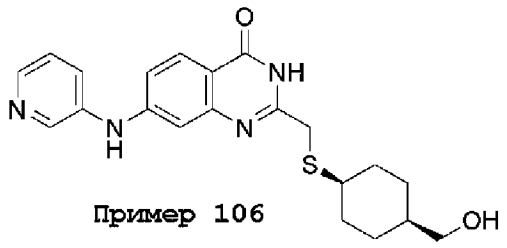
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,9 (уш.с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,88 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,22 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,10-6,99 (м, 3H), 3,51 (с, 2H), 3,30 (1H (OH)

может перекрываться пиком воды), 3,17 (д, J=5,2 Гц, 2H), 2,67 (т, J=6,8 Гц, 1H), 2,00 (д, J=10,8 Гц, 2H), 1,73 (д, J=11,2 Гц, 2H), 1,35-1,31 (м, 1H), 1,21-1,11 (м, 2H), 0,94-0,85 (м, 2H).

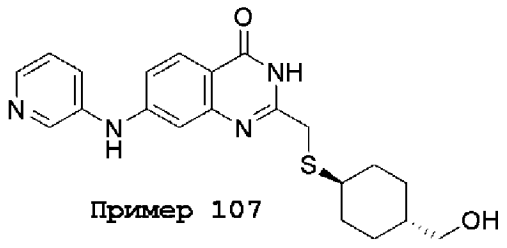
Пример 105: ЖХМС: $[M+H]^+$ 396,2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,1 (уш.с, 1H), 8,89 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,36 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,23 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,10-7,00 (м, 3H), 3,55 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,30 (1H (OH) может перекрываться пиком воды), 3,22-3,17 (м, 3H), 1,75-1,65 (м, 4H), 1,48-1,37 (м, 3H), 1,32-1,23 (м, 2H).

**Пример 106: 2-(((*цис*-4-(Гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)-7-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-он** и **Пример 107: 2-(((*транс*-4-(Гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)-7-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-он**




Пример 106




Пример 107

*Стадия* 1: 2-(((4-*(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)циклогексил)тио)метил)-7-(пиридин-3-иламино)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин*-4(3H)-он

Указанное в заголовке соединение получали из 7-бром-2-(((4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)циклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она и пиридин-3-амина в соответствии со способом, описанным для примера 79, стадия 2 и 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 641,3.

*Стадия* 2: 2-(((4-(*Гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)-7-(пиридин-3-иламино)хиназолин*-4(3H)-*он*

Указанное в заголовке соединение получали из 2-(((4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)циклогексил)тио)метил)-7-(пиридин-3-иламино)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она в соответствии со способом, описанным для примера 104 и примера 105, стадия 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 397,2.

*Стадия* 3: 2-((((*цис*-4-(*Гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)-7-(пиридин-3-иламино)хиназолин*-4(3H)-*он и* 2-(((*транс*-4-(*Гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)-7-(пиридин-3-иламино)хиназолин*-4(3H)-*он*

2-(((4-(Гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)-7-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3H)-он дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом ACN в воде с 0,1% ТФУК при скорости потока 20 мл/мин) с получением указанных в заголовке соединений.

Пример 106: ЖХМС: $[M+H]^+$ 397,2.

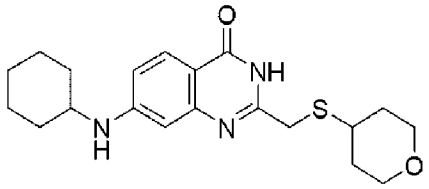
$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,45 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,44-7,40 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,17 (д, J=8,0 Гц, 1H),

3,63 (с, 2Н), 3,37 (д, J=4,0 Гц, 2Н), 3,20-3,16 (м, 1Н), 2,05-2,00 (м, 1Н), 1,84-1,70 (м, 4Н), 1,45-1,29 (м, 4Н).

Пример 107: ЖХМС: $[M+H]^+$ 397,2.

$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,46 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,21 (дд, J=4,8, 1,2 Гц, 1Н), 8,05 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,79 (д, J=10,0 Гц, 1Н), 7,42 (м, 1Н), 7,22 (с, 1Н), 7,18 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1Н), 3,70 (с, 2Н), 3,32 (м, 2Н), 2,66 (м, 1Н), 2,07 (д, J=12,4 Гц, 2Н), 1,82 (д, J=13,2 Гц, 2Н), 1,59 (м, 1Н), 1,33-1,24 (м, 2Н), 1,06-0,94 (м, 2Н).

**Пример 108: 7-(Циклогексиламино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он**

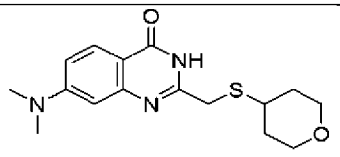
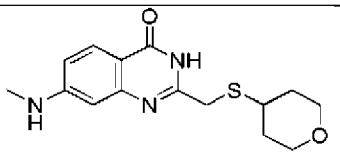


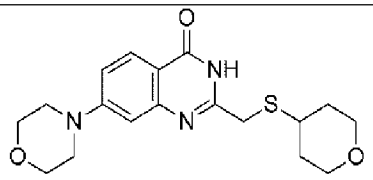
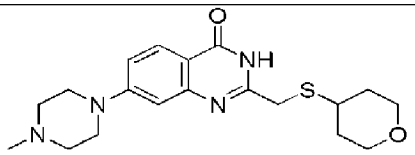
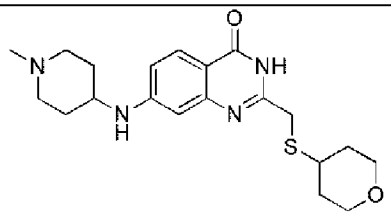
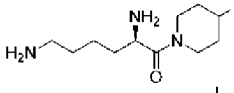
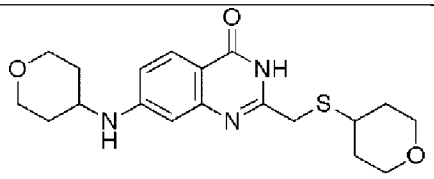
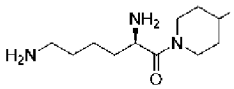
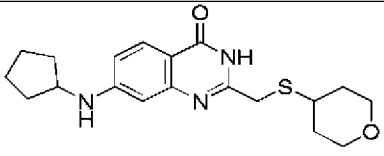
Смесь соединения примера 30 (100 мг, 0,34 ммоль, 1,0 экв.) и циклогексанамина (2 мл) нагревали при 120°С в течение 2 дней в запаянной трубке. Смеси давали остыть до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир:EtOAc, от 3:1 до 1:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 28%) в виде серого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 374,2.

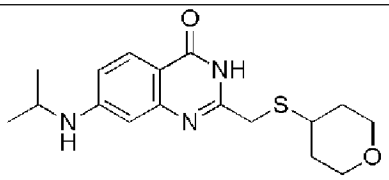
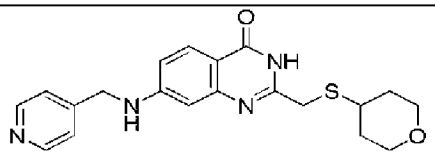
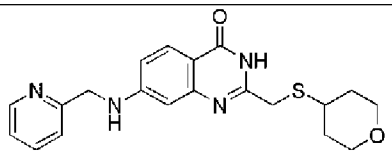
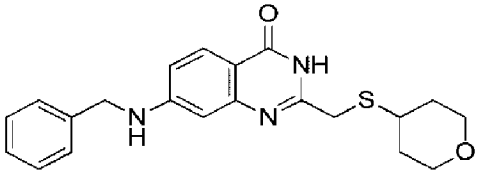
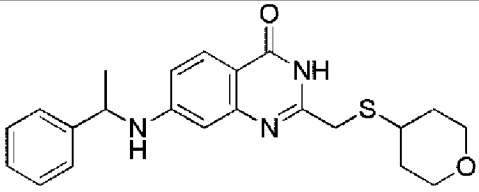
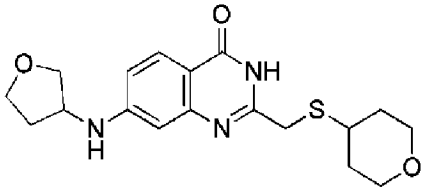
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,7 (с, 1Н), 7,72 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 6,72 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 6,49 (с, 1Н), 6,46 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 3,83-3,79 (м, 2Н), 3,58 (с, 2Н), 3,34-3,29 (м, 3Н), 3,08-3,00 (м, 1Н), 1,95-1,86 (м, 4Н), 1,76-1,71 (м, 2Н), 1,63-1,59 (м, 1Н), 1,49-1,33 (м, 4Н), 1,23-1,14 (м, 3Н).

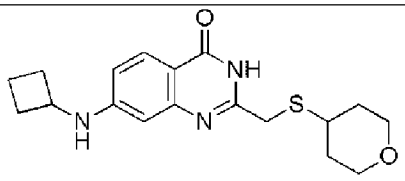
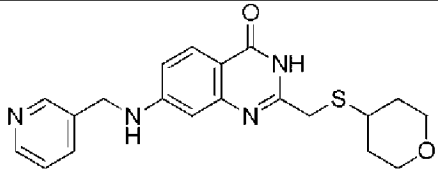
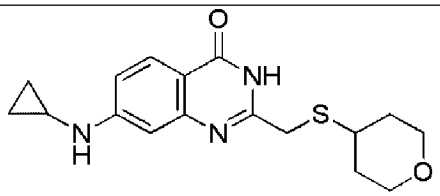
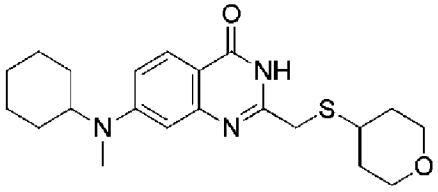
Следующие примеры в таблице 6 аналогичным образом получали из примера 30 и соответствующего амина в соответствии со способом, описанным для примера 108.

Таблица 6

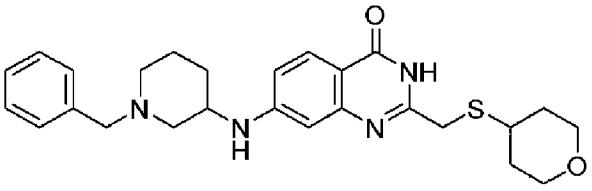
| **Пример** | **Название и структура** | **Амин** |
|---|---|---|
| **Пример 109** |  <br>7-(Диметиламино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | диметиламин |
| **Пример 110** |  | метиламин |

| | | |
|---|---|---|
| | 7-(Метиламино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | |
| **Пример 111** |  <br>7-Морфолино-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | морфолин |
| **Пример 112** |  <br>7-(4-Метилпиперазин-1-ил)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 1-метилпиперазин |
| **Пример 113** |  <br>7-((1-Метилпиперидин-4-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 1-метилпиперидин-4-амин |
| **Пример 114**<br>  |  <br>7-((Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | тетрагидро-2H-пиран-4-амин |
| **Пример 115**<br>  |  <br>7-(Циклопентиламино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | циклопентанамин |

| | | |
|---|---|---|
| **Пример 116** |  <br>7-(Изопропиламино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | пропан-2-амин |
| **Пример 117** |  <br>7-((Пиридин-4-илметил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | пиридин-4-илметанамин |
| **Пример 118** |  <br>7-((Пиридин-2-илметил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | пиридин-3-илметанамин |
| **Пример 119** |  <br>7-(Бензиламино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | фенилметанамин |
| **Пример 120** |  <br>7-((1-Фенилэтил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 1-фенилэтан-1-амин |
| **Пример 121** |  | тетрагидрофуран-3-амин |

| | | |
|---|---|---|
| | 2-(((Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-7-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)хиназолин-4(3H)-он | |
| **Пример 122** |  <br>7-(Циклобутиламино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | циклобутанамин |
| **Пример 123** |  <br>7-((Пиридин-3-илметил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | пиридин-3-илметанамин |
| **Пример 124** |  <br>7-(Циклопропиламино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | циклопропанамин |
| **Пример 125** |  <br>7-(Циклогексил(метил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | N-метилциклогексанамин |

**Пример 126: 7-[(1-Бензил-3-пиперидил)амино]-2-(тетрагидропиран-4-илсульфанилметил)-3H-хиназолин-4-он**

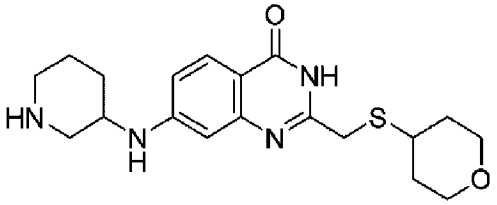


Смесь соединения примера 30 (150 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) и 1-бензилпиперидин-3-

амина (1 мл) нагревали при 120°C в запаянной трубке в течение 2 дней. Смеси давали остыть до КТ, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH, 10/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 30%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 465,2.

$^1$H ЯМР: (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,85 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,40-7,23 (м, 5H), 6,86 (дд, J=2,4 Гц, 9,2 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 3,94-3,85 (м, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,66-3,54 (м, 3H), 3,46-3,37 (м, 2H), 3,09-2,96 (м, 2H), 2,84-2,74 (м, 1H), 2,27-2,17 (м, 1H), 2,16-2,06 (м, 1H), 2,05-1,97 (м, 1H), 1,97-1,90 (м, 2H), 1,85-1,76 (м, 1H), 1,75-1,65 (м, 1H), 1,63-1,51 (м, 2H), 1,45-1,33 (м, 1H).

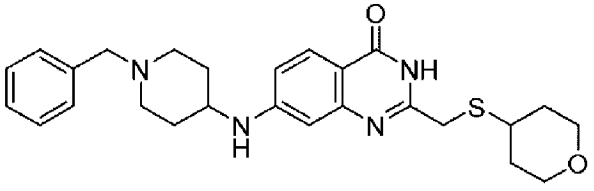
**Пример 127: 7-(3-Пиперидиламино)-2-(тетрагидропиран-4-илсульфанилметил)-3H-хиназолин-4-он**



К раствору соединения примера 126 (65 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.) в ДХЭ (3 мл) добавляли 1-хлорэтил карбонохлоридат (80 мг, 0,56 ммоль, 4,0 экв.) и ДИПЭА (0,1 мл, 0,56 ммоль, 4,0 экв). Смесь перемешивали при 25°C в течение 48 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Добавляли метанол (5 мл), и смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 2 ч, затем давали остыть до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH=10/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 19%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 375,2.

$^1$H ЯМР: (400МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,7 (уш.с, 1H), 7,78 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=2,0 Гц, 8,8 Гц, 1H), 6,73 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,62 (д, J=1,6 Гц, 1H), 3,86-3,76 (м, 2H), 3,75-3,67 (м, 1H), 3,60 (с, 2H), 3,19-3,11 (м, 2H), 3,07-2,98 (м, 2H), 2,85-2,76 (м, 2H), 2,68-2,57 (м, 2H), 2,01-1,92 (м, 1H), 1,87 (д, J=12,0 Гц, 3H), 1,77-1,64 (м, 1H), 1,57-1,38 (м, 3H).

**Пример 128: 7-((1-Бензилпиперидин-4-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**

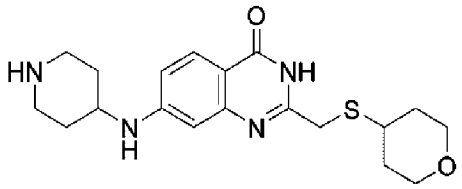


Указанное в заголовке соединение получали из соединения примера 30 и 1-бензилпиперидин-4-амина в соответствии со способом, описанным для примера 126. ЖХМС: $[M+H]^+$ 465,2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,88 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,49-7,35 (м, 5H), 6,82 (дд,

J=8,9, 2,0 Гц, 1H), 6,65 (д, J=1,6 Гц, 1H), 3,99-3,86 (м, 4H), 3,68 (с, 2H), 3,65-3,54 (м, 1H), 3,47-3,37 (м, 2H), 3,27-3,16 (м, 2H), 3,07-2,97 (м, 1H), 2,81-2,64 (м, 2H), 2,23-2,10 (м, 2H), 1,99-1,89 (м, 2H), 1,79-1,64 (м, 2H), 1,66-1,50 (м, 2H).

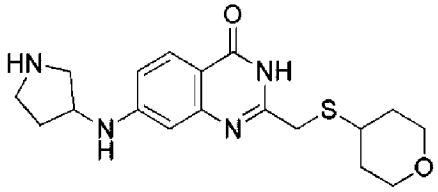
**Пример 129: 7-(Пиперидин-4-иламино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**



Указанное в заголовке соединение получали из примера 128 в соответствии со способом, описанным для примера 127. ЖХМС: $[M+H]^+$ 375,1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,91 (д, J=4,8 Гц 1H), 6,87-6,85 (м, 1H), 6,71-6,68 (м, 1H), 3,93-3,86 (м, 2H), 3,83-3,74 (м, 1H), 3,70 (с, 2H), 3,56-3,39 (м, 4H), 3,24-3,17 (м, 2H), 3,08-2,95 (м, 1H), 2,30-2,26 (м, 2H), 1,93 (д, J=6,8 Гц, 2H), 1,79-1,69 (м, 2H), 1,63-1,55 (м, 2H).

**Пример 130: 7-(Пирролидин-3-иламино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**



*Стадия* 1: 7-((1-*Бензилпирролидин*-3-*ил)амино)*-2-*(((тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил)тио)метил)хиназолин*-4(3H)-*он*

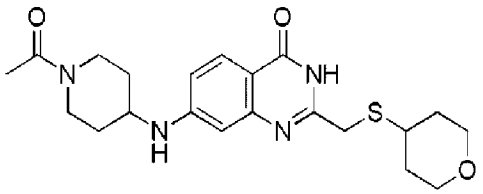
Указанное в заголовке соединение получали из примера 30 и 1-бензилпирролидин-3-амина в соответствии со способом, описанным для примера 126. ЖХМС: $[M+H]^+$ 451,2.

*Стадия* 2: 7-*(Пирролидин*-3-*иламино)*-2-*(((тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил)тио)метил)хиназолин*-4(3H)-*он*

Указанное в заголовке соединение получали из 7-((1-бензилпирролидин-3-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она в соответствии со способом, описанным для примера 127. ЖХМС: $[M+H]^+$ 361,2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,98-7,91 (м, 1H), 6,91-6,85 (м, 1H), 6,69 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,39-4,32 (м, 1H), 3,93-3,86 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,60-3,54 (м, 1H), 3,45-3,31 (м, 4H), 3,31-3,22 (м, 1H), 3,07-2,97 (м, 1H), 2,39-2,25 (м, 1H), 2,21-2,09 (м, 1H), 1,90 (д, J=6,4, 2H), 1,64-1,52 (м, 2H).

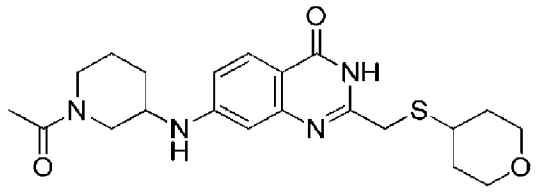
**Пример 131: 7-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**



Раствор примера 30 (110 мг, 0,37 ммоль, 1,0 экв.) и 1-(4-аминопиперидин-1-ил)этанона (53 мг, 0,37 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) нагревали при 120°C в запаянной трубке в течение 2 дней. Смеси давали остыть до КТ, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH, 10/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 12%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 417,2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,9 (с, 1H), 7,93-7,72 (м, 2H), 7,13 (дд, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 6,90-6,85 (м, 1H), 3,95-3,85 (м, 2H), 3,85-3,75 (м, 3H), 3,61 (с, 2H), 3,36-3,34 (м, 1H), 3,31-3,27 (м, 1H), 3,10-2,95 (м, 3H), 1,94-1,84 (м, 2H), 1,84-1,81 (м, 2 H), 1,79 (с, 3H), 1,35-1,51 (м, 4H).

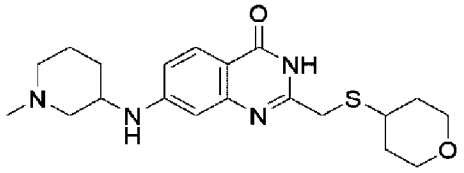
**Пример 132: 7-((1-Ацетилпиперидин-3-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**



Указанное в заголовке соединение получали из соединения примера 30 и 1-(3-аминопиперидин-1-ил)этанона в соответствии со способом, описанным для примера 131. ЖХМС: $[M+H]^+$ 417,2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,8 (с, 1H), 7,90 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,84 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 6,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,86-3,72 (м, 4H), 3,72-3,65 (м, 1H), 3,60 (с, 2H), 3,34-3,27 (м, 2H), 3,09-2,96 (м, 2H), 2,86-2,76 (м, 1H), 1,93-1,81 (м, 3H), 1,87 (с, 3H), 1,79-1,72 (м, 1H), 1,56-1,38 (м, 4H).

**Пример 133: 7-((1-Метилпиперидин-3-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**

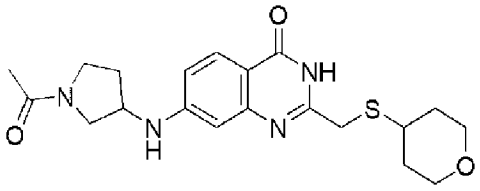


Указанное в заголовке соединение получали из соединения примера 127 и формальдегида в соответствии со способом, описанным для примера 14. ЖХМС: $[M+H]^+$ 389,2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,85 (с, 1H), 7,59 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,68 (д, J=7,6 Гц,

1H), 6,64 (с, 1H), 3,92 (д, J=10,4 Гц, 2H), 3,85-3,78 (м, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,36 (т, J=10,8 Гц, 2H), 2,93-2,83 (м, 2H), 2,80-2,63 (м, 2H), 2,44-2,25 (м, 4H), 1,97-1,85 (м, 4H), 1,66-1,54 (м, 4H).

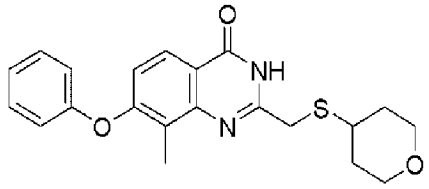
**Пример 134: 7-((1-Ацетилпирролидин-3-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**



Указанное в заголовке соединение получали из соединения примера 130 в соответствии со способом, описанным для примера 17. ЖХМС: $[M+H]^+$ 403,2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,97-7,87 (м, 1H), 6,90-6,81 (м, 1H), 6,68 (с, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,23 (м, 1H), 3,91 (м, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,58 (т, J=7,2 Гц, 1H), 3,44 (м, 3H), 3,07-2,97 (м, 1H), 2,31 (м, 1H), 2,15-1,98 (м, 3H), 1,94 (м, 2H), 1,58 (м, 2H).

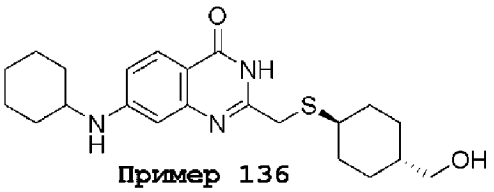
**Пример 135: 8-Метил-7-фенокси-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**



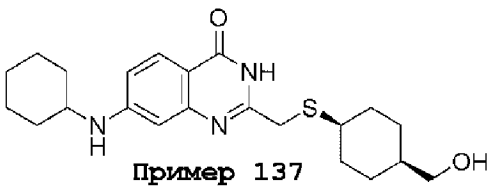
К раствору соединения примера 33 (108 мг, 0,35 ммоль, 1,0 экв.) и PhOH (70 мг, 0,74 ммоль, 2,1 экв.) в ДМСО (1 мл) в атмосфере $N_2$ добавляли $K_2CO_3$ (99 мг, 0,72 ммоль, 2,0 экв.), и смесь нагревали при 120°C в течение ночи. Смеси давали остыть до КТ, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир:EtOAc, 5:1, об./об.) с последующей препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом ACN в воде, при скорости потока 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (1 мг, 1%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 383,2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,01 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,17 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,03-6,96 (м, 3H), 3,97-3,89 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,51-3,38 (м, 2H), 3,15-3,13 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,01 (д, J=11,6 Гц, 2H), 1,68-1,55 (м, 2H).

**Пример 136: 7-(Циклогексиламино)-2-(((*транс*-4-(гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он** и **Пример 137: 7-(Циклогексиламино)-2-(((*цис*-4-(гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**




Пример 136




Пример 137

*Стадия* 1: *2-(((4-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)циклогексил)тио)метил)-7-фторхиназолин*-4(3H)-*он*

Указанное в заголовке соединение получали из пром.соед.-A9 и пром.соед.-B12 в соответствии со способом, описанным для примера 28. ЖХМС: $[M+H]^+$ 437,2.

*Стадия* 2: *7-(Циклогексиламино)-2-(((4-(гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)хиназолин*-4(3H)-*он*

Указанное в заголовке соединение получали из 2-(((4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)циклогексил)тио)метил)-7-фторхиназолин-4(3H)-она и циклогексанамина в соответствии со способом, описанным для примера 108. В этой реакции произошла потеря защитной группы TBS. ЖХМС: $[M+H]^+$ 437,2.

*Стадия* 3: *7-(Циклогексиламино)-2-(((транс*-4-*(гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)хиназолин*-4(3H)-*он и* 7-(*Циклогексиламино*)-2-*(((цис*-4)-*(гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)хиназолин*-4(3H)-*он*

7-(Циклогексиламино)-2-(((4-(гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом MeOH в воде с 0,1% ТФУК, при скорости потока 20 мл/мин) с получением указанных в заголовке соединений.

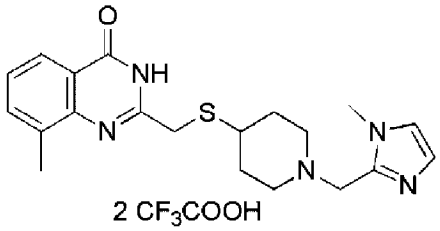
Пример 136: ЖХМС: $[M+H]^+$ 402,2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,84 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 3,66 (с, 2H), 3,39-3,32 (м, 3H), 2,71-2,61 (м, 1H), 2,12-2,01 (м, 4H), 1,87-1,77 (м, 4H), 1,74-1,66 (м, 1H), 1,49-1,37 (м, 3H), 1,31-1,21 (м, 5H), 1,05-0,96 (м, 2H).

Пример 137: ЖХМС: $[M+H]^+$ 402,2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,84 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 3,61 (с, 2H), 3,38 (м, 3H), 3,21-3,15 (м, 1H), 2,10-2,04 (м, 2H), 1,88-1,63 (м, 7H), 1,61-1,38 (м, 7H), 1,26-1,21 (м, 3H).

**Пример 138: 8-Метил-2-(((1-((1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она бистрифторацетат**



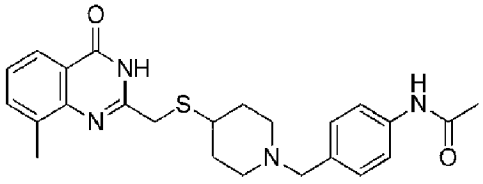
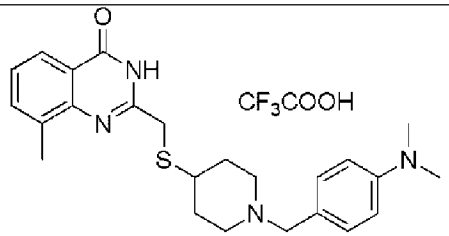
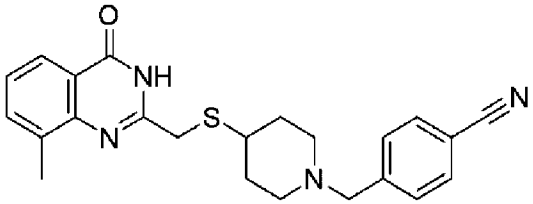

К раствору примера 13 (53 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.) и 1-метил-1H-имидазол-2-карбальдегида (28 мг, 0,25 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (2 мл) в атмосфере $N_2$ добавляли $NaBH(OAc)_3$ (72 мг, 0,34 ммоль, 2,0 экв.), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи.

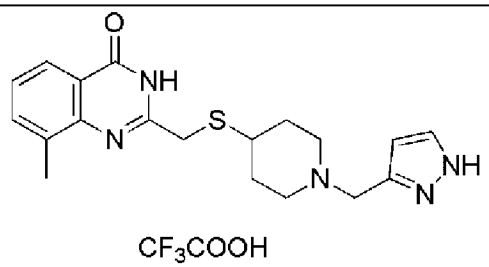
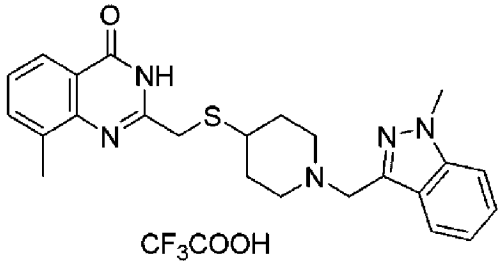
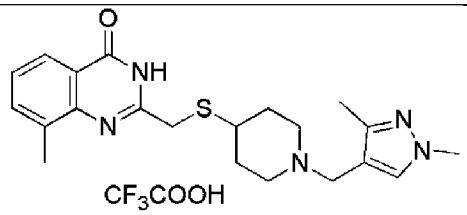
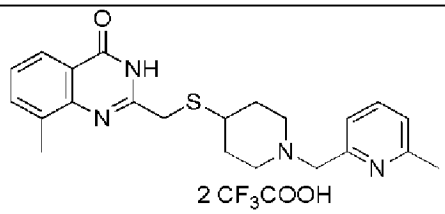
Смесь очищали на колонке с обращенной фазой C18 (Biotage, от 30% до 70% ACN в воде, 0,1% ТФУК) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 384,2.

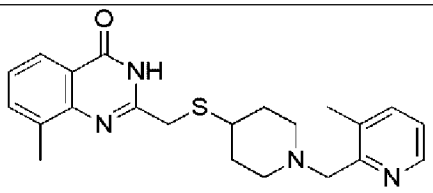
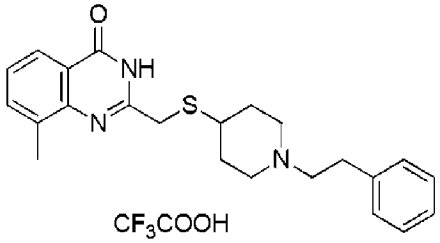
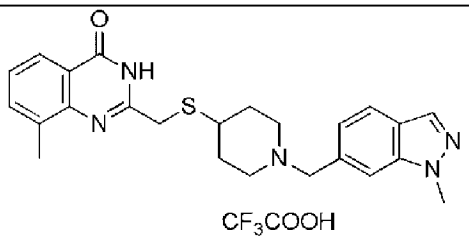
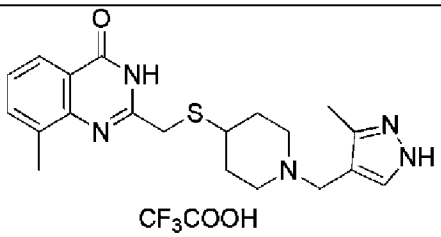
$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,41 (с, 2H), 7,20 (с, 1H), 4,78 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,80 (с, 2H), 3,40 (м, 2H), 3,17-3,00 (м, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,24 (м, 2H), 1,95 (м, 2H).

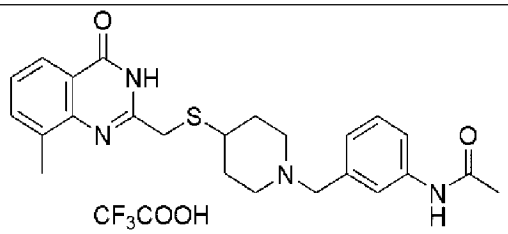
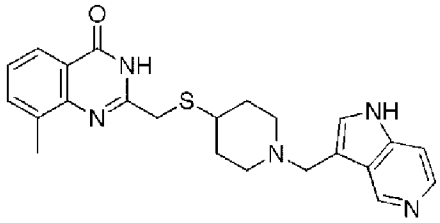
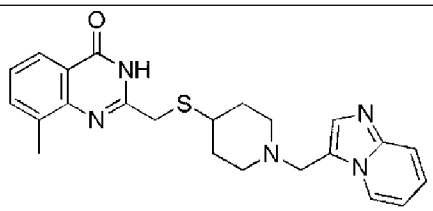
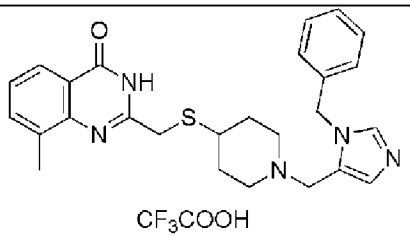
Следующие примеры в таблице 7 аналогичным образом получали из примера 13 и соответствующего альдегида в соответствии со способом, описанным для примера 138.

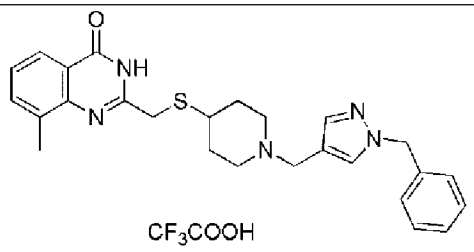
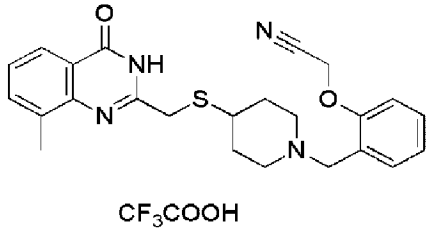
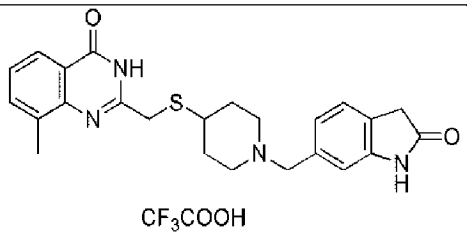
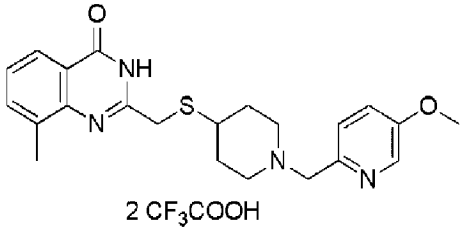
Таблица 7

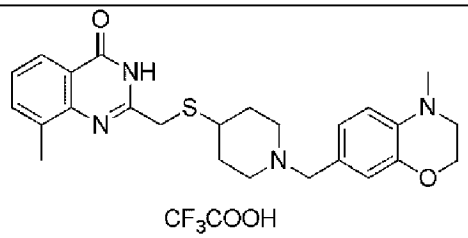
| **Пример** | **Название и структура** | **Альдегид** |
|---|---|---|
| **Пример 139** |  $CF_3COOH$ N-(4-((4-(((8-Метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-ил)метил)фенил)ацетамида трифторацетат | N-(4-формилфенил)ацетамид |
| **Пример 140** |  2-(((1-(4-(Диметиламино)бензил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она трифторацетат | 4-(диметиламино)бензальдегид |
| **Пример 141** |  $CF_3COOH$ 4-((4-(((8-Метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1- | 4-формилбензонитрил |

| | | |
|---|---|---|
| | ил)метил)бензонитрила трифторацетат | |
| **Пример 142** |  <br>$CF_3COOH$<br>2-(((1-((1H-Пиразол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она трифторацетат | 1H-пиразол-3-карбальдегид |
| **Пример 143** |  <br>$CF_3COOH$<br>8-Метил-2-(((1-((1-метил-1H-индазол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она трифторацетат | 1-метил-1H-индазол-3-карбальдегид |
| **Пример 144** |  <br>$CF_3COOH$<br>2-(((1-((1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она трифторацетат | 1,3-диметил-1H-пиразол-4-карбальдегид |
| **Пример 145** |  <br>$2\ CF_3COOH$<br>8-Метил-2-(((1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она бистрифторацетат | 6-метилпиколинальдегид |

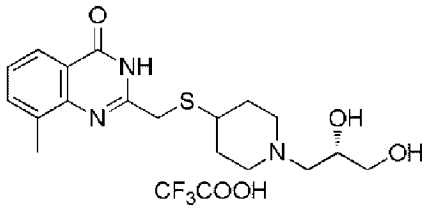
| | | |
|---|---|---|
| **Пример 146** |  <br>2 $CF_3COOH$<br>8-Метил-2-(((1-((3-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она бистрифторацетат | 3-метилпиколинальдегид |
| **Пример 147** |  <br>$CF_3COOH$<br>8-Метил-2-(((1-фенэтилпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она трифторацетат | 2-фенилацетальдегид |
| **Пример 148** |  <br>$CF_3COOH$<br>8-Метил-2-(((1-((1-метил-1H-индазол-6-ил)метил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она трифторацетат | 1-метил-1H-индазол-5-карбальдегид |
| **Пример 149** |  <br>$CF_3COOH$<br>8-Метил-2-(((1-((3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она трифторацетат | 3-метил-1H-пиразол-4-карбальдегид |

| | | |
|---|---|---|
| **Пример 150** |  <br>$CF_3COOH$<br>N-(3-((4-(((8-Метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-ил)метил)фенил)ацетамида трифторацетат | N-(3-формилфенил)ацетамид |
| **Пример 151** |  <br>2 $CF_3COOH$<br>2-(((1-((1H-Пирроло[3,2-c]пиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она бистрифторацетат | 1H-пирроло[3,2-c]пиридин-3-карбальдегид |
| **Пример 152** |  <br>$CF_3COOH$<br>2-(((1-(Имидазо[1,2-a]пиридин-3-илметил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она трифторацетат | имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбальдегид |
| **Пример 153** |  <br>$CF_3COOH$<br>2-(((1-((1-Бензил-1H-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она трифторацетат | 1-бензил-1H-имидазол-5-карбальдегид |

| | | |
|---|---|---|
| **Пример 154** |  <br>2-(((1-((1-Бензил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она трифторацетат | 1-бензил-1Н-пиразол-4-карбальдегид |
| **Пример 155** |  <br>2-(2-((4-(((8-Метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-ил)метил)фенокси)ацетонитрила трифторацетат | 2-(2-формилфенокси)ацетонитрил |
| **Пример 156** |  <br>8-Метил-2-(((1-((2-оксоиндолин-6-ил)метил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она трифторацетат | 2-оксоиндолин-6-карбальдегид |
| **Пример 157** |  <br>2-(((1-((5-Метоксипиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она | 5-метоксипиколинальдегид |

| | | |
|---|---|---|
| | бистрифторацетат | |
| **Пример 158** |  <br>8-Метил-2-(((1-((4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)метил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она трифторацетат | 4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-карбальдегид |

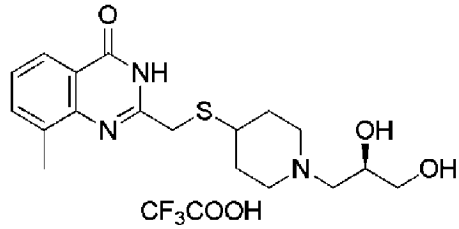
**Пример 159: (S)-2-(((1-(2,3-Дигидроксипропил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она трифторацетат**



Указанное в заголовке соединение получали из соединения примера 13 и (R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбальдегида в соответствии со способом, описанным для примера 138. Очистка с помощью колонки с обращенной фазой C18 (Biotage, от 40% до 60% ACN в воде, 0,1% ТФУК) приводила к потере защитной группы и напрямую давала указанное в заголовке соединение. ЖХМС: $[M+H]^+$ 364,2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,04 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,40 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,06-3,97 (м, 1H), 3,85-3,77 (м, 2H), 3,74-3,61 (м, 2H), 3,59-3,38 (м, 3H), 3,22-2,94 (м, 4H), 2,60 (с, 3H), 2,45-1,99 (м, 2H), 1,92-1,75 (м, 2H).

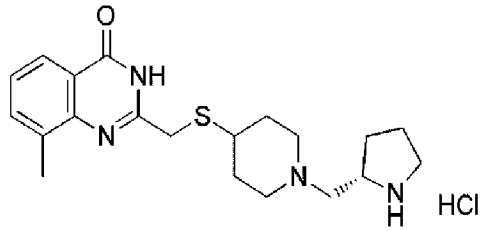
**Пример 160: (R)-2-(((1-(2,3-Дигидроксипропил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она трифторацетат**



Указанное в заголовке соединение получали из примера 13 и (S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбальдегида в соответствии со способом, описанным для примера 138. Очистка с помощью колонки с обращенной фазой C18 (Biotage, от 40% до 60% ACN в воде, 0,1% ТФУК) приводила к потере защитной группы и напрямую давала указанное в заголовке соединение. ЖХМС: $[M+H]^+$ 364,2;

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,04 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,40 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,06-3,97 (м, 1H), 3,85-3,77 (м, 2H), 3,74-3,61 (м, 2H), 3,59-3,38 (м, 3H), 3,22-2,94 (м, 4H), 2,60 (с, 3H), 2,45-1,99 (м, 2H), 1,92-1,75 (м, 2H).

**Пример 161: (S)-8-Метил-2-(((1-(пирролидин-2-илметил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она гидрохлорид**




*Стадия* 1: (S)-*трет-бутил* 2-((4-(((8-*метил*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)пиперидин*-1-*ил)метил)пирролидин*-1-*карбоксилат*

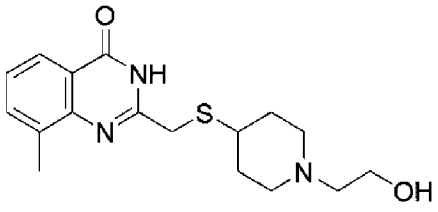
Указанное в заголовке соединение получали из соединения примера 13 и (S)-трет-бутил 2-формилпирролидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для примера 138. ЖХМС: $[M+H]^+$ 417,3.

*Стадия* 2: (S)-8-*Метил*-2-(((1-*(пирролидин*-2-*илметил)пиперидин*-4-*ил)тио)метил)хиназолин*-4(3H)-*она гидрохлорид*

Указанное в заголовке соединение получали из (S)-трет-бутил 2-((4-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для примера 48, стадия 2. ЖХМС: $[M+H]^+$ 373,2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,09 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,75 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,16 (м, 1H), 3,83 (м, 1H), 3,68 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,63 (м, 2H), 3,56 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,42 (м, 2H), 3,20 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,40 (м, 3H), 2,14-1,90 (м, 4H), 1,82 (м, 1H).

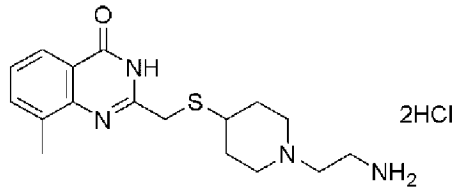
**Пример 162: 2-(((1-(2-Гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он**




Указанное в заголовке соединение получали из соединения примера 13 и 2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)ацетальдегида в соответствии со способом, описанным для примера 138. Очистка препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH, 10:1, об./об.) приводила к потере защитной группы и напрямую давала указанное в заголовке соединение. ЖХМС: $[M+H]^+$ 334,2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,02 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,37 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,71 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,10 (д, J=12,0 Гц, 2H), 3,00-2,89 (м, 1H), 2,70 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,49-2,36 (м, 2H), 2,18-2,08 (м, 2H), 1,78-1,63 (м, 2H).

**Пример 163: 2-(((1-(2-Аминоэтил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она дигидрохлорид**




*Стадия* 1: *трет-Бутил* (2-(4-(((8-*метил*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)пиперидин*-1-*ил)этил)карбамат*

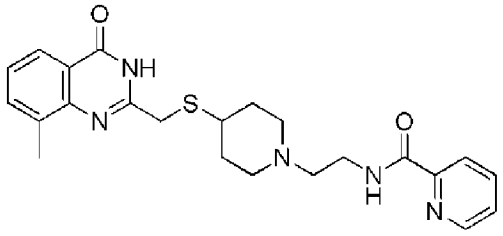
Указанное в заголовке соединение получали из соединения примера 13 и *трет*-бутил (2-оксоэтил)карбамата в соответствии со способом, описанным для примера 138. ЖХМС: $[M+H]^+$ 433,2.

*Стадия* 2: 2-(((1-(2-*Аминоэтил)пиперидин*-4-*ил)тио)метил)*-8-*метилхиназолин*-4(3H)-*она дигидрохлорид*

Указанное в заголовке соединение получали из *трет*-бутил (2-(4-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-ил)этил)карбамата в соответствии со способом, описанным для примера 48, стадия 2. ЖХМС: $[M+H]^+$ 333,2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,11 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,71 (д, J=11,2 Гц, 2H), 3,58-3,42 (м, 6H), 3,27-3,08 (м, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,47-2,34 (м, 2H), 2,12-1,92 (м, 2H).

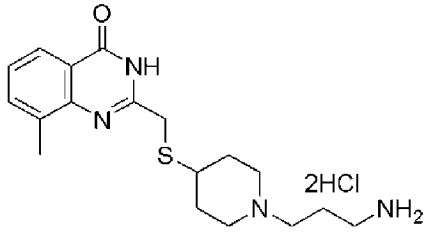
**Пример 164: N-(2-(4-(((8-Метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-ил)этил)пиколинамид**




К раствору соединения примера 163 (40 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.), пиколиновой кислоты (16 мг, 0,13 ммоль, 1,1 экв.) и ДИПЭА (47 мг, 0,36 ммоль, 3,0 экв.) в ДХМ (3 мл) при КТ в атмосфере $N_2$ добавляли EDCI (25 мг, 0,13 ммоль, 1,1 экв.) и HOBt (18 мг, 0,13 ммоль, 1,1 экв.), и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли водой (40 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3), и объединенные органические слои промывали водой (15 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH, 10:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 17%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 438,2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,62 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,08 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,03 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,98-7,92 (м, 1H), 7,65 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,57-7,51 (м, 1H), 7,38 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,58 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,10-3,00 (м, 2H), 2,96-2,85 (м, 1H), 2,69 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,29 (м, 2H), 2,11 (м, 2H), 1,72-1,60 (м, 2H).

**Пример 165: 2-(((1-(3-Аминопропил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она дигидрохлорид**



*Стадия* 1: *трет-Бутил* (3-(4-(((8-*метил*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил*)*метил*)*тио*)*пиперидин*-1-*ил*)*пропил*)*карбамат*

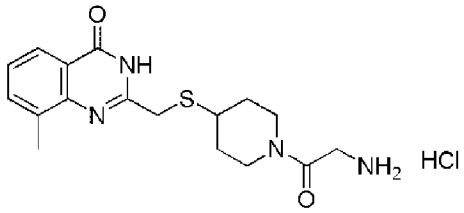
Указанное в заголовке соединение получали из соединения примера 13 и *трет*-бутил (3-оксопропил)карбамата в соответствии со способом, описанным для примера 138. ЖХМС: $[M+H]^+$ 447,2.

*Стадия* 2: 2-(((1-(3-*Аминопропил*)*пиперидин*-4-*ил*)*тио*)*метил*)-8-*метилхиназолин*-4(3H)-*она дигидрохлорид*

Указанное в заголовке соединение получали из *трет*-бутил (3-(4-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-ил)пропил)карбамата в соответствии со способом, описанным для примера 48, стадия 2. ЖХМС: $[M+H]^+$ 347,2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,01 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,36 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,73 (с, 2H), 2,97-2,69 (м, 5H), 2,56 (с, 3H), 2,39 (т, J=8,0 Гц, 2H), 2,12-1,99 (м, 4H), 1,76-1,52 (м, 4H).

**Пример 166: 2-(((1-Глицилпиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она гидрохлорид**



*Стадия* 1: *трет-Бутил* (2-(4-(((8-*метил*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил*)*метил*)*тио*)*пиперидин*-1-*ил*)-2-*оксоэтил*)*карбамат*

К раствору 2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)уксусной кислоты (36 мг, 0,20 ммоль, 1,1 экв.) и ДИПЭА (72 мг, 0,55 ммоль, 3,0 экв.) в NMP (5 мл) при КТ в атмосфере $N_2$ добавляли HATU (105 мг, 0,28 ммоль, 1,5 экв.), и смесь перемешивали в течение 1 ч перед добавлением примера 13 (60 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, а затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, 3:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 61%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 447,2.

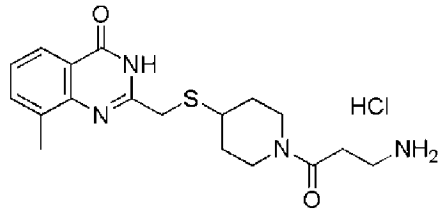
Стадия 2: 2-(((1-Глицилпиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она

гидрохлорид

Указанное в заголовке соединение получали из *трет*-бутил (2-(4-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамата в соответствии со способом, описанным для примера 48, стадия 2. ЖХМС: $[M+H]^+$ 347,2.

$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,11 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,56-7,48 (м, 1Н), 4,29 (м, 1Н), 4,04-3,85 (м, 3Н), 3,71 (м, 1Н), 3,36-3,34 (м, 1Н), 3,26-3,16 (м, 2Н), 3,02 (т, J=12,1 Гц, 1Н), 2,65 (с, 3Н), 2,18-2,16 (м, 2Н), 1,69-1,46 (м, 2Н).

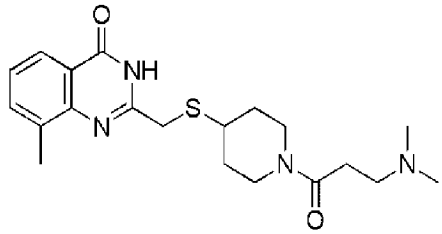
**Пример 167: 2-(((1-(3-Аминопропаноил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она гидрохлорид**




Указанное в заголовке соединение получали из соединения примера 13 и 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты в соответствии со способом, описанным для примера 166. ЖХМС: $[M+H]^+$ 361,2.

$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,03 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,66 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,39 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 4,34-4,26 (м, 1Н), 3,87-3,75 (м, 3Н), 3,22-3,10 (м, 4Н), 2,97-2,88 (м, 1Н), 2,74 (т, J=12,4 Гц, 2Н), 2,59 (с, 3Н), 2,16-2,05 (м, 2Н), 1,61-1,44 (м, 2Н).

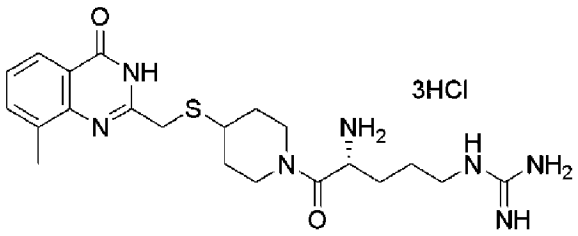
**Пример 168: 2-(((1-(3-(Диметиламино)пропаноил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метил хиназолин-4(3Н)-он**




Указанное в заголовке соединение получали из соединения примера 167 и формальдегида в соответствии со способом, описанным для примера 14. ЖХМС: $[M+H]^+$ 389,2.

$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,64 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,40 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 4,26 (м, 1Н), 3,82 (с, 2Н), 3,77 (м, 1Н), 3,22-3,05 (м, 2Н), 3,04-2,90 (м, 5Н), 2,88 (с, 6Н), 2,59 (с, 3Н), 2,14-1,95 (м, 2Н), 1,69-1,47 (м, 2Н).

**Пример 169: (R)-1-(4-Амино-5-(4-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-ил)-5-оксопентил)гуанидина тригидрохлорид**




*Стадия* 1: (R)-*трет-Бутил* (5-*гуанидино*-1-(4-(((8-*метил*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил*)*метил*)*тио*)*пиперидин*-1-*ил*)-1-*оксопентан*-2-*ил*)*карбамат*

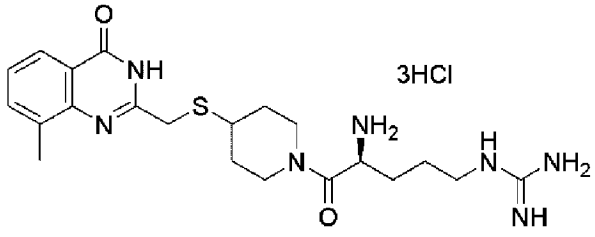
К раствору соединения примера 13 (100 мг, 0,33 ммоль, 1,0 экв.), (R)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-гуанидинопентановой кислоты (93 мг, 0,33 ммоль, 1,0 экв.) и ДИПЭА (213 мг, 1,65 ммоль, 5,0 экв.) в ДМФА (4 мл) при КТ в атмосфере $N_2$ добавляли BOP (146 мг, 0,36 ммоль, 1,1 экв.), и смесь перемешивали в течение 5 ч. Смесь разбавляли водой (40 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3), и объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH, 10:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (85 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 546,3.

*Стадия* 2: (R)-1-(4-*Амино*-5-(4-(((8-*метил*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил*)*метил*)*тио*)*пиперидин*-1-*ил*)-5-*оксопентил*)*гуанидина тригидрохлорид*

Указанное в заголовке соединение получали из (R)-*трет*-бутил (5-гуанидино-1-(4-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-ил)-1-оксопентан-2-ил)карбамата в соответствии со способом, описанным для примера 48, стадия 2. ЖХМС: $[M+H]^+$ 446,3;

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,81-7,76 (м, 1H), 7,58-7,50 (м, 1H), 4,55-4,45 (м, 1H), 4,42-4,17 (м, 1H), 3,92 (м, 1H), 3,34-3,18 (м, 6H), 3,23-2,96 (м, 1H), 2,66 (д, J=4,0 Гц, 3H), 2,25-2,11 (м, 2H), 1,89 (м, 2H), 1,77-1,46 (м, 4H).

**Пример 170: (S)-1-(4-Амино-5-(4-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-ил)-5-оксопенил)гуанидина тригидрохлорид**

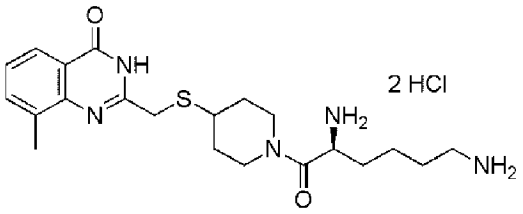



Указанное в заголовке соединение получали из соединения примера 13 и (S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-гуанидинопентановой кислоты в соответствии со способом, описанным для примера 169. ЖХМС: $[M+H]^+$ 446,3.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,12-8,04 (м, 1H), 7,78-7,70 (м, 1H), 7,54-7,43 (м, 1H), 4,55-4,45 (м, 1H), 4,42-4,17 (м, 1H), 3,92 (м, 1H), 3,34-3,18 (м, 6H), 3,23-2,96 (м, 1H), 2,66 (уш.с, 3H), 2,26-2,07 (м, 2H), 1,85 (м, 2H), 1,75-1,45 (м, 4H).

**Пример 171: 2-(((1-(L-Лизил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-**

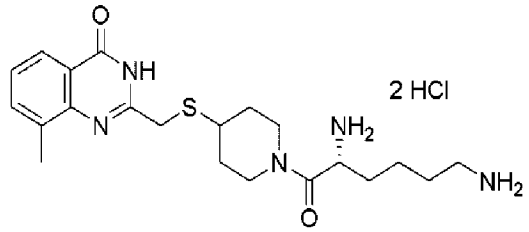
**4(3H)-она дигидрохлорид**




Указанное в заголовке соединение получали из соединения примера 13 и (S)-2,6-бис((*трет*-бутоксикарбонил)амино)гексановой кислоты в соответствии со способом, описанным для примера 166. ЖХМС: $[M+H]^+$ 418,2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,5 (уш.с, 1H), 8,30 (с, 3H), 8,17 (с, 3H), 7,93 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,38 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,41-4,27 (м, 1H), 4,27-4,05 (м, 1H), 3,91-3,78 (м, 1H), 3,76 (с, 2H), 3,25-3,11 (м, 2H), 3,03-2,77 (м, 1H), 2,80-2,66 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,13-1,99 (м, 2H), 1,73-1,61 (м, 2H), 1,57-1,27 (м, 6H).

**Пример 172: 2-(((1-(D-Лизил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она дигидрохлорид**

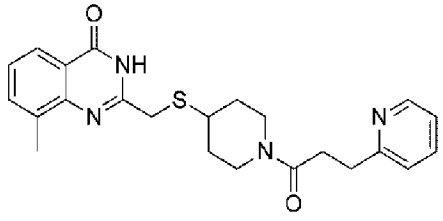



Указанное в заголовке соединение получали из соединения примера 13 и (R)-2,6-бис((*трет*-бутоксикарбонил)амино)гексановой кислоты в соответствии со способом, описанным для примера 166. ЖХМС: $[M+H]^+$ 418,2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,14 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=3,2, 1,2 Гц, 1H), 7,66-7,53 (м, 1H), 4,57-4,11 (м, 3H), 4,03-3,82 (м, 1H), 3,35 (с, 2H), 3,22-2,90 (м, 3H), 2,70 (с, 3H), 2,32-2,09 (м, 2H), 1,96-1,42 (м, 9H);

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,5 (уш.с, 1H), 8,30 (с, 3H), 8,17 (с, 3H), 7,93 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,38 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,41-4,27 (м, 1H)), 4,27-4,05 (м, 1H), 3,91-3,78 (1H, перекрывается пиком воды), 3,76 (2H, перекрывается пиком воды), 3,25-3,11 (м, 2H), 3,03-2,77 (м, 1H), 2,80-2,66 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,13-1,99 (м, 2H), 1,73-1,61 (м, 2H), 1,57-1,27 (м, 6H).

**Пример 173: 8-Метил-2-(((1-(3-(пиридин-2-ил)пропаноил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**

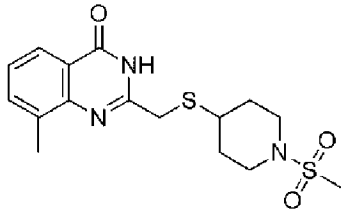



К раствору соединения примера 13 (50 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.), 3-(пиридин-2-

ил)пропановой кислоты (23 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) и $Et_3N$ (46 мг, 0,46 ммоль, 3,0 экв.) в ДМФА (3 мл) при КТ в атмосфере $N_2$ добавляли PyBOP (96 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.), и смесь перемешивали в течение 4 ч. Смесь разбавляли водой (40 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3), и объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH, 10:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 423,2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,2 (уш.с, 1H), 8,52 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,71-7,63 (м, 1H), 7,61 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,37 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=7,6, 5,2 Гц, 1H), 4,33 (м, 1H), 3,85 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,20-3,13 (м, 2H), 3,07 (м, 1H), 2,96-2,77 (м, 4H), 2,58 (с, 3H), 2,03-1,95 (м, 2H), 1,56-1,43 (м, 2H).

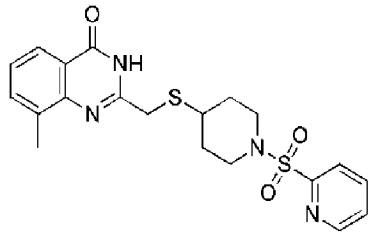
**Пример 174: 8-Метил-2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**



К раствору примера 13 (100 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) и $Et_3N$ (94 мг, 0,93 ммоль, 3,0 экв.) в ДХМ (5 мл) при КТ в атмосфере $N_2$ добавляли MsCl (42 мг, 0,37 ммоль, 1,2 экв.), и смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3), и объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH, 15:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 11%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 368,2;

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,42 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,65 (д, J=11,8 Гц, 2H), 2,99-2,79 (м, 3H), 2,76 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,18-2,06 (м, 2H), 1,80-1,70 (м, 2H).

**Пример 175: 8-Метил-2-(((1-(пиридин-2-илсульфонил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**

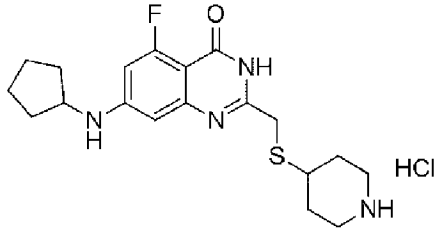


К раствору примера 13 (50 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) и $Et_3N$ (47 мг, 0,47 ммоль, 3,0 экв.) в ДМФА (3 мл) при КТ в атмосфере $N_2$ добавляли пиридин-2-сульфонилхлорида гидрохлорид (41 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.), и смесь перемешивали в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3), и объединенные

органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH, 15:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 431,1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,69 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,08-7,99 (м, 2H), 7,94 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,67-7,59 (м, 2H), 7,38 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,79-3,69 (м, 4H), 2,98-2,83 (м, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,12-2,03 (м, 2H), 1,68-1,55 (м, 2H).

**Пример 176: 7-(Циклопентиламино)-5-фтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она гидрохлорид**




*Стадия* 1: *трет-Бутил* 4-(((7-*(циклопентиламино)*-5-*фтор*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)*пиперидин*-1-*карбоксилат*

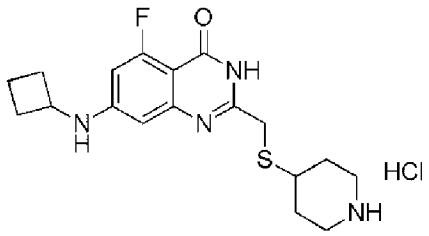
К раствору пром.соед.-B2 (44 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.) и пром.соед.-A37 (50 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (4 мл) добавляли 1M NaOH (2 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи в атмосфере $N_2$. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (ДХМ:MeOH, 10:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 477,2.

*Стадия* 2: 7-*(Циклопентиламино)*-5-*фтор*-2-*((пиперидин*-4-*илтио)метил)хиназолин*-4(3H)-*она гидрохлорид*

Указанное в заголовке соединение получали из *трет*-бутил 4-(((7-(циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для примера 48, стадия 2. ЖХМС: $[M+H]^+$ 377,2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8,90 (уш.с, 1H), 8,77 (уш.с, 1H), 6,53 (с, 1H), 6,51 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,80-3,77 (м, 1H), 3,73 (с, 2H), 3,25-3,22 (м, 2H), 3,17-3,11 (м, 1H), 2,94-2,86 (м, 2H), 2,16-2,13 (м, 2H), 2,02-1,93 (м, 2H), 1,78-1,66 (м, 4H), 1,63-1,52 (м, 2H), 1,50-1,42 (м, 2H).

**Пример 177: 7-(Циклобутиламино)-5-фтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она гидрохлорид**




*Стадия* 1: *трет-Бутил* 4-(((7-*(циклобутиламино)*-5-*фтор*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)*пиперидин*-1-*карбоксилат*

Указанное в заголовке соединение получали из пром.соед.-A38 и пром.соед.-B2 в соответствии со способом, описанным для примера 176, стадия 1. ЖХМС: $[M+H]^+$ 463,2.

*Стадия* 2: 7-*(Циклобутиламино)*-5-*фтор*-2-*((пиперидин*-4-*илтио)метил)хиназолин*-4(3H)-*она гидрохлорид*

Указанное в заголовке соединение получали из *трет*-бутил 4-(((7-(циклобутиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для примера 48, стадия 2. ЖХМС: $[M+H]^+$ 363,2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 9,01 (уш.с, 1H), 8,88 (уш.с, 1H), 6,52 (с, 1H), 6,47 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,96-3,88 (м, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,24-3,15 (м, 3H), 2,93-2,85 (м, 2H), 2,38-2,33 (м, 2H), 2,19-2,14 (м, 2H), 1,92-1,85 (м, 2H), 1,78-1,61 (м, 4H).

В таблице 8 приведены аналитические данные для примеров.

Таблица 8

| **Пример** | **Аналитические данные** |
|---|---|
| **Пример 2** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 291,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,1 (с, 1H), 8,13 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,62 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,38 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,95 (дт, J=11,6, 4,0 Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,37 (тд, J=11,6, 2,4 Гц, 2H), 2,92 (тт, J=10,8, 4,0 Гц, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,98-1,81 (м, 2H), 1,75-1,60 (м, 2H). |
| **Пример 3** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 291,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,88 (уш.с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,59 (с, 2H), 3,93 (д, J=11,6 Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,36 (т, J=11,2 Гц, 2H), 2,93-2,78 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 1,94-1,85 (м, 2H), 1,67 (дд, J=18,4, 8,0 Гц, 2H). |
| **Пример 4** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 307,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,80 (уш.с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,61 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,37 (д, J=10,4 Гц, 1H), 3,93-3,89 (м, 5H), 3,80 (с, 2H), 3,36 (т, J=11,2 Гц, 2H), 2,92-2,79 (м, 1H), 1,95-1,85 (м, 2H), 1,70-1,60 (м, 2H). |
| **Пример 5** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 311,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,6 (уш.с, 1H), 8,05 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,95 |

| | |
|---|---|
| | (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,46 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,88-3,78 (м, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,33-3,17 (м, 2H), 3,20-3,12 (м, 1H), 2,00-1,90 (м, 2H), 1,50-1,40 (м, 2H). |
| **Пример 6** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 307,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,3 (уш.с, 1H), 7,64 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,88-3,78 (м, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,33-3,17 (м, 2H), 3,16-3,03 (м, 1H), 1,94-1,85 (м, 2H), 1,50-1,40 (м, 2H). |
| **Пример 7** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 305,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,2 (уш.с, 1H), 7,92 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,37 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,00 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 3,80-3,77 (м, 2H), 3,32-3,23 (м, 2H), 3,12-3,00 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 1,90-1,82 (м, 1H), 1,79-1,69 (м, 1H), 1,63 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,43 (м, 2H). |
| **Пример 8** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 309,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,62 (дд, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=10,8, 8,4 Гц, 1H), 3,92 (дт, J=11,6, 3,6 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,41 (тд, J=11,2, 2,0 Гц, 2H), 3,13-3,05 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,05-1,95 (м, 2H), 1,71-1,61 (м, 2H). |
| **Пример 9** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 291,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,1 (с, 1H), 7,60 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,2 Гц, 1H), 3,93 (дт, J=12,0, 3,6 Гц, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,37 (т, J=11,2 Гц, 2H), 2,93-2,89 (м, 4H), 1,91 (д, J=12,4 Гц, 2H), 1,71-1,61 (м, 2H). |
| **Пример 10** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 367,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,80 (уш.с, 1H), 8,17 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,44-7,37 (м, 1H), 7,25-7,12 (м, 5H), 4,40 (с, 2H), 3,94-3,84 (м, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,28 (т, J=11,2 Гц, 2H), 2,89-2,77 (м, 1H), 1,91-1,80 (м, 2H), 1,70-1,60 (м, 2H). |
| **Пример 11** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 367,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,75 (уш.с, 1H), 8,19 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,30-7,14 (м, 6H), 4,11 (с, 2H), 3,93 (дт, J=11,8, 3,6 Гц, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,36 (т, J=11,4 Гц, 2H), 2,80 (м, 1H), 1,83 (д, J=13,2 Гц, 2H), 1,74-1,60 (м, 2H). |
| **Пример 29** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 369,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,3 (с, 1H), 8,08 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,53-7,45 (м, 2H), 7,29 (тд, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 2H), 7,13 (дд, J=8,8, |

| | |
|---|---|
| | 2,4 Гц, 1H), 6,91 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,79 (дт, J=11,6, 4,0 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,28 (дд, J=11,2, 2,4 Гц, 2H), 3,08-2,96 (м, 1H), 1,86 (д, J=13,2 Гц, 2H), 1,47-1,37 (м, 2H). |
| **Пример 30** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 295,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,4 (с, 1H), 8,14 (дд, J=8,8, 6,4 Гц, 1H), 7,47-7,30 (м, 2H), 3,80 (дт, J=11,6, 3,6 Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,37-3,26 (м, 2H), 3,06 (тт, J=10,8, 4,0 Гц, 1H), 1,88 (дд, J=13,2, 3,6 Гц, 2H), 1,51-1,40 (м, 2H). |
| **Пример 31** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 307,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,2 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,0 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,83-3,76 (м, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,30-3,00 (м, 2H), 3,05 (тд, J=10,8, 5,2 Гц, 1H), 1,93-1,84 (м, 2H), 1,52-1,38 (м, 2H). |
| **Пример 32** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 304,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 14,1 (уш.с, 1H), 8,10 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,55 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,31 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,07 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,82-3,73 (м, 1H), 3,43 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,05 (дд, J=15,2, 3,2 Гц, 1H), 2,92 (дд, J=15,2, 3,2 Гц, 1H), 2,76-2,68 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,35 (дд, J=16,4, 9,2 Гц, 1H), 1,99-1,76 (м, 4H). |
| **Пример 33** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 309,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,5 (с, 1H), 8,14 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,18 (т, J=8,8 Гц, 1H), 3,96 (д, J=12,0 Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,38 (т, J=11,2 Гц, 2H), 3,00-2,82 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 1,94 (д, J=13,2 Гц, 2H), 1,72-1,62 (м, 2H). |
| **Пример 34** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 325,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,77 (с, 1H), 7,47 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,95 (д, J=12,0 Гц, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,37 (т, J=11,2 Гц, 2H), 2,95-2,83 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 1,94-1,90 (м, 2H), 1,74-1,60 (м, 2H). |
| **Пример 35** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 359,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,8 (с, 1H), 7,77-7,67 (м, 2H), 3,98-3,95 (м, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,57-3,30 (м, 2H), 3,01-2,94 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 1,97-1,94 (м, 2H), 1,70-1,67 (м, 2H). |
| **Пример 36** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 278,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,6 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=8,4, 4,2 Гц, 1H), 3,80 (д, J=11,6 Гц, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,31-3,28 (м, 2H), 3,07 (т, J=10,4 Гц, 1H), 1,88 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,45 (кв, |

| | |
|---|---|
| | J=12,0, 11,0 Гц, 2H). |
| **Пример 37** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 278,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,99 (с, 1H), 8,62 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,05 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,91 (дт, J=11,6, 3,6 Гц, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,43 (дт, J=11,2, 2,4 Гц, 2H), 3,09-3,02 (м, 1H), 1,97 (д, J=13,6 Гц, 2H), 1,63-1,54 (м, 2H). |
| **Пример 38** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 367,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,13 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,38 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,35-7,26 (м, 5H), 4,37 (с, 2H), 4,35-4,27 (м, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,58-3,52 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,47-2,40 (м, 2H), 2,31-2,17 (м, 2H). |
| **Пример 39** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 263,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,03 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,39 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,89 (т, J=7,2 Гц, 2H), 4,42 (т, J=6,4 Гц, 2H), 4,36-4,30 (м, 1H), 3,73 (с, 2H), 2,60 (с, 3H). |
| **Пример 40** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 278,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,83 (с, 1H), 8,67 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,19 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,00-3,90 (м, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,46 (тд, J=11,2, 2,4 Гц, 2H), 3,17-3,04 (м, 1H), 2,07-1,95 (м, 2H), 1,69-1,55 (м, 2H). |
| **Пример 41** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 292,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,56 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,69 (д, J=4,4 Гц, 1H), 3,92 (дт, J=11,8, 3,6 Гц, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,41 (тд, J=11,6, 2,4 Гц, 2H), 3,13-3,06 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,06-1,88 (м, 2H), 1,64-1,55 (м, 2H). |
| **Пример 42** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 292,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,44 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,90 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,92 (дт, J=11,8, 3,6 Гц, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,42 (тд, J=11,2, 2,4 Гц, 2H), 3,13-3,06 (м, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,06-1,94 (м, 2H), 1,65-1,55 (м, 2H). |
| **Пример 43** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 278,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,95 (с, 1H), 8,71 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=8,0, 4,8 Гц, 1H), 3,91 (дт, J=11,6, 3,6 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,43 (тд, J=11,2, 2,4 Гц, 2H), 3,16-3,09 (м, 1H), 2,02-1,91 (м, 2H), 1,63-1,54 (м, 2H). |
| **Пример 44** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 325,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,98-7,95 (м, 1H), 7,67-7,62 (м, 1H), 3,95-3,88 (м, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,45-3,36 (м, 2H), 3,15-3,01 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,03-1,95 (м, 2H), 1,65-1,54 (м, 2H). |
| **Пример 45** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 313,1; |

| | |
|---|---|
| | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,6 (с, 1H), 8,02-7,84 (м, 1H), 7,64-7,42 (м, 1H), 3,87-3,78 (м, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,34-3,25 (м, 2H), 3,15-3,02 (м, 1H), 1,95-1,85 (м, 2H), 1,53-1,38 (м, 2H). |
| **Пример 81** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 369,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 9,76 (с, 1H), 8,34-8,20 (м, 2H), 7,96 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,74-7,56 (м, 2H), 7,04-6,85 (м, 2H), 3,81 (д, J=11,2 Гц, 2H), 3,69 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,33 (кв, J=11,2 Гц, 2H), 3,08 (т, J=10,8 Гц, 1H), 1,90 (д, J=13,2 Гц, 2H), 1,46 (кв, J=11,6, 10,0 Гц, 2H). |
| **Пример 82** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 398,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,95 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,03-6,91 (м, 4H), 3,89 (дт, J=11,6, 4,0 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,70 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,42 (тд, J=11,2, 2,4 Гц, 2H), 3,05-2,98 (м, 1H), 1,93 (д, J=13,6 Гц, 2H), 1,61-1,52 (м, 2H). |
| **Пример 83** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 398,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,9 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,25 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,15-7,04 (м, 2H), 6,85-6,77 (м, 1H), 6,74 (т, J=2,4 Гц, 1H), 6,60 (дд, J=8,0, 2,4 Гц, 1H), 3,80 (д, J=12,0 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,61 (с, 2H), 3,30-3,27 (м, 2H), 3,09-3,00 (м, 1H), 1,88 (д, J=12,4 Гц, 2H), 1,49-1,38 (м, 2H). |
| **Пример 84** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 398,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8,61 (с, 1H), 7,87 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,21-7,13 (м, 2H), 7,05 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,99 (тд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 6,85 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,85-3,75 (м, 7H), 3,31 (м, 2H), 3,13-3,07 (м, 1H), 1,93-1,84 (м, 2H), 1,49-1,36 (м, 2H). |
| **Пример 85** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 370,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,1 (с, 1H), 10,0 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,27 (уш.с, 1H), 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,06 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 3,92-3,80 (м, 2H), 3,66 (с, 2H), 3,37-3,29 (м, 2H), 3,09-3,04 (м, 1H), 1,90 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,50-1,41 (м, 2H). |
| **Пример 86** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 369,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,32-8,25 (м, 2H), 8,14 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,45 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 2H), 3,90 (дт, J=11,6, 3,6 Гц, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,43 (тд, J=11,2, 2,4 Гц, 2H), 3,08-2,99 (м, 1H), 1,96 (д, J=13,2 Гц, 2H), 1,59 (м, 2H). |

| | |
|---|---|
| **Пример 87** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 370,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,0 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,73 (с, 2H), 7,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 3,82-3,80 (м, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,32-3,28 (м, 2H), 3,08-3,03 (м, 1H), 1,88 (д, J=13,2 Гц, 2H), 1,49-1,42 (м, 2H). |
| **Пример 88** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 372,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,01 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,10-7,05 (м, 1H), 7,04-6,99 (м, 2H), 6,89 (д, J=1,6 Гц, 1H), 3,92-3,86 (м, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,45-3,37 (м, 2H), 3,06-2,95 (м, 1H), 1,97-1,89 (м, 2H), 1,62-1,50 (м, 2H). |
| **Пример 89** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 375,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,23 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,36 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,96 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,93-3,88 (м, 2H), 3,75 (с, 2H), 3,47-3,41 (м, 2H), 3,09-3,02 (м, 1H), 1,98-1,94 (м, 2H), 1,64-1,54 (м, 2H). |
| **Пример 90** | ЖХМС: [M+H]+ 383,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,9 (с, 1H), 8,40 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,26 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,28-7,25 (м, 1H), 6,95 (д, J=12,4 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 3,82-3,76 (м, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,30-3,26 (м, 2H), 3,06-2,97 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,87 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,49-1,38 (м, 2H). |
| **Пример 91** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 383,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,9 (с, 1H), 8,45 (д, J=8,0 Гц, 2H), 8,29 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J=4,0 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=8,0 Гц, 1H), 6,59 (д, J=4,0 Гц, 1H), 3,83-3,76 (м, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,28 (д, J=4,0 Гц, 2H), 3,06-2,97 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,87 (д, J=12,0 Гц, 2H), 1,49-1,37 (м, 2H). |
| **Пример 92** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 383,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,0 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,93 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,13 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,09-7,01 (м, 1H), 3,86-3,75 (м, 2H), 3,62 (с, 2H), 3,30-3,24 (м, 2H), 3,12-3,01 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 1,89 (д, J=11,8 Гц, 2H), 1,50-1,36 (м, 2H). |
| **Пример 109** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 320,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,8 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 6,63 (д, J=1,6 Гц, 1H), 3,81 (дт, J=11,6, 3,6 Гц, 2H), |

| | |
|---|---|
| | 3,60 (с, 2H), 3,37-3,32 (м, 1H), 3,31-3,26 (м, 1H), 3,03 (с, 6H), 3,02-2,99 (м, 1H), 1,88 (д, J=12,4 Гц, 2H), 1,52-1,37 (м, 2H). |
| **Пример 110** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 306,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,7 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 6,65 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,45 (д, J=2,0 Гц, 1H), 3,87-3,76 (м, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,37-3,33 (м, 1H), 3,29 (д, J=2,0 Гц, 1H), 3,11-2,99 (м, 1H), 2,76 (д, J=4,8 Гц, 3H), 1,94-1,83 (м, 2H), 1,51-1,39 (м, 2H). |
| **Пример 111** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 362,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,9 (с, 1H), 7,88 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,93-6,88 (м, 1H), 3,87-3,77 (м, 2H), 3,78-3,71 (м, 4H), 3,62 (с, 2H), 3,11-2,99 (м, 1H), 2,07-1,94 (м, 1H), 1,93-1,84 (м, 2H), 1,52-1,38 (м, 2H), 1,35-1,14 (м, 5H). |
| **Пример 112** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 375,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,9 (с, 1H), 7,86 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,88 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,81 (дт, J=11,6, 3,6 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,37-3,32 (м, 5H), 3,32-3,27 (м, 1H), 3,10-3,00 (м, 1H), 2,44 (т, J=5,0 Гц, 4H), 2,22 (с, 3H), 1,89 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,52-1,39 (м, 2H). |
| **Пример 113** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 389,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,7 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,62 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 3,81 (д, J=11,2 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,56-3,47 (м, 1H), 3,30-2,99 (м, 10H), 2,07-1,98 (м, 2H), 1,92-1,84 (м, 2H), 1,67-1,55 (м, 2H), 1,49-1,40 (м, 2H). |
| **Пример 114** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 376,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,7 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,77-6,74 (м, 1H), 6,56-6,54 (м, 2H), 3,88-3,79 (м, 4H), 3,58 (с, 3H), 3,45 (т, J=10,4 Гц, 2H), 3,32-3,28 (м, 2H), 3,07-2,99 (м, 1H), 1,88 (д, J=12,8 Гц, 4H), 1,49-1,36 (м, 4H). |
| **Пример 115** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 360,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,7 (с, 1H), 7,72 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,74-6,71 (м, 1H), 6,60 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,48 (д, J=1,6 Гц, 1H), 3,82-3,76 (м, 3H), 3,59 (с, 2H), 3,32-3,28 (м, 2H), 3,00-3,07 (м, 1H), 1,98-1,87 (м, 4H), 1,69-1,55 (м, 4H), 1,51-1,49 (м, 4H). |
| **Пример 116** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 334,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,7 (с, 1H), 7,76-7,71 (м, 1H), 6,71 (дд, |

| | |
|---|---|
| | J=2,0 Гц, 8,4 Гц, 1H), 6,50-6,43 (м, 2H), 3,85-3,77 (м, 2H), 3,70-3,61 (м, 1H), 3,59 (с, 2H), 3,36-3,26 (м, 2H), 3,09-3,00 (м, 1H), 1,93-1,83 (м, 2H), 1,50-1,38 (м, 2H), 1,17 (д, J =6,4 Гц, 6H). |
| **Пример 117** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 383,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,7 (с, 1H), 8,51 (д, J=6,0 Гц, 2H), 7,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J=5,6 Гц, 2H), 7,32 (т, J=6,0 Гц, 1H), 6,81 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,45 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,79 (дт, J=11,6, 3,6 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,25 (тд, J=11,6, 2,4 Гц, 2H), 3,02-2,95 (м, 1H), 1,85 (д, J=12,4 Гц, 2H), 1,47-1,35 (м, 2H). |
| **Пример 118** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 383,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,7 (с, 1H), 8,54 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,72-7,78 (м, 2H), 7,36-7,25 (м, 3H), 6,83 (дд, J =8,8, 2,0 Гц, 1H), 6,44 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,47 (д, J=6,8 Гц, 2H), 3,76-3,83 (м, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,22-3,30 (м, 2H), 3,03-2,95 (м, 1H), 1,85 (д, J=12,0 Гц, 2H), 1,46-1,36 (м, 2H). |
| **Пример 119** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 382,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,7 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31-7,37 (м, 4H), 7,21-7,26 (м, 2H), 6,79 (д, J =12,0 Гц, 1H), 6,45 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,37 (д, J=4,0 Гц, 2H), 3,76-3,81 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,26 (т, J =9,2 Гц, 2H), 2,95-3,05 (м, 1H), 1,85 (д, J=12,0 Гц, 2H), 1,35-1,47 (м, 2H). |
| **Пример 120** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 396,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,7 (с, 1H), 7,69 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,38 (д, J=4,0 Гц, 2H), 7,30 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,19 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,78 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,55-4,63 (м, 1H), 3,75-3,81 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,20-3,27 (м, 2H), 2,93-3,00 (м, 1H), 1,78-1,87 (м, 2H), 1,45 (д, J=8,0 Гц, 3H), 1,34-1,40 (м, 2H). |
| **Пример 121** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 362,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,7 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,81 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 6,51 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,10 (с, 1H), 3,91-3,86 (м, 1H), 3,81 (дт, J=7,6, 5,6 Гц, 3H), 3,74 (тд, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 3,62-3,56 (м, 3H), 3,30 (д, J=11,6 Гц, 2H), 3,09-3,00 (м, 1H), 2,22 (дкв, J=14,9, 7,5 Гц, 1H), 1,88 (д, J=12,4 Гц, 2H), 1,80 (дд, J=16,0, 12,6 Гц, 1H), 1,44 (квд, J=10,9, 4,2 Гц, 2H). |
| **Пример 122** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 346,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,7 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,87 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,68 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 6,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 3,93 (д, |

| | |
|---|---|
| | J=7,2 Гц, 1H), 3,80 (дд, J=13,2, 9,8 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,35 (д, J=6,8 Гц, 1H), 3,28 (д, J=7,2 Гц, 1H), 3,08-2,98 (м, 1H), 2,41-2,31 (м, 2H), 1,95-1,81 (м, 4H), 1,79-1,71 (м, 2H), 1,51-1,38 (м, 2H). |
| **Пример 123** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 383,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,7 (уш.с, 1H), 8,60 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,46 (дд, J=4,4, 0,8 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,36 (м, 1H), 7,24 (т, J=6,0 Гц, 1H), 6,81 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 6,49 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,43 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,82-3,76 (м, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,24-3,31 (м, 2H), 3,03-2,96 (м, 1H), 1,86 (д, J=12,0 Гц, 2H), 1,46-1,36 (м, 2H). |
| **Пример 124** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 332,1;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,7 (с, 1H), 7,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,78 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 6,72 (д, J=2,0 Гц, 1H), 3,85-3,79 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,33-3,29 (м, 2H), 3,07-3,02 (м, 1H), 2,43 (уш.с, 1H), 1,91-1,87 (м, 2H), 1,49-1,41 (м, 2H), 0,78-0,74 (м, 2H), 0,44-0,40 (м, 2H). |
| **Пример 125** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 388,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,96 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,92-3,87 (м, 2H), 3,85-3,78 (м, 1H), 3,69 (с, 2H), 3,43 (тд, J=11,6, 2,0 Гц, 2H), 3,07-2,97 (м, 1H), 2,93 (с, 3H), 1,96-1,88 (м, 4H), 1,81-1,72 (м, 3H), 1,67-1,44 (м, 6H), 1,27-1,21 (м, 1H). |
| **Пример 139** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 437,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,0 Гц, 3H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 3H), 4,24 (с, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,51 (д, J=13,6 Гц, 2H), 3,33 (м, 1H), 2,99 (т, J=13,6 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,38 (д, J=14,4 Гц, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,73 (м, 2H). |
| **Пример 140** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 423,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,88 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,25 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,38 (с, 2H), 3,18-3,13 (м, 3H), 2,96 (с, 6H), 2,91-2,80 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,27-2,14 (м, 2H), 1,70-1,55 (м, 2H). |
| **Пример 141** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 405,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,72 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,67 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,43 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,84 (м, 2H), 3,62 (м, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,11 (с, 1H), 2,81 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,41-2,23 (м, 2H), 2,09-2,01 (м, 2H). |

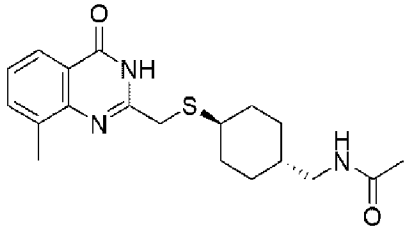
| | |
|---|---|
| **Пример 142** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 370,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,4 (с, 1H), 9,93 (с, 1H), 7,93 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,66 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,37 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,41 (с, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,45 (д, J=13,1 Гц, 2H), 3,31-3,11 (м, 1H), 2,98 (м, 2H), 2,50 (3H, перекрывается пиком растворителя), 2,24 (д, J=14,0 Гц, 2H), 1,70-1,64 (м, 2H). |
| **Пример 143** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 434,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=14,0, 8,0 Гц, 2H), 7,50 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,39 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,29 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 3,69 (д, J=12,4 Гц, 2H), 3,19-2,97 (м, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,41-2,36 (м, 2H), 1,75 (м, 2H). |
| **Пример 144** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 398,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,3 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 7,93 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,76-7,56 (м, 2H), 7,37 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,71 (с, 2H), 3,42 (д, J=11,6 Гц, 2H), 3,26-3,05 (м, 1H), 2,98-2,85 (м, 2H), 2,50 (3H, перекрывается пиком растворителя), 2,25 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,67-1,57 (м, 2H). |
| **Пример 145** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 395,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,77 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,39 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,55 (д, J=12,4 Гц, 2H), 3,19 (м, 3H), 2,58 (с, 6H), 2,38-2,34 (м, 2H), 1,97-1,91 (м, 2H). |
| **Пример 146** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 395,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,48 (с, 1H), 8,04 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,68 (т, J=9,2 Гц, 2H), 7,41 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,63 (д, J=12,8 Гц, 2H), 3,24 (м, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,41-2,37 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,06-2,00 (м, 2H). |
| **Пример 147** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 394,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,39 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,36-7,31 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 3H), 3,83 (с, 2H), 3,69 (д, J=12,6 Гц, 2H), 3,49 (м, 1H), 3,42-3,33 (м, 2H), 3,10-2,99 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,43-2,39 (м, 2H), 1,84-1,74 (м, 2H). |
| **Пример 148** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 434,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,05 (с, 1H), 8,02 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,65 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,38 (т, J=7,6 Гц, 1H), |

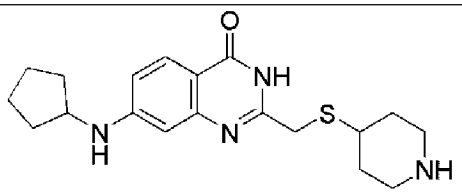
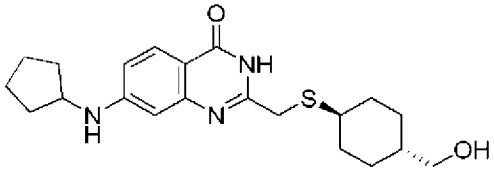
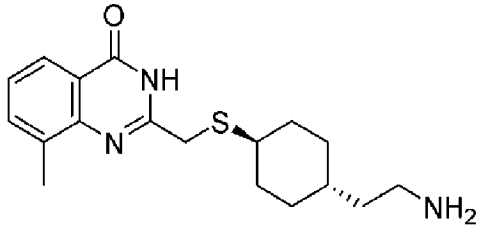
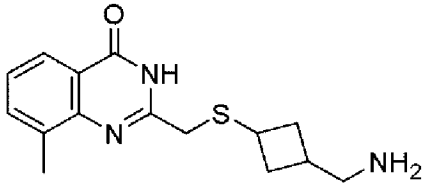
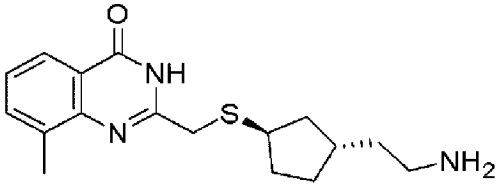
| | |
|---|---|
| | 7,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,56 (м, 2H), 3,37 (с, 2H), 3,06 (м, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,38-2,35 (м, 2H), 1,82-1,72 (м, 2H). |
| **Пример 149** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 384,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,6 Гц, 2H), 7,39 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,63-3,50 (м, 2H), 3,49-3,23 (м, 2H), 3,04-2,89 (м, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,38 (д, J=14,2 Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,81-1,69 (м, 2H). |
| **Пример 150** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 437,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,92 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,56 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,36-7,28 (м, 3H), 7,09 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,44-3,41 (м, 2H), 3,25 (с, 2H), 2,95-2,89 (м, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,27 (д, J=14,4 Гц, 2H), 2,04 (с, 3H), 1,69-1,63 (м, 2H). |
| **Пример 151** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 420,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 9,38 (с, 1H), 8,44 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,03 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,66 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,39 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,65 (с, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,72-3,36 (м, 3H), 3,05 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,37 (м, 2H), 1,78 (м, 2H). |
| **Пример 152** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 420,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,96 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,06-7,97 (м, 3H), 7,67 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,57 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,40 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,62-3,59 (м, 2H), 3,31 (4H, перекрывается пиком растворителя), 3,18 (м, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,31 (д, J=16,4 Гц, 2H), 1,92-1,88 (м, 2H). |
| **Пример 153** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 460,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,94 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,67 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,46-7,33 (м, 6H), 5,55 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,47 (м, 2H), 3,31 (2H перекрывается пиком растворителя), 3,13-3,04 (м, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,31 (м, 2H), 1,94-1,87 (м, 2H). |
| **Пример 154** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 460,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,87 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,70-7,61 (м, 2H), 7,43-7,23 (м, 6H), 5,36 (с, 2H), 4,22 (с, 2H), 3,51-3,48 (м, 2H), 3,31 (2H, перекрывается пиком растворителя), 3,05-2,90 (м, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,38 (м, 2H), 1,70 (м, 2H). |
| **Пример 155** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 435,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,03 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,2 Гц, 1H), |

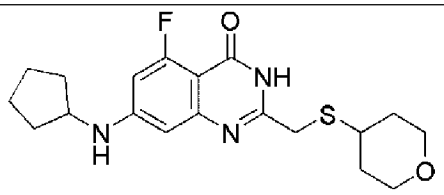
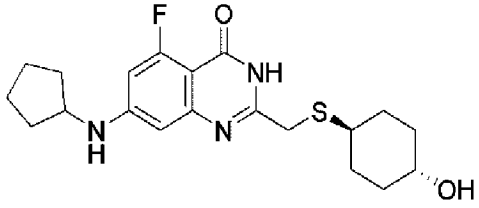
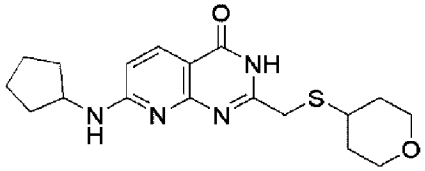
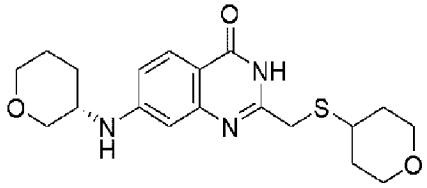
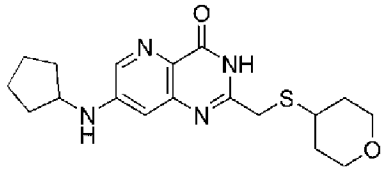
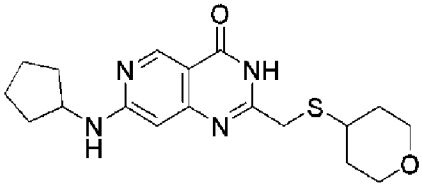
| | |
|---|---|
| | 7,56 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,39 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,6 Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,54 (м, 2H), 3,35 (с, 2H), 3,07-3,04 (м, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,38 (м, 2H), 1,77-1,74 (м, 2H). |
| **Пример 156** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 435,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,43-7,30 (м, 2H), 7,10 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,61-3,46 (м, 3H), 3,01 (м, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,37 (м, 2H), 1,77 (м, 2H). Примечание: 3H перекрывается пиком воды или пиком растворителя. |
| **Пример 157** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 411,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,46-7,36 (м, 3H), 4,04 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,77 (с, 2H), 3,24 (м, 2H), 3,05 (м, 1H), 2,75 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,22 (д, J=14,0 Гц, 2H), 1,80 (д, J=12,0 Гц, 2H). |
| **Пример 158** | ЖХМС: $[M+H]^+$ 451,2;<br>$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,66 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,39 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,82 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 6,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,69 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,58-4,56 (м, 1H), 4,25 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,87 (с, 1H), 3,81-3,75 (м, 2H), 3,28-3,22 (м, 4H), 3,04 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,72-2,67 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,24-2,20 (м, 2H), 1,78-1,75 (м, 2H). |

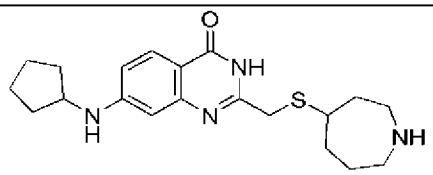
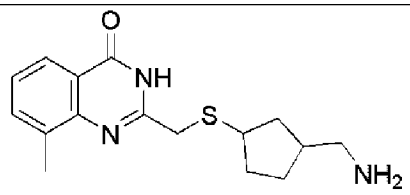
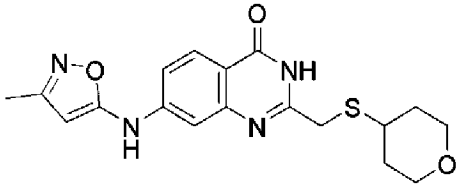
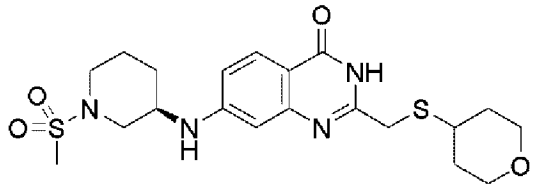
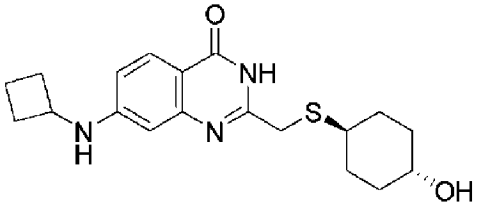
Другие примеры соединений по изобретению, полученные способами, описанными в настоящем документе, предоставлены в таблице 9.

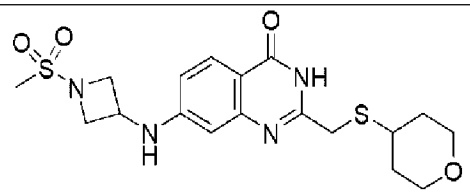
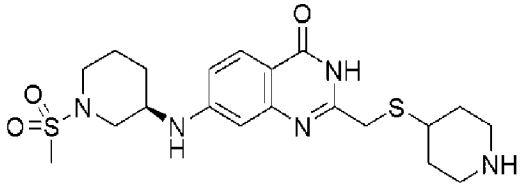
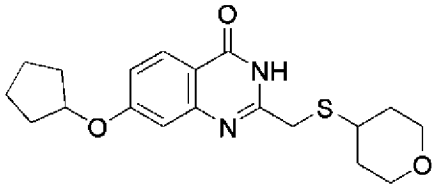
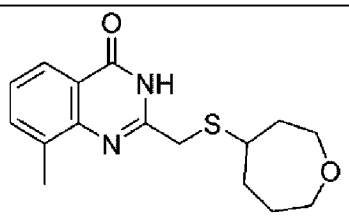
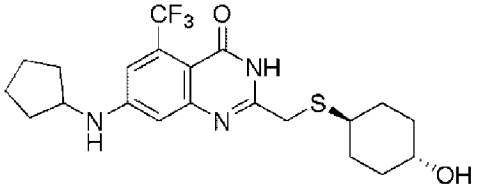
Таблица 9

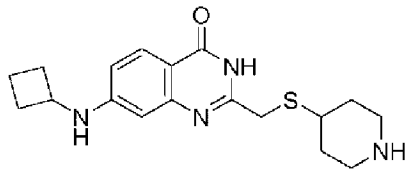
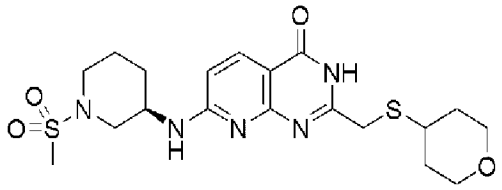
| **Пример** | **Название и структура** | **ЖХМС: $[M+H]^+$** |
|---|---|---|
| **Пример 178** |  <br>N-(((*транс*)-4-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)метил)ацетамид | 360,2 |

| | | |
|---|---|---|
| **Пример 179** |  <br>7-(циклопентиламино)-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 359,2 |
| **Пример 180** |  <br>7-(циклопентиламино)-2-((((1R,4R)-4-(гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 388,2 |
| **Пример 181** |  <br>2-((((*транс*)-4-(2-аминоэтил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он | 332,2 |
| **Пример 182** |  <br>2-(((3-(аминометил)циклобутил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он | 290,1 |
| **Пример 183** |  <br>2-((((*транс*)-3-(2-аминоэтил)циклопентил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он | 318,1 |

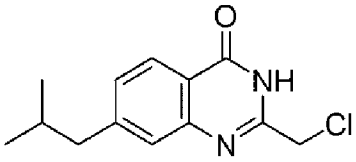
| | | |
|---|---|---|
| **Пример 184** |  7-(циклопентиламино)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 378,2 |
| **Пример 185** |  7-(циклопентиламино)-5-фтор-2-((((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 392,2 |
| **Пример 186** |  7-(циклопентиламино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4(3Н)-он | 361,2 |
| **Пример 187** |  (S)-7-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 376,2 |
| **Пример 188** |  7-(циклопентиламино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4(3Н)-он | 361,2 |
| **Пример 189** |  7-(циклопентиламино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4- | 361,2 |

| | | |
|---|---|---|
| | ил)тио)метил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он | |
| **Пример 190** |  <br>2-((азепан-4-илтио)метил)-7-(циклопентиламино)хиназолин-4(3H)-он | 373,2 |
| **Пример 191** |  <br>2-(((3-(аминометил)циклопентил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он | 304,1 |
| **Пример 192** |  <br>7-((3-метилизоксазол-5-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 373,2 |
| **Пример 193** |  <br>(R)-7-((1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 453,2 |
| **Пример 194** |  <br>7-(циклобутиламино)-2-((((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 360,2 |

| | | |
|---|---|---|
| **Пример 195** |  <br>7-((1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 425,1 |
| **Пример 196** |  <br>(R)-7-((1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)амино)-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 452,2 |
| **Пример 197** |  <br>7-(циклопентилокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 361,1 |
| **Пример 198** |  <br>8-метил-2-((оксепан-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 305,1 |
| **Пример 199** |  <br>7-(циклопентиламино)-2-((((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-он | 442,1 |

| | | |
|---|---|---|
| **Пример 200** |  <br>7-(циклобутиламино)-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 345,2 |
| **Пример 201** |  <br>(R)-7-((1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он | 454,1 |

**Пром.соед.-A39:** 2-(Хлорметил)-7-изобутилхиназолин-4(3H)-он



*Стадия* 1: 2-*Амино*-4-(2-*метилпроп*-1-*ен*-1-*ил)бензойная кислота*

К раствору 2-амино-4-бромбензойной кислоты (500 мг, 2,31 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане/воде (4:1, 20 мл) в атмосфере $N_2$ добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метилпроп-1-енил)-1,3,2-диоксаборолан (548 мг, 3,01 ммоль, 1,3 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (169 мг, 0,23 ммоль, 0,1 экв.) и карбонат калия (640 мг, 4,63 ммоль, 2,0 экв.), и смесь нагревали при 100°C в течение 6 ч. После охлаждения до КТ смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (40 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 90%) в виде коричневого масла. ЖХМС: $[M+H]^+$ 192,2.

*Стадия* 2: *Метил* 2-*амино*-4-(2-*метилпроп*-1-*ен*-1-*ил)бензоат*

Получали из 2-амино-4-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)бензойной кислоты в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A20, стадия 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 206,2.

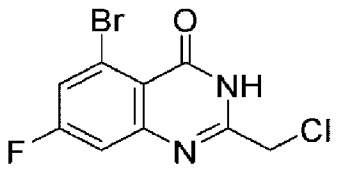
*Стадия* 3: *Метил* 2-*амино*-4-*изобутилбензоат*

Раствор метил 2-амино-4-(2-метилпроп-1-енил)бензоата (200 мг, 0,97 ммоль) и Pt/C (влажность 10%, 20 мг) в EtOAc (20 мл) перемешивали при КТ в атмосфере $H_2$ в течение ночи. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 99%) в виде бесцветного масла. ЖХМС: $[M+H]^+$ 208,2.

*Стадия* 4: 2-*(Хлорметил)*-7-*изобутилхиназолин*-4(3H)-*он*

Получали из метил 2-амино-4-изобутилбензоата и хлорацетонитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A16. ЖХМС: $[M+H]^+$ 251,1.

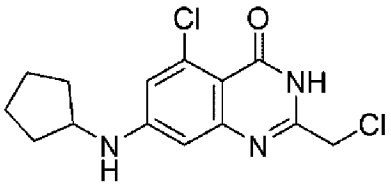
**Пром.соед.-A40:** 5-Бром-2-(хлорметил)-7-фторхиназолин-4(3H)-он




Получали из 3-бром-5-фторанилина в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A20. ЖХМС: $[M+H]^+$ 290,9;

$^1$H ЯМР (400МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,76 (дд, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H).

**Пром.соед.-A41:** 5-Хлор-2-(хлорметил)-7-(циклопентиламино)хиназолин-4(3H)-он




*Стадия* 1: *Метил* 4-*бром*-2-*хлор*-6-*фторбензоат*

Получали из 4-бром-2-хлор-6-фторбензойной кислоты в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A20, стадия 3.

$^1$H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 7,41 (с, 1H), 7,26-7,24 (м, 1H), 3,96 (с, 3H).

*Стадия* 2. *Метил* 2-*хлор*-4-*(циклопентиламино)*-6-*фторбензоат*

К раствору метил 4-бром-2-хлор-6-фторбензоата (2,0 г, 7,48 ммоль, 1,0 экв.) и циклопентанамина (0,76 г, 8,97 ммоль, 1,2 экв.) в толуоле (5 мл) в атмосфере $N_2$ добавляли $Cs_2CO_3$ (4,87 г, 15,0 ммоль, 2,0 экв.), BINAP (931 мг, 1,5 ммоль, 0,2 экв.) и $Pd(OAc)_2$ (168 мг, 0,75 ммоль, 0,1 экв.), и смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 30 мин. После охлаждения до КТ смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, 10:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 98%) в виде бесцветного масла. ЖХМС: $[M+H]^+$ 272,1.

*Стадия* 3: *Метил* 2-*хлор*-4-*(циклопентиламино)*-6-((2,4-*диметоксибензил)амино)бензоат*

К раствору метил 2-хлор-4-(циклопентиламино)-6-фторбензоата (2,0 г, 7,36 ммоль, 1,0 экв.) и (2,4-диметоксифенил)метанамина (3,69 г, 22,1 ммоль, 3,0 экв.) в NMP (30 мл) в атмосфере $N_2$ добавляли $K_2CO_3$ (2,03 г, 14,7 ммоль, 2,0 экв.), и смесь нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до КТ смесь разбавляли водой (90 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, от 8:1 до 5:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 56%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС:

$[M+H]^+$ 419,1.

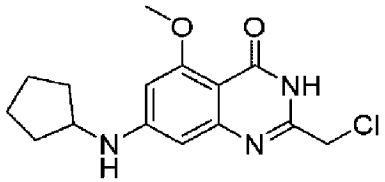
*Стадия* 4: *Метил* 2-*амино*-6-*хлор*-4-*(циклопентиламино)бензоат*

К раствору метил 2-хлор-4-(циклопентиламино)-6-((2,4-диметоксибензил)амино)бензоата (1,6 г, 3,82 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУК (5 мл).), и смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток разбавляли насыщенным водным раствором $Na_2CO_3$ (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, 5:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (610 мг, 59%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 269,1.

*Стадия* 5: 5-*Хлор*-2-*(хлорметил)*-7-*(циклопентиламино)хиназолин*-4(3H)-*он*

Получали из метил 2-амино-6-хлор-4-(циклопентиламино)бензоата и хлорацетонитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A16. ЖХМС: $[M+H]^+$ 312,1.

**Пром.соед.-A42:** 2-(Хлорметил)-7-(циклопентиламино)-5-метоксихиназолин-4(3H)-он




*Стадия* 1: *Метил* 4-*бром*-2-((2,4-*диметоксибензил)амино)*-6-*фторбензоат*

Получали из метил 4-бром-2,6-дифторбензоата в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A41, стадия 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 398,0.

*Стадия* 2: 4-*Бром*-2-((2,4-*диметоксибензил)амино)*-6-*метоксибензойная кислота*

К раствору метил 4-бром-2-((2,4-диметоксибензил)амино)-6-фторбензоата (3,98 г, 9,99 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (20 мл) и NMP (20 мл) добавляли NaH (60% масс./масс. суспензия в масле, 2,0 г, 50,0 ммоль, 5,0 экв.), и смесь нагревали при 120°C в течение ночи. После охлаждения до КТ смесь доводили до pH 4 с помощью 6M HCl, и полученный осадок собирали фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, 35%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 396,0.

*Стадия* 3: *Метил* 4-*бром*-2-((2,4-*диметоксибензил)амино)*-6-*метоксибензоат*

Получали из 4-бром-2-((2,4-диметоксибензил)амино)-6-метоксибензойной кислоты в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A20, стадия 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 410,1.

Стадия 4: Метил 4-(циклопентиламино)-2-((2,4-диметоксибензил)амино)-6-метоксибензоат

К раствору метил 4-бром-2-((2,4-диметоксибензил)амино)-6-метоксибензоата (820 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) и циклопентанамина (255 мг, 3,0 ммоль, 1,5 экв.) в толуоле (15 мл)

в атмосфере $N_2$ добавляли $Cs_2CO_3$ (1,95 г, 6,0 ммоль, 3,0 экв.), Ксантофос (231 мг, 0,4 ммоль, 0,2 экв.) и $Pd(OAc)_2$ (45 мг, 0,20 ммоль, 0,1 экв.), и смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 8 ч. После охлаждения до КТ смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, 7:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (680 мг, 82%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 415,2.

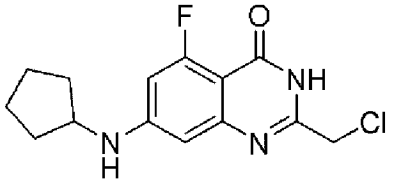
*Стадия* 5: *Метил 2-амино-4-(циклопентиламино)-6-метоксибензоат*

Получали из метил 4-(циклопентиламино)-2-((2,4-диметоксибензил)амино)-6-метоксибензоата в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-А41, стадия 4. ЖХМС: $[M+H]^+$ 265,2.

*Стадия* 6: *2-(Хлорметил)-7-(циклопентиламино)-5-метоксихиназолин-4(3H)-он*

Получали из метил 2-амино-4-(циклопентиламино)-6-метоксибензоата и хлорацетонитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-А16. ЖХМС: $[M+H]^+$ 308,1.

**Пром.соед.-А43:** 2-(Хлорметил)-7-(циклопентиламино)-5-фторхиназолин-4(3H)-он



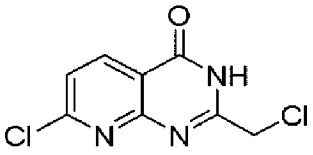

*Стадия* 1: *Метил 2-амино-4-(циклопентиламино)-6-фторбензоат*

Получали из метил 4-бром-2,6-дифторбензоата в соответствии со способом, описанным для пром.соед. 39, стадии 2, 3 и 4. ЖХМС: $[M+H]^+$ 253,1.

*Стадия* 2. *2-(Хлорметил)-7-(циклопентиламино)-5-фторхиназолин-4(3H)-он*

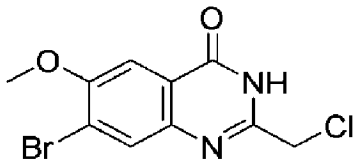
Получали из метил 2-амино-4-(циклопентиламино)-6-фторбензоата и хлорацетонитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-А16. ЖХМС: $[M+H]^+$ 296,1.

**Пром.соед.-А44:** 7-Хлор-2-Хлорметилпиридо[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он




Раствор 2-амино-6-хлорпиридин-3-карбоксамида (500 мг, 2,91 ммоль, 1,0 экв.) в 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтане (5 мл) нагревали при 120°C в атмосфере $N_2$ в течение 3 ч. Затем смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали смесью EtOAc/петролейный эфир (1:3, 20 мл), затем сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, чистота □50%, 33%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: $[M+H]^+$ 230,0.

**Пром.соед.-А45:** 7-Бром-2-(хлорметил)-6-метоксихиназолин-4(3H)-он



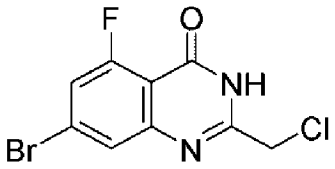

*Стадия* 1. *Этил* 2-*амино*-4-*бром*-5-*метоксибензоат*

Получали из 4-бром-5-фтор-2-нитробензойной кислоты в соответствии с методикой, описанной в WO2014128655.

*Стадия* 2: 7-*Бром*-2-*(хлорметил)*-6-*метоксихиназолин*-4(3H)-*он*

Получали из этил 2-амино-4-бром-5-метоксибензоата и хлорацетонитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A16. ЖХМС: $[M+H]^+$ 303,0.

**Пром.соед.-A46:** 7-Бром-2-(хлорметил)-5-фторхиназолин-4(3H)-он



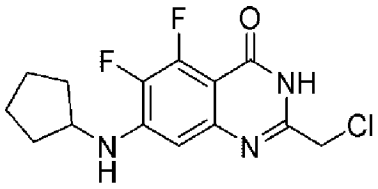

*Стадия* 1: *Метил* 4-*бром*-2-((2,4-*диметоксибензил)амино)*-6-*фторбензоат*

Получали из метил 4-бром-2,6-дифторбензоата и (2,4-диметоксифенил)метанамина в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A41, стадия 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 398,0.

*Стадия* 2: 7-*Бром*-2-*(хлорметил)*-5-*фторхиназолин*-4(3H)-*он*

Смесь метил 4-бром-2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-6-фтор-бензоата (100 г, 251 ммоль, 1,0 экв.), 2-хлорацетонитрила (47,7 мл, 753 ммоль, 3,0 экв.) и 4M HCl в диоксановом растворе (300 мл) нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до КТ смесь фильтровали, и собранное твердое вещество очищали колоночной хроматографией (ДХМ:MeOH, от 50:1 до 10:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (84 г, >100%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на последующих стадиях без дополнительной очистки. ЖХМС: $[M+H]^+$ 290,9.

**Пром.соед.-A47:** 2-(Хлорметил)-7-(циклопентиламино)-5,6-дифторхиназолин-4(3H)-он




*Стадия* 1: *Метил* 6-*амино*-2,3,4-*трифторбензоат*

Получали из 3,4,5-трифторанилина в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A20, стадии 1, 2 и 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 206,0.

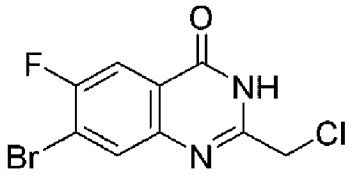
*Стадия* 2. *Метил* 6-*амино*-4-*(циклопентиламино)*-2,3-*дифторбензоат*

Смесь метил 6-амино-2,3,4-трифторбензоата (2,05 г, 9,99 ммоль, 1,0 экв.), циклопентанамина (1,18 мл, 12,0 ммоль) и $K_2CO_3$ (1,38 г, 9,99 ммоль, 1,0 экв.) в ДМСО (20 мл) нагревали при 55°C в течение 16 ч. После охлаждения до КТ смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), промывали рассолом (20 мл × 3), и органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с обращенной фазой C18 (Biotage, от 40% до 80% ACN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 41%) в виде бледно-зеленого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 271,1.

*Стадия* 3: *2-(Хлорметил)-7-(циклопентиламино)-5,6-дифторхиназолин-4(3H)-он*

Получали из метил 6-амино-4-(циклопентиламино)-2,3-дифторбензоата и хлорацетонитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A16. ЖХМС: $[M+H]^+$ 314,1.

**Пром.соед.-A48:** 7-Бром-2-(хлорметил)-6-фторхиназолин-4(3H)-он




*Стадия* 1: *Метил 4-бром-5-фтор-2-нитробензоат*

Получали из 4-бром-5-фтор-2-нитробензойной кислоты в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A20, стадия 3.

$^1$H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 8,20 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H).

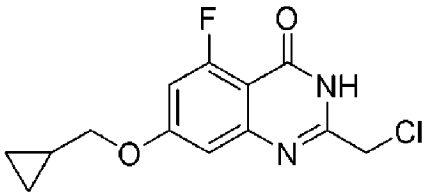
*Стадия* 2. *Метил 2-амино-4-бром-5-фторбензоат*

К раствору метил 4-бром-5-фтор-2-нитробензоата (2,0 г, 7,19 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (20 мл) и воде (10 мл) добавляли $NH_4Cl$ (1,15 г, 21,6 ммоль, 3,0 экв.) и цинк (1,41 г, 21,6 ммоль, 3,0 экв.), и смесь нагревали при 40°C в течение 2 ч. После охлаждения до КТ смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, 20:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (390 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 248,0.

*Стадия* 3: *7-Бром-2-(хлорметил)-6-фторхиназолин-4(3H)-он*

Получали из метил 2-амино-4-бром-5-фторбензоата и хлорацетонитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A16. ЖХМС: $[M+H]^+$ 291,0.

**Пром.соед.-A49:** 2-(Хлорметил)-7-(циклопропилметокси)-5-фторхиназолин-4(3H)-он




*Стадия* 1: *Метил* 2-((2,4-*диметоксибензил)амино)*-6-*фтор*-4-*гидроксибензоат*

К раствору метил 4-бром-2-((2,4-диметоксибензил)амино)-6-фторбензоата (50 г, 126 ммоль, 1,0 экв; см. пром.соед.-A42, стадия 1) в 1,4-диоксане (150 мл) и воде (150 мл) добавляли NaOH (12,6 г, 314 ммоль, 3,0 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (2,3 г, 2,51 ммоль, 0,01 экв.) и *трет*-BuXphos (1,06 г, 2,51 ммоль, 0,01 экв), и смесь нагревали при 90°C в атмосфере $N_2$ в течение 3 ч. После охлаждения до КТ смесь фильтровали, и фильтрат доводили до pH 5 с помощью 0,5M HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, 5:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (25 г, 48%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 336,1.

*Стадия* 2: *Метил* 4-*(циклопропилметокси)*-2-((2,4-*диметоксибензил)амино)*-6-*фторбензоат*

К раствору метил 2-((2,4-диметоксибензил)амино)-6-фтор-4-гидроксибензоата (3,2 г, 8,11 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли бромметилциклопропан (1,31 г, 9,73 ммоль, 1,2 экв.) и $K_2CO_3$ (2,24 г, 16,2 ммоль, 2,0 экв.), и смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. После охлаждения до КТ смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, 10/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г, 76%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 390,2.

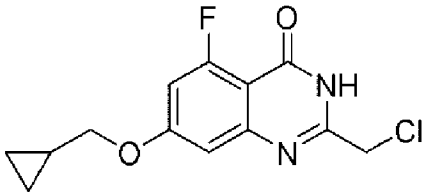
*Стадия* 3: *Метил* 2-*амино*-4-*(циклопропилметокси)*-6-*фторбензоат*

К раствору метил 4-(циклопропилметокси)-2-((2,4-диметоксибензил)амино)-6-фторбензоата (1,6 г, 4,11 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (8,0 мл) добавляли ТФУК (4,0 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией (ДХМ:MeOH, 20/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (0,9 г, 91%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 240,1.

*Стадия* 4: 2-*(Хлорметил)*-7-*(циклопропилметокси)*-5-*фторхиназолин*-4(3H)-*он*

Получали из метил 2-амино-4-(циклопропилметокси)-6-фторбензоата и хлорацетонитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A16. ЖХМС: $[M+H]^+$ 283,1.

**Альтернативный синтез пром.соед.-A49:** 2-(Хлорметил)-7-(циклопропилметокси)-5-фторхиназолин-4(3H)-она



*Стадия* 1: *Метил* 4-*(циклопропилметокси)*-2,6-*дифторбензоат*

Смесь метил 2,6-дифтор-4-гидроксибензоата, получение которого описано в примере 333, стадия 4 (180 г, 957 ммоль), (бромметил)циклопропана (102 мл, 1,05 моль) и $K_2CO_3$ (330 г, 2,39 моль) в ДМСО (1 л) нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой (5 л) и экстрагировали с помощью EtOAc (1 л × 3). Объединенные органические экстракты промывали водой (800 мл), рассолом (800 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (214 г, 92%) в виде коричневого масла. ЖХМС: $[M+H]^+$ 243,1.

*Стадия* 2: *Метил* 4-*(циклопропилметокси)*-2-((2,4-*диметоксибензил)амино)*-6-*фторбензоат*

Смесь метил 4-(циклопропилметокси)-2,6-дифторбензоата (214 г, 881 ммоль), (2,4-диметоксифенил)метанамина (139 мл, 926 ммоль) и $K_2CO_3$ (243 г, 1,76 моль) в NMP (1 л) нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь выливали в воду (5 л), и полученный осадок собирали фильтрованием и промывали водой (800 мл). Осадок на фильтре растворяли в ДХМ (2,5 л) и промывали рассолом (800 мл). Органический слой сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (343 г, 99%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+Na]^+$ 412,1.

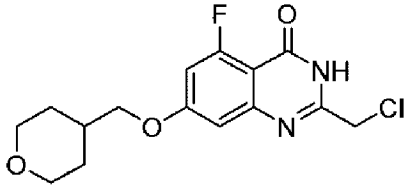
*Стадия* 3: *Метил* 2-*амино*-4-*(циклопропилметокси)*-6-*фторбензоат*

К раствору метил 4-(циклопропилметокси)-2-((2,4-диметоксибензил)амино)-6-фторбензоата (1,6 г, 4,11 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (8,0 мл) добавляли ТФУК (4,0 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией (ДХМ:MeOH, 20/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (0,9 г, 91%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 240,1.

*Стадия* 4: 2-*(Хлорметил)*-7-*(циклопропилметокси)*-5-*фторхиназолин*-4(3H)-*он*

Получали из метил 2-амино-4-(циклопропилметокси)-6-фторбензоата и хлорацетонитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A16. ЖХМС: $[M+H]^+$ 283,1.

**Пром.соед.-A50:** 2-(Хлорметил)-5-фтор-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-он



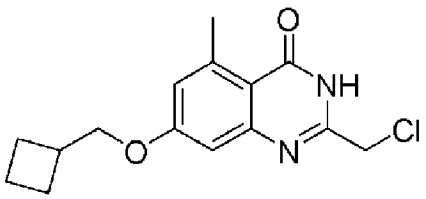
*Стадия* 1: *Метил* 2-*амино*-6-*фтор*-4-*((тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил)метокси)бензоат*

Получали из метил 2-((2,4-диметоксибензил)амино)-6-фтор-4-гидроксибензоата и 4-(бромметил)тетрагидро-2H-пирана в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A49, стадии 2 и 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 284,1.

*Стадия* 2: 2-*(Хлорметил)*-5-*фтор*-7-*((тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил)метокси)хиназолин*-4(3H)-*он*

Получали из метил 2-амино-6-фтор-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бензоата и хлорацетонитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A16. ЖХМС: $[M+H]^+$ 327,1.

**Пром.соед.-A51:** 2-(Хлорметил)-7-(циклобутилметокси)-5-метилхиназолин-4(3H)-он




*Стадия* 1. *Метил* 4-*бром*-2-*фтор*-6-*метилбензоат*

Получали из 4-бром-2-фтор-6-метилбензойной кислоты в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A20, стадия 3.

*Стадия* 2. *Метил* 4-*бром*-2-((2,4-*диметоксибензил)амино)*-6-*метилбензоат*

Получали из метил 4-бром-2-фтор-6-метилбензоата и (2,4-диметоксифенил)метанамина в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A41, стадия 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 394,1.

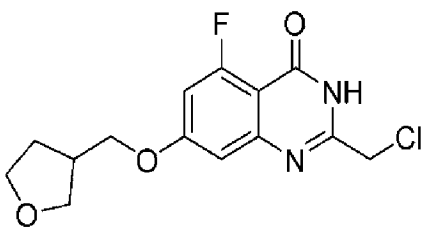
*Стадия* 3: *Метил* 2-*амино*-4-*(циклобутилметокси)*-6-*метилбензоат*

Получали из метил 4-бром-2-((2,4-диметоксибензил)амино)-6-метилбензоата и (бромметил)циклобутана в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A49, стадии 1, 2 и 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 250,1.

*Стадия* 4: 2-*(Хлорметил)*-7-*(циклобутилметокси)*-5-*метилхиназолин*-4(3H)-*он*

Получали из метил 2-амино-4-(циклобутилметокси)-6-метилбензоата и хлорацетонитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A16. ЖХМС: $[M+H]^+$ 293,1.

**Пром.соед.-A52:** 2-(Хлорметил)-5-фтор-7-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-он



*Стадия* 1: *(Тетрагидрофуран-3-ил)метил метансульфонат*

Получали из (тетрагидрофуран-3-ил)метанола в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-B3, стадия 1, и непосредственно использовали на следующей стадии.

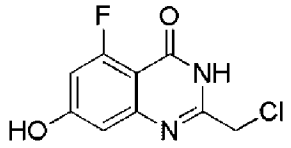
*Стадия* 2: *Метил 2-амино-6-фтор-4-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)бензоат*

Получали из метил 2-((2,4-диметоксибензил)амино)-6-фтор-4-гидроксибензоата и (тетрагидрофуран-3-ил)метил метансульфоната в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A47, стадии 2 и 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 270,1.

*Стадия* 3: *2-(Хлорметил)-5-фтор-7-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-он*

Получали из метил 2-амино-6-фтор-4-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)бензоата и хлорацетонитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A16. ЖХМС: $[M+H]^+$ 313,0.

**Пром.соед.-A53:** 2-(Хлорметил)-5-фтор-7-гидроксихиназолин-4(3H)-он



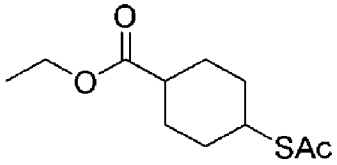

*Стадия* 1: *Метил 2-((2,4-диметоксибензил)амино)-6-фтор-4-гидроксибензоат*

К раствору метил 4-бром-2-((2,4-диметоксибензил)амино)-6-фторбензоата (50,0 г, 125 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) и воде (150 мл) добавляли KOH (14,1 г, 251,1 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (1,15 г, 1,26 ммоль) и *трет*-BuXphos (1,06 г, 2,51 ммоль), и смесь нагревали при 90°C в атмосфере $N_2$ в течение 3 ч. После охлаждения до КТ смесь экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл). Органический слой промывали рассолом (100 мл × 3), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, 5:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (29,0 г, 55%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 336,0.

*Стадия* 2: *2-(Хлорметил)-5-фтор-7-гидроксихиназолин-4(3H)-он*

Получали из метил 2-((2,4-диметоксибензил)амино)-6-фтор-4-гидроксибензоата и хлорацетонитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A16. ЖХМС: $[M+H]^+$ 229,0.

**Пром.соед.-B14:** Этил 4-(ацетилтио)циклогексан-1-карбоксилат

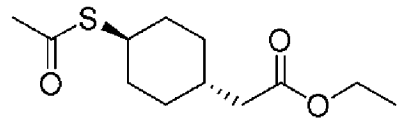



Получали из этил 4-гидроксициклогексан-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-B3, стадии 1 и 2, и получали в виде смеси 2:1 *цис*- и

*транс*-изомеров.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 4,10-4,02 (м, 2H), 3,70 (м, 0,67H), 3,31 (м, 0,33H), 2,51-2,44 (м, 1H), 2,24 (с, 2H), 2,23 (с, 1H), 2,19-2,17 (м, 2H), 2,04-1,91 (м, 4H), 1,66-1,46 (м, 2H), 1,20-1,17 (м, 3H).

**Пром.соед.-B15:** Этил 2-(транс-4-(ацетилтио)циклогексил)ацетат



*Стадия* 1: *Этил 2-(цис-4-гидроксициклогексил)ацетат*

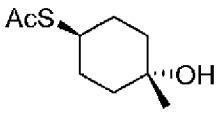
Получали из этил 2-(4-гидроксифенил)ацетата в соответствии с методикой, описанной в WO2006/044524.

Стадия 2. Этил 2-(транс-4-(ацетилтио)циклогексил)ацетат

Получали из этил 2-(цис-4-гидроксициклогексил)ацетата в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-B3, стадии 1 и 2.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,06 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,26 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,18 (д, J=6,8 Гц, 2H), 1,99-1,96 (м, 2H), 1,83-1,79 (м, 3H), 1,43-1,33 (м, 2H), 1,18 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,13-1,03 (м, 2H).

**Пром.соед.-B16**: S-((*цис*)-4-Гидрокси-4-метилциклогексил) этантиоат



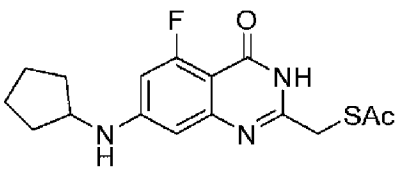
*Стадия* 1: *(транс)-4-Гидрокси-4-метилциклогексил метансульфонат*

Получали из (*цис*)-1-метилциклогексан-1,4-диола в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-B3, стадия 1. $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 4,60-4,49 (м, 1H), 3,15 (с, 3H), 1,86-1,70 (м, 4H), 1,63-1,51 (м, 2H), 1,45-1,32 (м, 2H), 1,09 (с, 3H). Один сигнал (OH) не наблюдается.

*Стадия* 2: *S-((цис)-4-Гидрокси-4-метилциклогексил) этантиоат*

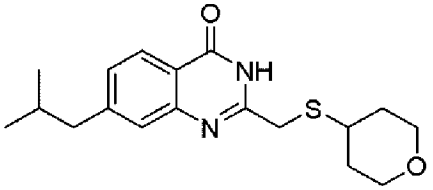
Получали из (*транс*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил метансульфоната в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-B3, стадия 2. $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 3,60-3,50 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,02-1,89 (м, 2H), 1,49-1,37 (м, 6H), 1,08 (с, 3H). Один сигнал (OH) не наблюдается.

**Пром.соед.-C12:** S-((7-(Циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил) этантиоат



Получали из пром.соед.-A41 и KSAc в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-C1. ЖХМС: $[M+H]^+$ 336,1.

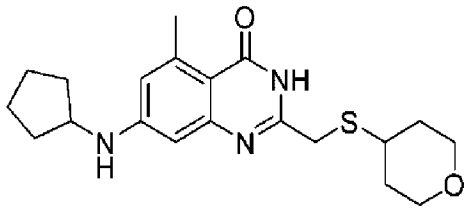
**Пример 202: 7-Изобутил-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**



К раствору пром.соед.-A39 (100 мг, 0,40 ммоль, 1,0 экв.) и пром.соед.-B1 (64 мг, 0,40 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли 2M NaOH (0,8 мл), и смесь перемешивали в атмосфере $N_2$ при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH, 20:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 34%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 333,2;

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,2 (с, 1H), 7,99 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,81 (м, 2H), 3,66 (с, 2H), 3,34-3,28 (м, 2H), 3,06 (м, 1H), 2,60 (д, J=7,2 Гц, 2H), 1,91 (м, 3H), 1,45 (м, 2H), 0,88 (д, J=6,4 Гц, 6H).

**Пример 203: 7-(Циклопентиламино)-5-метил-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**



*Стадия* 1: 5-*Бром*-7-*фтор*-2-(((*тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил*)*тио*)*метил*)*хиназолин*-4(3H)-*он*

Получали из пром.соед.-A40 и пром.соед.-B1 в соответствии со способом, описанным для примера 202. ЖХМС: $[M+H]^+$ 373,0.

*Стадия* 2: 7-*Фтор*-5-*метил*-2-(((*тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил*)*тио*)*метил*)*хиназолин*-4(3H)-*он*

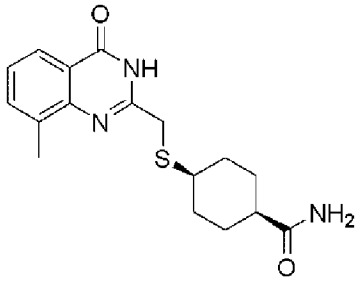
К раствору 5-бром-7-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она (373 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) и 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (376 мг, 3,0 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане/воде (10: 1, 22 мл) в атмосфере $N_2$ добавляли $K_2CO_3$ (276 мг, 2,0 ммоль, 2,0 экв.) и $PdCl_2$(dppf) (82 мг, 0,1 ммоль, 0,1 экв.), и смесь нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до КТ смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (ДХМ:MeOH, 100:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, 75%) в виде розового твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 309,1.

*Стадия* 3: 7-*(Циклопентиламино)*-5-*метил*-2-(((*тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил*)*тио*)*метил*)*хиназолин*-4(3H)-*он*

Получали из 7-фтор-5-метил-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она и циклопентанамина в соответствии со способом, описанным для примера 126. ЖХМС: $[M+H]^+$ 374,2;

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 6,54 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 3,95-3,80 (м, 3H), 3,63 (с, 2H), 3,42 (т, *J*=10,4 Гц, 2H), 3,06-2,95 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,09-1,98 (м, 2H), 1,95-1,89 (м, 2H), 1,81-1,75 (м, 2H), 1,72-1,63 (м, 2H), 1,63-1,50 (м, 4H).

**Пример 204: *цис*-4-(((8-Метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексан-1-карбоксамид**



*Стадия* 1: 4-(((8-*Метил*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)*циклогексан*-1-*карбоновая кислота*

Получали из пром.соед.-A1 и пром.соед.-B14 в соответствии со способом, описанным для примера 202. Эта реакция сочетания протекала с сопутствующим гидролизом сложного эфира напрямую с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС: $[M+H]^+$ 333,1.

*Стадия* 2: *цис*-4-(((8-*Метил*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)*циклогексан*-1-*карбоновая кислота* и *транс*-4-(((8-*Метил*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)*циклогексан*-1-*карбоновая кислота*

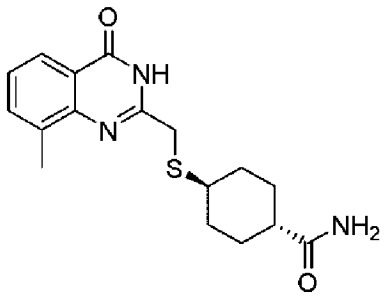
4-(((8-Метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексан-1-карбоновую кислоту дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом MeOH в воде с 0,1% ТФУК, при скорости потока 20 мл/мин) с получением *транс*-изомера в качестве первого элюируемого изомера, ЖХМС: $[M+H]^+$ 333,1 и *цис*-изомера в качестве второго элюируемого изомера, ЖХМС: $[M+H]^+$ 333,1.

*Стадия* 3: *цис*-4-(((8-*Метил*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)*циклогексан*-1-*карбоксамид*

Получали из *цис*-4-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексан-1-карбоновой кислоты и $NH_4Cl$ в соответствии со способом, описанным для примера 77, стадия 2 ЖХМС: $[M+H]^+$ 332,2;

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,03 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,66 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,39 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,26-3,22 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,31-2,23 (м, 1H), 1,95-1,76 (м, 6H), 1,66-1,56 (м, 2H).

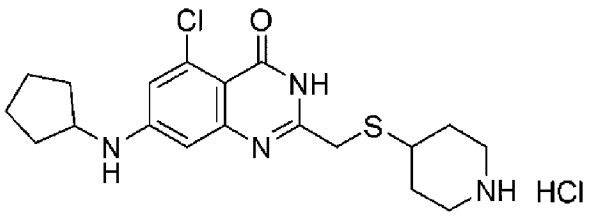
**Пример 205: *транс*-4-(((8-Метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексан-1-карбоксамид**



Получали из *транс*-4-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексан-1-карбоновой кислоты и $NH_4Cl$ в соответствии со способом, описанным для примера 77, стадия 2 ЖХМС: $[M+H]^+$ 332,2;

$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8.03 (д, *J*=7.6 Гц, 1Н), 7.66 (д, *J*=6.8 Гц, 1Н), 7.38 (т, *J*=7.6 Гц, 1Н), 3.75 (с, 2Н), 2.74-2.81 (м, 1Н), 2.60 (с, 3Н), 2.25-2.14 (м, 3Н), 1.90-1.87 (м, 2Н), 1.53-1.43 (м, 2Н), 1.38-1.29 (м, 2Н).

**Пример 206: 5-Хлор-7-(циклопентиламино)-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3Н)-она гидрохлорид**



*Стадия* 1: *трет-Бутил* 4-(((5-*хлор*-7-*(циклопентиламино)*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)пиперидин*-1-*карбоксилат*

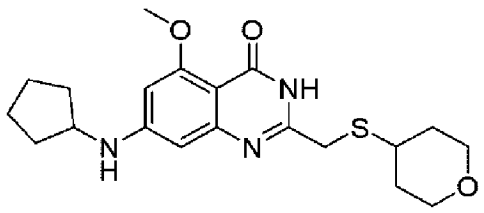
Получали из пром.соед.-А41 и пром.соед.-В2 в соответствии со способом, описанным для примера 202. ЖХМС: $[M+H]^+$ 493,2.

*Стадия* 2: 5-*Хлор*-7-*(циклопентиламино)*-2-*((пиперидин*-4-*илтио)метил)хиназолин*-4(3Н)-*она гидрохлорид*

Получали из *трет*-бутил 4-(((5-хлор-7-(циклопентиламино)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для примера 48, стадия 2. ЖХМС: $[M+H]^+$ 393,2;

$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 6,91 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 6,73 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 4,00-3,96 (м, 2Н), 3,90-3,84 (м, 1Н), 3,46-3,37 (м, 2Н), 3,35-3,26 (м, 1Н), 3,16-3,10 (м, 2Н), 2,37-2,28 (м, 2Н), 2,12-2,04 (м, 2Н), 1,84-1,64 (м, 6Н), 1,62-1,53 (м, 2Н).

**Пример 207: 7-(Циклопентиламино)-5-метокси-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он**

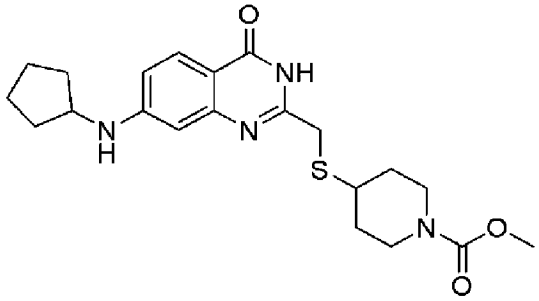


Получали из пром.соед.-А42 и пром.соед.-В1 в соответствии со способом,

описанным для примера 202. ЖХМС: $[M+H]^+$ 390,1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,3 (с, 1H), 6,52 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,19 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 3,87-3,76 (м, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,51 (с, 2H), 3,33-3,27 (м, 2H), 3,10-2,97 (м, 1H), 2,01-1,82 (м, 4H), 1,76-1,63 (м, 2H), 1,60-1,52 (м, 2H), 1,52-1,36 (м, 4H).

**Пример 208: Метил 4-(((7-(циклопентиламино)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-карбоксилат**



*Стадия* 1: *трет-Бутил* 4-(((7-*фтор*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)*пиперидин*-1-*карбоксилат*

Получали из пром.соед.-A9 и пром.соед.-B2 в соответствии со способом, описанным для примера 202. ЖХМС: $[M+H]^+$ 394,1.

*Стадия* 2: *трет-Бутил* 4-(((7-*(циклопентиламино)*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)*пиперидин*-1-*карбоксилат*

Получали из *трет*-бутил 4-(((7-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-карбоксилата и циклопентанамина в соответствии со способом, описанным для примера 126. ЖХМС: $[M+H]^+$ 459,2.

*Стадия* 3: 7-*(Циклопентиламино)*-2-*((пиперидин*-4-*илтио)метил)хиназолин*-4(3H)-*она гидрохлорид*

Получали из *трет*-бутил 4-(((7-(циклопентиламино)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для примера 48, стадия 2 ЖХМС: $[M+H]^+$ 359,2.

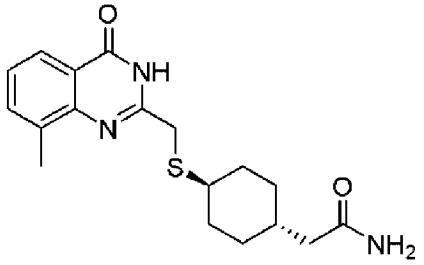
*Стадия* 4: *Метил* 4-(((7-*(циклопентиламино)*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)*пиперидин*-1-*карбоксилат*

К раствору 7-(циклопентиламино)-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она гидрохлорида (110 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) в NMP (4 мл) добавляли $K_2CO_3$ (85 мг, 0,61 ммоль, 2,2 экв.) с последующим добавлением по каплям метил карбонохлоридата (32 мг, 0,33 ммоль, 1,2 экв.), и смесь нагревали при 40°C в течение ночи. После охлаждения до КТ смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH, 20:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 4%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 417,2;

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,85 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,00-3,90 (м, 2H), 3,91-3,82 (м, 1H), 3,68 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,05-2,94 (м, 3H), 2,11-

1,93 (м, 4H), 1,84-1,73 (м, 2H), 1,73-1,64 (м, 2H), 1,64-1,54 (м, 2H), 1,52-1,39 (м, 2H).

**Пример 209: 2-((*транс*)-4-(((8-Метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)ацетамид**



*Стадия* 1: *2-(транс-4-(((8-Метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)уксусная кислота*

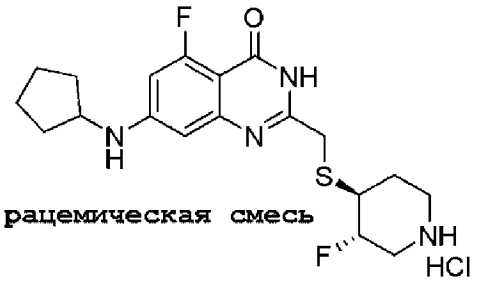
Получали из пром.соед.-A1 и пром.соед.-B15 в соответствии со способом, описанным для примера 202. Эта реакция сочетания протекала с сопутствующим гидролизом сложного эфира напрямую с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС: $[M+H]^+$ 347,1.

*Стадия* 2: *2-((транс)-4-(((8-Метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)ацетамид*

Получали из 2-(*транс*-4-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)уксусной кислоты и $NH_4Cl$ в соответствии со способом, описанным для примера 77, стадия 2. ЖХМС: $[M+H]^+$ 346,2;

$^1$H ЯМР (400МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,3 (с, 1H), 7,93 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,66 (д, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,37 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,20 (уш.с, 1H), 6,89 (уш.с, 1H), 3,65 (с, 2H), 2,72-2,80 (м, 1H), 2,50 (3H, перекрывается пиком растворителя), 2,00-2,09 (м, 2H), 1,89 (д, *J*=7,6 Гц, 2H), 1,70-1,73 (м, 2H), 1,65-1,59 (м, 1H), 1,26-1,18 (м, 2H), 0,98-0,88 (м, 2H).

**Пример 210: 7-(Циклопентиламино)-5-фтор-2-(((*транс*-3-фторпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она гидрохлорид**




*Стадия* 1: *трет-бутил цис-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат*

Получали из *трет*-бутил 3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилата в соответствии с литературными данными WO2011036576.

*Стадия* 2: *трет-Бутил цис-3-фтор-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат*

Получали из *трет*-бутил *цис*-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для пром.соед. B3, стадия 1. ЖХМС: $[M+H]^+$ 298,1.

*Стадия* 3: *трет-бутил транс*-4-(((7-*(циклопентиламино)*-5-*фтор*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)*-3-фторпиперидин*-1-*карбоксилат*

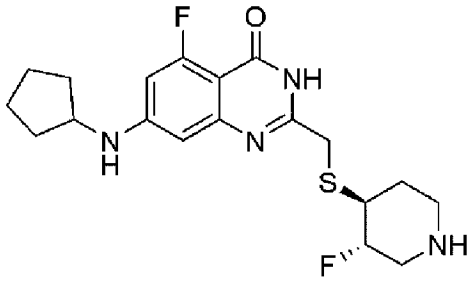
К раствору пром.соед.-C12 (100 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв.) и *трет*-бутил *цис*-3-фтор-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (177 мг, 0,90 ммоль, 3,0 экв.) в ДМФА (2 мл) при КТ в атмосфере $N_2$ добавляли 2М NaOH (0,6 мл), и смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. Смесь выливали в воду (5 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3), и объединенные органические слои промывали водой (10 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир:EtOAc, 1:2, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 20%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 495,2.

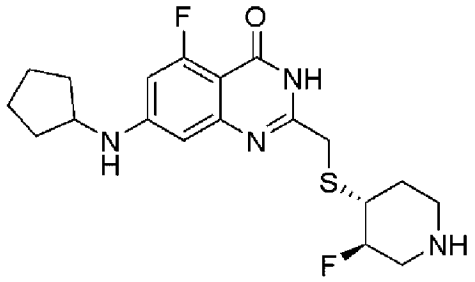
*Стадия* 4: 7-*(Циклопентиламино)*-5-*фтор*-2-*(((транс*-3-*фторпиперидин*-4-*ил)тио)метил)хиназолин*-4(3H)-*она гидрохлорид*

Получали из *трет*-бутил *транс*-4-(((7-(циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для примера 48, стадия 2. ЖХМС: $[M+H]^+$ 395,1;

$^1$H ЯМР (400МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,0 (уш.с, 1H), 9,37 (уш.с, 1H), 9,09 (уш.с, 1H), 6,50-6,46 (м, 2H), 4,96-4,84 (м, 1H), 3,83-3,74 (м, 3H), 3,53-3,34 (м, 2H), 3,28-3,18 (м, 1H), 3,12-2,97 (м, 2H), 2,34-2,22 (м, 1H), 1,99-1,93 (м, 2H), 1,85-1,77 (м, 1H), 1,42-1,73 (м, 6H).

**Пример 211: 7-(Циклопентиламино)-5-фтор-2-((((3S,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он** и **7-(Циклопентиламино)-5-фтор-2-((((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**




Пример 210 дополнительно очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (колонка Chiralpak IE-3, 3 мкм, 0,46 × 5 см, элюирование градиентом МТБЭ (0,1% ДЭА):ИПС 50:50 при скорости потока 1,0 мл/мин) сполучением указанных в заголовке соединений со временем удерживания 1,99 минуты (211a) и 2,72 минуты (211b).

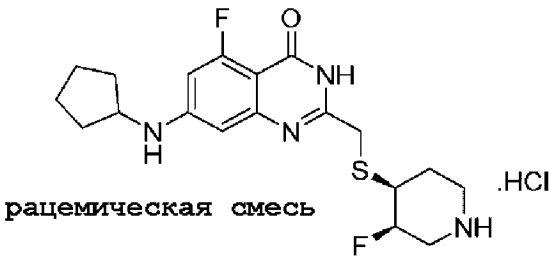
Пример 211a: ЖХМС: $[M+H]^+$ 395,2;

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 6,48-6,43 (м, 2H), 4,84-4,80 (м, 1H), 3,86-3,70 (м, 3H), 3,45-3,30 (м, 2H), 3,15-2,96 (м, 3H), 2,40-2,28 (м, 1H), 2,07-2,02 (м, 2H), 1,80-1,52 (м, 7H).

Пример 211b: ЖХМС: $[M+H]^+$ 395,2;

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 6,48-6,42 (м, 2H), 4,84-4,80 (м, 1H), 3,86-3,72 (м, 3H), 3,31-3,20 (м, 2H), 2,96-2,74 (м, 3H), 2,20-2,17 (м, 1H), 2,07-2,00 (м, 2H), 1,80-1,52 (м, 7H).

**Пример 212: 7-(Циклопентиламино)-5-фтор-2-((((*цис*)-3-фторпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она гидрохлорид**




*Стадия* 1: *трет-Бутил транс-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат*

Получали из *трет*-бутил 3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилата в соответствии с литературными данными WO2011036576.

*Стадия* 2: *трет-Бутил транс-3-фтор-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат*

Получали из *трет*-бутил *транс*-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для пром.соед. B3, стадия 1. ЖХМС: $[M+H]^+$ 298,1.

*Стадия* 3: *трет-Бутил цис-4-(((7-(циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат*

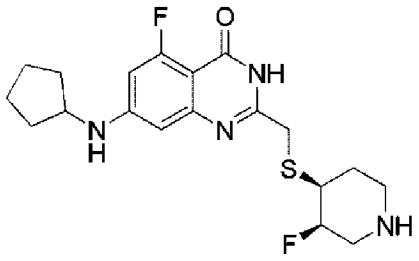
Получали из пром.соед.-C12 и *трет*-бутил *транс*-3-фтор-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для примера 210, стадия 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 495,2.

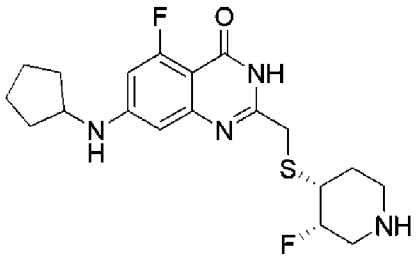
*Стадия* 4: *7-(Циклопентиламино)-5-фтор-2-(((цис-3-фторпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она гидрохлорид*

Получали из *трет*-бутил *цис*-4-(((7-(циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для примера 48, стадия 2. ЖХМС: $[M+H]^+$ 395,2;

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,9 (уш.с, 1H), 9,28 (уш.с, 1H), 8,67 (уш.с, 1H), 7,00 (уш.с, 1H), 6,48-6,42 (м, 2H), 5,09 (д, J=44,8 Гц, 1H), 3,84-3,65 (м, 3H), 3,57 (м, 1H), 3,43-3,16 (м, 3H), 2,96 (м, 1H), 2,09-1,82 (м, 4H), 1,72-1,64 (м, 2H), 1,63-1,52 (м, 2H), 1,52-1,41 (м, 2H).

**Пример 213: 7-(Циклопентиламино)-5-фтор-2-((((3R,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он** и **7-(Циклопентиламино)-5-фтор-2-((((3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**




Пример 212 дополнительно очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (колонка Chiralpak IG-3, 3 мкм, 0,46 × 10 см, элюирование градиентом МТБЭ (0,1% ДЭА):EtOH 70:30 при скорости потока 1,0 мл/мин) с получением указанных в заголовке

соединений со временем удерживания 3,79 минуты (213a) и 4,87 минуты (213b).

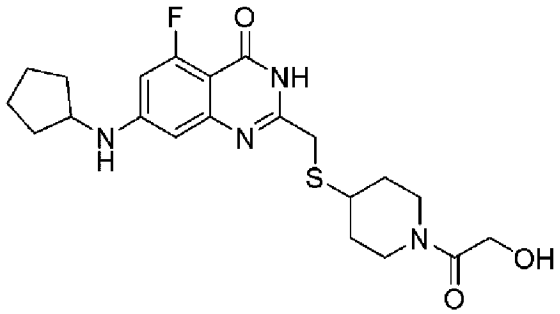
Пример 213a: ЖХМС: $[M+H]^+$ 395,2;

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,66 (уш.с, 1Н), 6,84-6,83 (м, 1Н), 6,43-6,36 (м, 2Н), 4,69-4,57 (м, 1Н), 3,81-3,77 (м, 1Н), 3,60-3,51 (м, 2Н), 3,37-3,02 (м, 2Н), 2,87-2,83 (м, 1Н), 2,70-2,51 (м, 2Н), 2,50-2,43 (м, 1Н), 1,97-1,94 (м, 2Н), 1,65-1,48 (м, 8Н).

Пример 213b: ЖХМС: $[M+H]^+$ 395,2;

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,66 (уш.с, 1Н), 6,84-6,83 (м, 1Н), 6,43-6,36 (м, 2Н), 4,69-4,57 (м, 1Н), 3,81-3,77 (м, 1Н), 3,60-3,51 (м, 2Н), 3,37-3,02 (м, 2Н), 2,87-2,83 (м, 1Н), 2,70-2,51 (м, 2Н), 2,50-2,43 (м, 1Н), 1,97-1,94 (м, 2Н), 1,65-1,48 (м, 8Н).

**Пример 214: 7-(Циклопентиламино)-5-фтор-2-(((1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он**



*Стадия* 1: *трет-Бутил* 4-(((7-*(циклопентиламино)*-5-*фтор*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)пиперидин*-1-*карбоксилат*

Получали из пром.соед.-A43 и пром.соед.-B2 в соответствии со способом, описанным для примера 202. ЖХМС: $[M+H]^+$ 477,1.

*Стадия* 2: 7-*(Циклопентиламино)*-5-*фтор*-2-*((пиперидин*-4-*илтио)метил)хиназолин*-4(3Н)-*она гидрохлорид*

Получали из *трет*-бутил 4-(((7-(циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для примера 48, стадия 2. ЖХМС: $[M+H]^+$ 377,1.

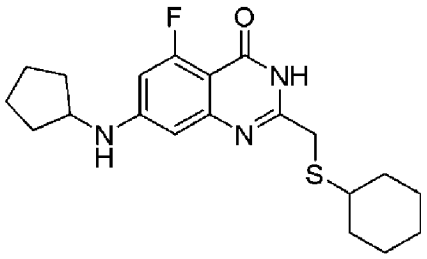
*Стадия* 3: 7-*(Циклопентиламино)*-5-*фтор*-2-(((1-(2-*гидроксиацетил)пиперидин*-4-*ил)тио)метил)хиназолин*-4(3Н)-*он*

К раствору 7-(циклопентиламино)-5-фтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3Н)-она гидрохлорида (100 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) и $Et_3N$ (75 мг, 0,72 ммоль, 3,0 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли 2-гидроксиуксусную кислоту (37 мг, 0,48 ммоль, 2,0 экв.), EDCI (98 мг, 0,51 ммоль, 2,1 экв.) и HOBt (68 мг, 0,51 ммоль, 2,1 экв. экв), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH, 10:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 435,2;

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,7 (с, 1Н), 6,82 (д, J=6,4 Гц, 1Н), 6,41 (д, J=14,0 Гц, 1Н), 6,36 (с, 1Н), 4,47 (т, J=5,6 Гц, 1Н), 4,11-4,03 (м, 3Н), 3,78 (м, 1Н), 3,62-3,58 (м, 1Н),

3,56 (с, 2H), 3,05-3,03 (м, 2H), 2,90-2,80 (м, 1H), 2,02-1,86 (м, 4H), 1,67-1,65 (м, 2H), 1,57-1,56 (м, 2H), 1,50-1,29 (м, 4H).

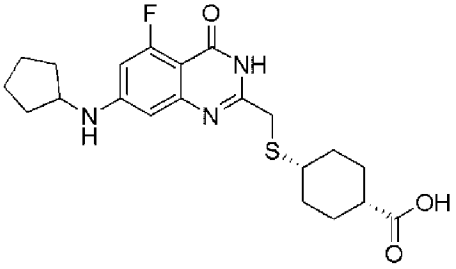
**Пример 215: 2-((Циклогексилтио)метил)-7-(циклопентиламино)-5-фторхиназолин-4(3H)-он**

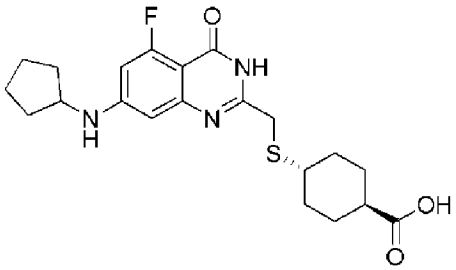


Получали из пром.соед.-A43 и циклогексантиола в соответствии со способом, описанным для примера 202. ЖХМС: $[M+H]^+$ 376,1;

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,6 (с, 1H), 6,81 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,41 (дд, J=13,6, 2,4 Гц, 1H), 6,35 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,83-3,75 (м, 1H), 3,51 (с, 2H), 2,87-2,74 (м, 1H), 2,02-1,87 (м, 4H), 1,75-1,60 (м, 4H), 1,60-1,39 (м, 5H), 1,30-1,15 (м, 5H).

**Пример 216: *цис*-4-(((7-(Циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексан-1-карбоновая кислота** и **Пример 217: *транс*-4-(((7-(Циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексан-1-карбоновая кислота**





*Стадия* 1: 4-(((7-*(Циклопентиламино)*-5-*фтор*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)циклогексан*-1-*карбоновая кислота*

Получали из пром.соед.-A43 и пром.соед.-B14 в соответствии со способом, описанным для примера 202. Эта реакция сочетания протекала с сопутствующим гидролизом сложного эфира напрямую с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС: $[M+H]^+$ 420,1.

*Стадия* 2: *цис*-4-(((7-*(Циклопентиламино)*-5-*фтор*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)циклогексан*-1-*карбоновая кислота и транс*-4-(((7-*(Циклопентиламино)*-5-*фтор*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)циклогексан*-1-*карбоновая кислота*

4-(((7-(Циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексан-1-карбоновую кислоту дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом MeOH в воде с 0,1% ТФУК, при скорости потока 20 мл/мин) с получением указанных в заголовке соединений.

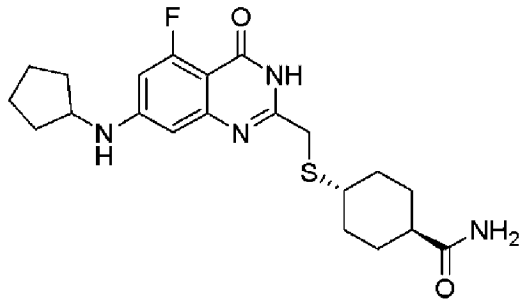
Пример 216: ЖХМС: $[M+H]^+$ 420,1;

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,0 (уш.с, 1Н), 6,90 (уш.с, 1Н), 6,43 (д, J=13,6 Гц, 1Н), 6,37 (с, 1Н), 3,82-3,76 (м, 1Н), 3,52 (с, 2Н), 3,09 (м, 1Н), 2,36-2,33 (м, 1Н), 1,99-1,91 (м, 2Н), 1,79-1,76 (м, 4Н), 1,67-1,66 (м, 2Н), 1,59-1,49 (м, 6Н), 1,48-1,43 (м, 2Н).

Пример 217: ЖХМС: $[M+H]^+$ 420,1;

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,0 (уш.с, 1Н), 7,07 (уш.с, 1Н), 6,45 (дд, J=13,6, 2,0 Гц, 1Н), 6,39 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 3,96 (с, 1Н), 3,82-3,76 (м, 1Н), 3,59 (с, 2Н), 2,79-2,73 (м, 1Н), 2,23-2,22 (м, 1Н), 2,03-1,89 (м, 6Н), 1,70-1,66 (м, 2Н), 1,59-1,50 (м, 2Н), 1,48-1,42 (м, 2Н), 1,38-1,20 (м, 4Н).

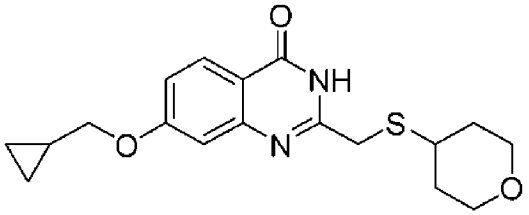
**Пример 218: *транс*-4-(((7-(Циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексан-1-карбоксамид**




Получали из *транс*-4-(((7-(циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексан-1-карбоновой кислоты и $NH_4Cl$ в соответствии со способом, описанным для примера 77, стадия 2. ЖХМС: $[M+H]^+$ 419,1;

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,6 (уш.с, 1Н), 7,17 (с, 1Н), 6,83 (д, J=6,4 Гц, 1Н), 6,66 (с, 1Н), 6,41 (д, J=14,0 Гц, 1Н), 6,36 (с, 1Н), 3,81-3,76 (м, 1Н), 3,53 (с, 2Н), 3,17 (д, J=5,2 Гц, 1Н), 2,75-2,68 (м, 1Н), 2,08-2,02 (м, 2Н), 1,97-1,91 (м, 2Н), 1,78-1,75 (м, 2Н), 1,70-1,63 (м, 2Н), 1,61-1,64 (м, 2Н), 1,49-1,43 (м, 2Н), 1,39-1,29 (м, 2Н), 1,23-1,14 (м, 2Н).

**Пример 219: 7-(Циклопропилметокси)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он**

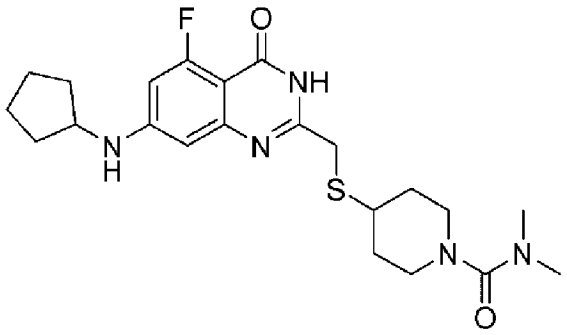



К раствору 7-бром-2-((((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3Н)-она (200 мг, 0,41 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (2 мл) в атмосфере $N_2$ добавляли *трет*-BuXPhos (70 мг, 0,16 ммоль, 0,4 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (38 мг, 0,04 ммоль, 0,1 экв.) и гидроксид натрия (49 мг, 1,24 ммоль, 3,0 экв.), и смесь нагревали при 90°С в течение ночи. После охлаждения до КТ добавляли *трет*-$Bu_4NBr$ (322 мг, 1 ммоль, 2,5 экв.) и бромметилциклопропан (696 мг, 5,16 ммоль, 12,0 экв.), и смесь нагревали при 40°С в течение ночи. В этой реакции также

происходила потеря защитной группы SEM напрямую с получением указанного в заголовке соединения. После охлаждения до КТ смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир:EtOAc, 1:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 10%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 347,1;

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,1 (уш.с, 1Н), 7,97 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,06 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1Н), 7,00 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 3,95 (д, J=7,2 Гц, 2Н), 3,85-3,78 (м, 2Н), 3,64 (с, 2Н), 3,31-3,27 (м, 2Н), 3,10-3,02 (м, 1Н), 1,92-1,85 (м, 2Н), 1,50-1,40 (м, 2Н), 1,33-1,21 (м, 1Н), 0,65-0,55 (м, 2Н), 0,40-0,31 (м, 2Н).

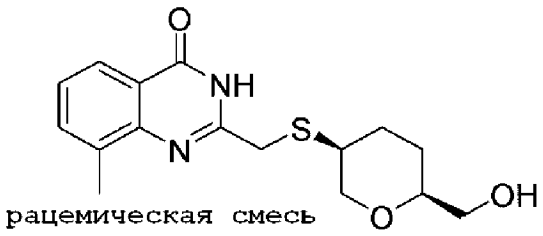
**Пример 220: 4-(((7-(Циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)-N, N-диметилпиперидин-1-карбоксамид**



К раствору 7-(циклопентиламино)-5-фтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3Н)-она гидрохлорида (100 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) и $Et_3N$ (74 мг, 0,72 ммоль, 3,0 экв.) в ДХМ (4,0 мл) в атмосфере $N_2$ добавляли N, N-диметилкарбамоилхлорид (31 мг, 0,29 ммоль, 1,2 экв.), и смесь перемешивали при 25°С в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:МеОН, 15:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 46%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 448,2;

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,7 (с, 1Н), 6,82 (д, J=6,4 Гц, 1Н), 6,41 (д, J=14,0 Гц, 1Н), 6,36 (с, 1Н), 3,82-3,75 (м, 1Н), 3,55 (с, 2Н), 3,46-3,42 (м, 2Н), 3,01-2,94 (м, 1Н), 2,78-2,75 (м, 2Н), 2,70 (с, 6Н), 1,98-1,90 (м, 4Н), 1,72-1,63 (м, 2Н), 1,61-1,52 (м, 2Н), 1,50-1,35 (м, 4Н).

**Пример 221: 2-(((*цис*-6-(Гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-он**




*Стадия* 1: 6-*(((трет*-Бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2Н-*пиран*-3-*ол*

Получали из 3,4-дигидро-2Н-пиран-2-карбальдегида в соответствии с литературными данными Bioorg. Med. Chem. **2006**, 14, 3953. Продукт получали в виде смеси 7:3 *транс*/*цис*-изомеров.

*Стадия* 2: *транс*-6-*(((трет*-Бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2Н-*пиран*-3-*ил метансульфонат* и *цис*-6-*(((трет*-Бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2Н-*пиран*-3-*ил метансульфонат*

К раствору 6-((((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ола (1,1 г, 2,97 ммоль, 1,0 экв.) и $Et_3N$ (450 мг, 4,45 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (25 мл) в атмосфере $N_2$ добавляли метансульфонилхлорид (408 мг, 3,56 ммоль, 1,2 экв.), и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3), и объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, от 1:0 до 10:1, об./об.) с получением *транс*-изомера (730 мг, 55%) и *цис*-изомера (330 мг, 25%) в виде белых твердых веществ.

*Транс*-изомер: $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,66-7,36 (м, 10Н), 4,64-4,58 (м, 1Н), 4,14-4,11 (м, 1Н), 3,72-3,71 (м, 1Н), 3,69-3,31 (м, 3Н), 3,05 (с, 3Н), 2,33-2,30 (м, 1Н), 1,90-1,87 (м, 1Н), 1,73-1,70 (м, 1Н), 1,48-1,45 (м, 1Н), 1,09 (с, 9Н).

*Цис*-изомер: $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,61-7,31 (м, 10Н), 4,10-4,07 (м, 1Н), 3,70-3,67 (м, 1Н), 3,66-3,40 (м, 4Н), 3,02 (с, 3Н), 2,18-2,14 (м, 1Н), 1,80-1,56 (м, 3Н), 0,99 (с, 9Н).

*Стадия* 3: 2-*(((цис*-6-*(((трет*-Бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2Н-*пиран*-3-*ил)тио)метил)*-8-*метилхиназолин*-4(3Н)-*он*

Получали из пром.соед.-С1 и *транс*-6-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил метансульфоната в соответствии со способом, описанным для примера 210, стадия 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 559,2.

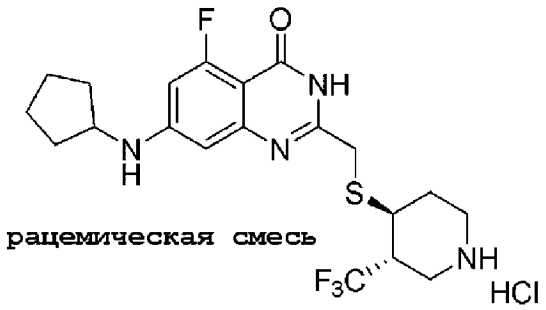
*Стадия* 4: 2-*((((цис*-6-(*Гидроксиметил)тетрагидро*-2Н-*пиран*-3-*ил)тио)метил)*-8-*метилхиназолин*-4(3Н)-*он*

К раствору 2-((((*цис*-6-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она (120 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли ТБАФ (0,64 мл, 0,64 ммоль, 3,0 экв.), и смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь разбавляли с помощью ДХМ (10 мл) и промывали водой (5 мл) и рассолом (5 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH, 20:1, об./об.) с последующей колонкой с обращенной фазой С18 (Biotage, от 0% до 40% MeCN в воде) с получением

указанного в заголовке соединения (12 мг, 17%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 321,1;

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,2 (с, 1H), 7,93 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,36 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,60 (т, J=5,6 Гц, 1H), 3,83 (д, J=12,0 Гц, 1H), 3,68 (дд, J=12,0, 2,4 Гц, 1H), 3,63 (д, J=2,0 Гц, 2H), 3,29-3,22 (м, 3H), 3,19 (м, 1H), 2,49 (3H, перекрывается пиком растворителя), 1,93-1,85 (м, 2H), 1,52-1,38 (м, 2H).

**Пример 222: 7-(Циклопентиламино)-5-фтор-2-(((*транс*-3-(трифторметил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она гидрохлорид**




*Стадия* 1: *трет-Бутил транс*-4-*(ацетилтио)*-3-*(трифторметил)пиперидин*-1-*карбоксилат*

Получали из *трет*-бутил *цис*-4-гидрокси-3-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-B3.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,23 (уш.с, 1H), 4,41 (уш.с, 1H), 3,94-3,89 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,62-1,58 (м, 2H), 1,42 (с, 9H).

*Стадия* 2: *трет-Бутил транс*-4-(((7-*(циклопентиламино)*-5-*фтор*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)*-3-*(трифторметил)пиперидин*-1-*карбоксилат*

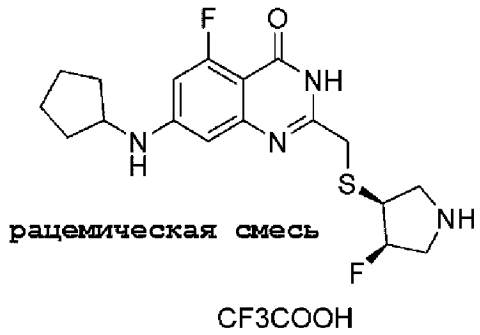
Получали из *трет*-бутил *транс*-4-(ацетилтио)-3-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата и пром.соед.-A43 в соответствии со способом, описанным для примера 202. ЖХМС: $[M+H]^+$ 545,2.

*Стадия* 3: 7-*(Циклопентиламино)*-5-*фтор*-2-*(((транс*-3-*(трифторметил)пиперидин*-4-*ил)тио)метил)хиназолин*-4(3H)-*она гидрохлорид*

Получали из *трет*-бутил *транс*-4-(((7-(циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)-3-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для примера 48, стадия 2. ЖХМС: $[M+H]^+$ 445,1;

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 9,52-9,18 (м, 2H), 7,08 (уш.с, 1H), 6,49-6,48 (м, 2H), 3,79-3,76 (м, 1H), 3,75-3,69 (м, 2H), 3,51-3,42 (м, 1H), 3,39-3,23 (м, 2H), 3,14-2,91 (м, 3H), 2,37-2,28 (м, 1H), 2,02-1,92 (м, 3H), 1,74-1,43 (м, 6H).

**Пример 223: 7-(Циклопентиламино)-5-фтор-2-(((*цис*-4-фторпирролидин-3-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она трифторацетат**




*Стадия* 1: *трет-Бутил цис*-3-*(бензоилтио)*-4-*фторпирролидин*-1-*карбоксилат*

К раствору *трет*-бутил *транс*-3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,44 ммоль, 1,0 экв.), тиобензойной S-кислоты (673 мг, 4,87 ммоль, 2,0 экв.) и $PPh_3$ (1,28 г, 4,87 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли ДЭАД (849 мг, 4,87 ммоль, 2,0 экв.), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи в атмосфере $N_2$. Смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (80 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, 8:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, 24%) в виде желтого твердого вещества.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8,16-7,91 (м, 5H), 5,33 (д, J=52,8 Гц, 1H), 4,40-4,23 (м, 1H), 3,92-3,54 (м, 3H), 3,26-3,18 (м, 1H), 1,42 (с, 9H).

*Стадия* 2: *трет-Бутил цис*-3-(((7-*(циклопентиламино)*-5-*фтор*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)*-4-*фторпирролидин*-1-*карбоксилат*

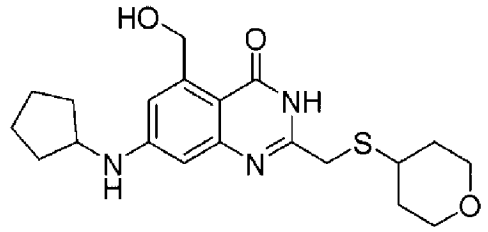
Получали из пром.соед.-A43 и *трет*-бутил *цис*-3-(бензоилтио)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для примера 202. ЖХМС: $[M+H]^+$ 481,2.

*Стадия* 3. 7-(*Циклопентиламино*)-5-*фтор*-2-*(((цис*-4-*фторпирролидин*-3-*ил)тио)метил)хиназолин*-4(3H)-*она трифторацетат*

Получали из *трет*-бутил *цис*-3-(((7-(циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для примера 48, стадия 2. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом MeOH в воде с 0,1% ТФУК, при скорости потока 20 мл/мин) давала указанное в заголовке соединение. ЖХМС: $[M+H]^+$ 381,1;

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,8 (уш.с, 1H), 9,47 (уш.с, 1H), 9,27 (уш.с, 1H), 6,97 (уш.с, 1H), 6,43 (дд, J=14,0, 1,6 Гц, 1H), 6,38 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,34 (д, J=54,8 Гц, 1H), 3,79-3,67 (м, 5H), 3,64-3,36 (м, 2H), 3,09-2,96 (м, 1H), 2,00-1,88 (м, 2H), 1,74-1,63 (м, 2H), 1,63-1,51 (м, 2H), 1,51-1,40 (м, 2H).

**Пример 224: 7-(Циклопентиламино)-5-(гидроксиметил)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**



*Стадия* 1: *Метил* 7-*фтор*-4-*оксо*-2-(((*тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил*)*тио*)*метил*)-3,4-*дигидрохиназолин*-5-*карбоксилат*

К суспензии 5-бром-7-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она (300 мг, 0,80 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (5 мл) добавляли $Et_3N$ (163 мг, 1,61 ммоль, 2,0 экв.) и $PdCl_2$(dppf) (59 мг, 0,08 ммоль, 0,1 экв.), и смесь нагревали при 100°C в атмосфере моноксида углерода (50 фунтов/кв. дюйм) в течение 15 ч. После охлаждения до КТ смесь фильтровали, и фильтрат сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, 81%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 353,1.

*Стадия* 2: 7-*Фтор*-5-*(гидроксиметил)*-2-(((*тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил*)*тио*)*метил*)*хиназолин*-4(3H)-*он*

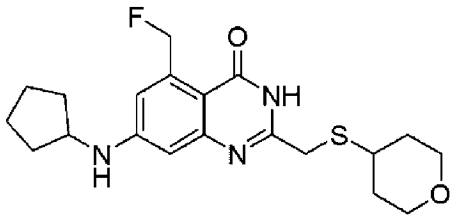
К раствору метил 7-фтор-4-оксо-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-3,4-дигидрохиназолин-5-карбоксилата (30 мг, 0,09 ммоль, 1,0 экв) в ТГФ (3 мл) добавляли боргидрид натрия (10 мг, 0,26 ммоль, 3,0 экв), и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир:EtOAc, 1:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 325,1.

*Стадия* 3: 7-*(Циклопентиламино)*-5-*(гидроксиметил)*-2-(((*тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил*)*тио*)*метил*)*хиназолин*-4(3H)-*он*

Получали из 7-фтор-5-(гидроксиметил)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она и циклопентанамина в соответствии со способом, описанным для примера 126. ЖХМС: $[M+H]^+$ 390,2;

$^1$H ЯМР (400МГц, $CD_3OD$) δ 6,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 4,81 (с, 2H), 3,82-3,76 (м, 3H), 3,56-3,54 (м, 2H), 3,36-3,29 (м, 2H), 2,95-2,87 (м, 1H), 1,98-1,91 (м, 2H), 1,86-1,80 (м, 2H), 1,70-1,65 (м, 2H), 1,61-1,55 (м, 2H), 1,52-1,45 (м, 4H).

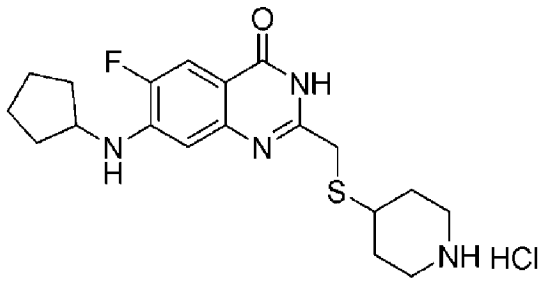
**Пример 225: 7-(Циклопентиламино)-5-(фторметил)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**



К раствору 7-(циклопентиламино)-5-(гидроксиметил)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она (100 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5 мл) при -78°C в атмосфере $N_2$ добавляли $Et_3N$ (52 мг, 0,51 ммоль, 2,0 экв.) и DAST (207 мг, 1,28 ммоль, 5,0 экв.), и смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. После нагревания до КТ реакцию гасили водой (5 мл), и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом ACN в воде с 0,1% ТФУК, при скорости потока 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (3,5 мг, 3%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 392,1;

$^1$H ЯМР (400МГц, $CD_3OD$) δ 7,03 (с, 1H), 6,58 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,92 (д, J=48,4 Гц, 2H), 3,96-3,90 (м, 3H), 3,49-3,43 (м, 2H), 3,33 (2H, перекрывается пиком растворителя), 3,12-3,06 (м, 1H), 2,10-2,04 (м, 2H), 1,98-1,95 (м, 2H), 1,80-1,58 (м, 8H).

**Пример 226: 7-(Циклопентиламино)-6-фтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она гидрохлорид**




*Стадия* 1: *трет-Бутил* 4-(((7-*бром*-6-*фтор*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)*пиперидин*-1-*карбоксилат*

Получали из пром.соед.-A48 и пром.соед.-B2 в соответствии со способом, описанным для примера 202. ЖХМС: $[M+H]^+$ 472,1.

*Стадия* 2: *трет-Бутил* 4-(((7-*бром*-3-(2-*(трет-бутокси)*-2-*оксоэтил)*-6-*фтор*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)*пиперидин*-1-*карбоксилат*

К раствору *трет*-бутил 4-(((7-бром-6-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-карбоксилата (790 мг, 1,67 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (12 мл) добавляли хлорметил 2,2-диметилпропаноат (302 мг, 2,01 ммоль, 1,2 экв.) и $K_2CO_3$ (347 мг, 2,51 ммоль, 1,5 экв.), и смесь нагревали при 80°C в атмосфере $N_2$ в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл × 3), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, 15:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, 56%) в виде коричневого масла. ЖХМС: $[M+H]^+$ 586,1.

*Стадия* 3: *трет-Бутил* 4-(((3-(2-*(трет-бутокси)*-2-*оксоэтил)*-7-*(циклопентиламино)*-6-*фтор*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)*пиперидин*-1-*карбоксилат*

К раствору *трет*-бутил 4-(((7-бром-3-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-6-фтор-4-

оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,34 ммоль, 1,0 экв.) и циклопентанамина (35 мг, 0,41 ммоль, 1,2 экв.) в толуоле (5 мл) в атмосфере $N_2$ добавляли $Cs_2CO_3$ (167 мг, 0,51 ммоль, 1,5 экв.), BINAP (42 мг, 0,07 ммоль, 0,2 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (31 мг, 0,03 ммоль, 0,1 экв.), и смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до КТ смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир:EtOAc, 3:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 45%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 591,3.

*Стадия* 4: *трет-Бутил* 4-(((7-*(циклопентиламино)*-6-*фтор*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)пиперидин*-1-*карбоксилат*

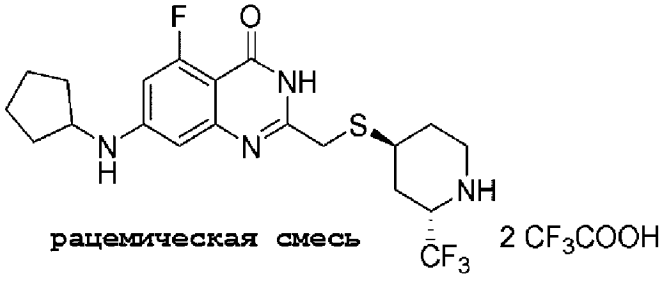
К раствору *трет*-бутил 4-(((3-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-7-(циклопентиламино)-6-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (2 мл) добавляли 1M NaOH (0,5 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение 0,5 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2), и объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH, 20:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (66 мг, 91%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 477,2.

*Стадия* 5: 7-*(Циклопентиламино)*-6-*фтор*-2-*((пиперидин*-4-*илтио)метил)хиназолин*-4(3H)-*она гидрохлорид*

Получали из *трет*-бутил 4-(((7-(циклопентиламино)-6-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для примера 48, стадия 2. ЖХМС: $[M+H]^+$ 377,1;

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 9,04-8,90 (м, 2H), 7,58 (д, J=11,6 Гц, 1H), 6,92 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,68 (уш.с, 1H), 3,85-3,78 (м, 3H), 3,24-3,14 (м, 3H), 2,94-2,86 (м, 2H), 2,17-2,13 (м, 2H), 2,03-1,95 (м, 2H), 1,71-1,53 (м, 8H).

**Пример 227: 7-(Циклопентиламино)-5-фтор-2-(((*транс*-2-(трифторметил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она бистрифторацетат**




рацемическая смесь 2 $CF_3COOH$

*Стадия* 1: *трет-Бутил цис*-4-*гидрокси*-2-*(трифторметил)пиперидин*-1-*карбоксилат*

Получали из *трет*-бутил 4-оксо-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата в соответствии с методикой, описанной в WO201391773.

*Стадия* 2: *трет-Бутил цис*-4-*((метилсульфонил)окси)*-2-

*(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилат*

Получали из *трет*-бутил *цис*-4-гидрокси-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата в соответствии с методикой, описанной для пром.соед.-B3, стадия 1. ЖХМС: $[M+H]^+$ 348,1.

*Стадия* 3: *трет-Бутил транс-4-(((7-(циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилат*

Получали из пром.соед.-C12 и *трет*-бутил *цис*-4-((метилсульфонил)окси)-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для примера 210, стадия 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 545,2.

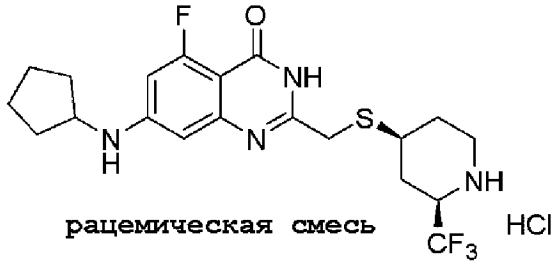
*Стадия* 4: *7-(Циклопентиламино)-5-фтор-2-(((транс-2-(трифторметил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она бистрифторацетат*

Получали из *трет*-бутил *транс*-4-(((7-(циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для примера 48, стадия 2. Очистка препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом MeOH в воде с 0,1% ТФУК, при скорости потока 20 мл/мин) давала указанное в заголовке соединение. ЖХМС: $[M+H]^+$ 445,1;

$^1$H ЯМР (400МГц, $CD_3OD$) δ 6,49-6,43 (м, 2H), 4,52-4,43 (м, 1H), 3,87-3,81 (м, 1H), 3,69-3,65 (м, 1H), 3,49-3,40 (м, 2H), 2,71 (с, 2H), 2,41-2,33 (м, 1H), 2,27-2,16 (м, 2H), 2,15-2,00 (м, 3H), 1,82-1,53 (м, 6H).

$^{19}$F ЯМР (400МГц, $CD_3OD$) δ -75,9, -76,3, -77,3, -113,1.

**Пример 228: 7-(Циклопентиламино)-5-фтор-2-(((*цис*-2-(трифторметил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она гидрохлорид**




*Стадия* 1: *трет-Бутил транс-4-((4-нитробензоил)окси)-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилат*

К раствору *трет*-бутил *цис*-4-гидрокси-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,86 ммоль, 1,0 экв.), 4-нитробензойной кислоты (621 мг, 3,71 ммоль, 2,0 экв.) и трифенилфосфина (974 мг, 3,71 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (15 мл) при 0°C в атмосфере $N_2$ добавляли ДЭАД (647 мг, 3,71 ммоль, 2,0 экв.), и смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл × 3), и объединенные органические слои промывали водой (20 мл), рассолом (20 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, 20:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (430 мг, 55%) в виде белого твердого

вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 419,1.

*Стадия* 2: *трет-Бутил транс-4-гидрокси-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилат*

Смесь *трет*-бутил *транс*-4-(4-нитробензоил)окси-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 0,96 ммоль, 1,0 экв.) и 2М NaOH (8,0 мл) в метаноле (16 мл) перемешивали при 20°С в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 78%) в виде не совсем белого твердого вещества.

$^1$H ЯМР (400МГц, ДМСО-$d_6$) δ 4,96 (уш.с, 1H), 4,93-4,73 (м, 1H), 4,10-3,96 (м, 1H), 3,77-3,65 (м, 1H), 2,94-2,69 (м, 1H), 2,06-1,98 (м, 1H), 1,88-1,78 (м, 1H), 1,58-1,44 (м, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,24-1,65 (м, 1H).

*Стадия* 3: *трет-Бутил транс-4-((метилсульфонил)окси)-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилат*

Получали из *трет*-бутил *транс*-4-гидрокси-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата в соответствии с методикой, описанной для пром.соед.-B3, стадия 1. ЖХМС: $[M+H]^+$ 348,1.

*Стадия* 4: *трет-Бутил цис-4-(((7-(циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилат*

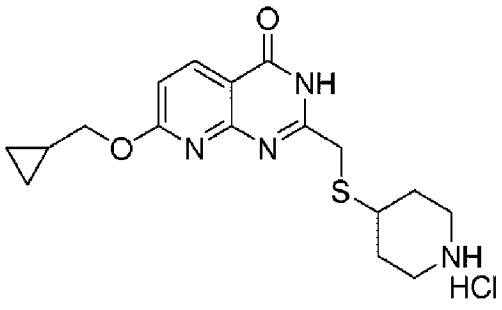
Получали из пром.соед.-C12 и *трет*-бутил *транс*-4-((метилсульфонил)окси)-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для примера 210, стадия 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 545,2.

*Стадия* 5: *7-(Циклопентиламино)-5-фтор-2-(((цис-2-(трифторметил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она гидрохлорид*

Получали из *трет*-бутил *цис*-4-(((7-(циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для примера 48, стадия 2. ЖХМС: $[M+H]^+$ 445,1;

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,1 (уш.с, 1H), 10,0 (уш.с, 2H), 7,07 (уш.с, 1H), 6,53-6,40 (м, 2H), 4,40-4,31 (м, 1H), 3,78-3,69 (м, 3H), 3,43-3,36 (м, 1H), 3,18-3,04 (м, 2H), 2,54-2,52 (м, 1H), 2,21-2,13 (м, 1H), 1,99-1,91 (м, 2H), 1,72-1,54 (м, 6H), 1,51-1,42 (м, 2H).

**Пример 229: 7-(Циклопропилметокси)-2-((пиперидин-4-илтио)метил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она гидрохлорид**



*Стадия* 1: *трет-Бутил* 4-(((7-*хлор*-4-*оксо*-3,4-*дигидропиридо[2,3-d]пиримидин*-2-*ил)метил)тио)*пиперидин*-1-*карбоксилат*

Получали из пром.соед.-A44 и пром.соед.-B2 в соответствии со способом, описанным для примера 202. ЖХМС: $[M+H]^+$ 411,1.

*Стадия* 2: *трет-Бутил* 4-(((7-*(циклопропилметокси)*-4-*оксо*-3,4-*дигидропиридо[2,3-d]пиримидин*-2-*ил)метил)тио)*пиперидин*-1-*карбоксилат*

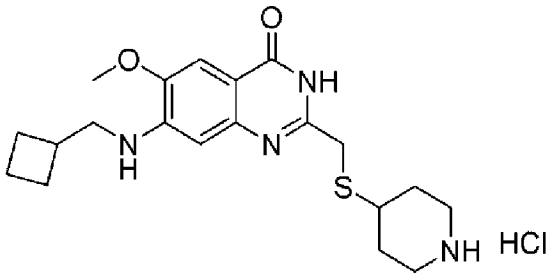
К раствору циклопропилметанола (53 мг, 0,73 ммоль, 5,5 экв.) в ТГФ (3 мл) при 0°C добавляли порциями NaH (60% масс./масс. дисперсия в масле, 58 мг, 1,46 ммоль, 10 экв.), и смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли раствор *трет*-бутил 4-(((7-хлор-4-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (0,5 мл), и смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 0°C, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH, 60:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 46%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 447,1.

*Стадия* 3: 7-*(Циклопропилметокси)*-2-*((пиперидин*-4-*илтио)метил)пиридо* [2,3-*d]пиримидин*-4(3H)-*она гидрохлорид*

Получали из *трет*-бутил 4-(((7-(циклопропилметокси)-4-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для примера 48, стадия 2. ЖХМС: $[M+H]^+$ 347,1;

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,5 (уш.с, 1H), 8,60 (уш.с, 2H), 8,29 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,21 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,27-3,20 (м, 2H), 3,13-3,05 (м, 1H), 2,96-2,87 (м, 2H), 2,17-2,07 (м, 2H), 1,69-1,59 (м, 2H), 1,32-1,23 (м, 1H), 0,60-0,55 (м, 2H), 0,40-0,32 (м, 2H).

**Пример 230: 7-((Циклобутилметил)амино)-6-метокси-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она гидрохлорид**




*Стадия* 1: *трет-Бутил* 4-(((7-*бром*-6-*метокси*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)*пиперидин*-1-*карбоксилат*

Получали из пром.соед.-A45 и пром.соед.-B2 в соответствии со способом, описанным для примера 202. ЖХМС: $[M+H]^+$ 484,1.

*Стадия* 2: *трет-Бутил* 4-(((7-*((циклобутилметил)амино)*-6-*метокси*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)*пиперидин*-1-*карбоксилат*

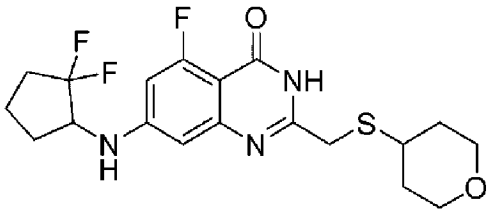
Получали из *трет*-бутил 4-(((7-бром-6-метокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-карбоксилата и циклобутилметанамина в соответствии со способом, описанным для примера 226, стадии 2, 3 и 4. ЖХМС: $[M+H]^+$ 489,2.

*Стадия* 3: *7-((Циклобутилметил)амино)-6-метокси-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она гидрохлорид*

Получали из *трет*-бутил 4-(((7-((циклобутилметил)амино)-6-метокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для примера 48, стадия 2. ЖХМС: $[M+H]^+$ 389,1;

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 13,5 (уш.с, 1H), 9,11-8,88 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,64 (уш.с, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,28-3,18 (м, 5H), 2,94-2,85 (м, 2H), 2,69-2,60 (м, 1H), 2,22-2,12 (м, 2H), 2,07-1,95 (м, 2H), 1,90-1,80 (м, 2H), 1,77-1,60 (м, 4H).

**Пример 231: 7-((2,2-Дифторциклопентил)амино)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**



*Стадия* 1: *7-Бром-5-фтор-2-(((тетрагидро-*2H*-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-*4(3H)*-он*

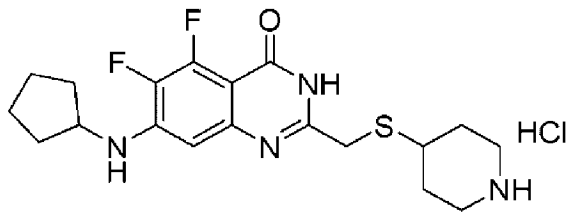
Получали из пром.соед.-A46 и пром.соед. B1 в соответствии со способом, описанным для примера 202. ЖХМС: $[M+H]^+$ 373,0.

*Стадия* 2: *7-((2,2-Дифторциклопентил)амино)-5-фтор-2-(((тетрагидро-*2H*-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-*4(3H)*-он*

Получали из 7-бром-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она и 2,2-дифторциклопентан-1-амина в соответствии со способом, описанным для примера 226, стадии 2, 3 и 4. ЖХМС: $[M+H]^+$ 414,1;

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,7 (с, 1H), 6,93 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,57-6,54 (м, 2H), 4,22-4,15 (м, 1H), 3,82-3,79 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,36-3,27 (м, 2H), 3,06-3,00 (м, 1H), 2,25-2,03 (м, 3H), 1,89-1,86 (м, 2H), 1,78-1,72 (м, 2H), 1,65-1,60 (м, 1H), 1,48-1,38 (м, 2H).

**Пример 232: 7-(Циклопентиламино)-5,6-дифтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она гидрохлорид**



*Стадия* 1: *трет-Бутил* 4-(((7-*(циклопентиламино)*-5,6-*дифтор*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин*-1-*карбоксилат*

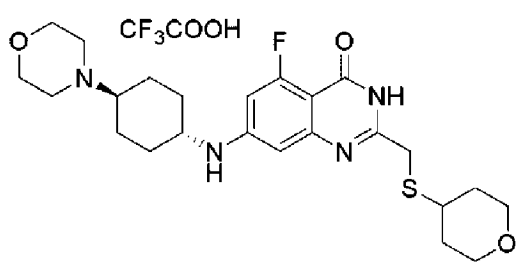
Получали из пром.соед.-A47 и пром.соед.-B2 в соответствии со способом, описанным для примера 202. ЖХМС: $[M+H]^+$ 495,2.

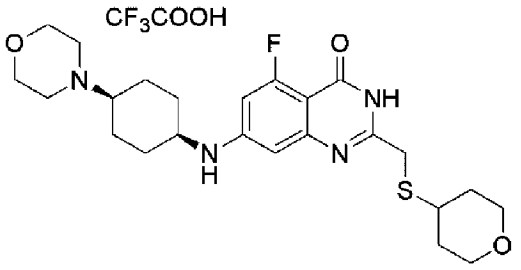
*Стадия* 2: *7-(Циклопентиламино)-5,6-дифтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она гидрохлорид*

Получали из *трет*-бутил 4-(((7-(циклопентиламино)-5,6-дифтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для примера 48, стадия 2. ЖХМС: $[M+H]^+$ 395,1;

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,2 (уш.с, 1H), 8,95 (уш.с, 1H), 8,83 (уш.с, 1H), 6,81 (уш.с, 1H), 6,63 (д, J=7,2 Гц, 1H), 3,91-3,82 (м, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,21-3,17 (м, 2H), 3,16-3,04 (м, 1H), 2,95-2,85 (м, 2H), 2,19-2,06 (м, 2H), 2,04-1,91 (м, 2H), 1,78-1,53 (м, 8H).

**Пример 233: 5-Фтор-7-((*транс*-4-морфолиноциклогексил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она трифторацетат** и **Пример 234: 5-Фтор-7-((*цис*-4-морфолиноциклогексил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она трифторацетат**




*Стадия* 1: 7-((1,4-*Диоксаспиро[4.5]декан*-8-*ил)амино)*-5-*фтор*-2-*(((тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил)тио)метил)хиназолин*-4(3H)-*он*

Получали из 7-бром-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она и 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амина в соответствии со способом, описанным для примера 226, стадии 2, 3, 4. ЖХМС: $[M+H]^+$ 450,2.

*Стадия* 2: 5-*Фтор*-7-((4-*оксоциклогексил)амино)*-2-*(((тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил)тио)метил)хиназолин*-4(3H)-*он*

Получали из 7-((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)амино)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она в соответствии со способом, описанным для примера 21, стадия 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 406,1.

Стадия 3: 5-Фтор-7-((4-морфолиноциклогексил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он

К раствору 5-фтор-7-((4-оксоциклогексил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она (30 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (2 мл) добавляли морфолин (32 мг, 0,37 ммоль, 5,0 экв.), и смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Затем добавляли $NaCNBH_3$ (24 мг, 0,38 ммоль, 5,0 экв.), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл), и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (40 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 28%) в виде белого

твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 477,2.

*Стадия* 4: 5-*Фтор*-7-*((транс*-4-*морфолиноциклогексил) амино)*-2-*(((тетрагидро*-2Н-*пиран*-4-*ил)тио)метил)хиназолин*-4(3Н)-*она трифторацетат* и 5-*Фтор*-7-*((цис*-4-*морфолиноциклогексил)амино)*-2-*(((тетрагидро*-2Н-*пиран*-4-*ил)тио)метил)хиназолин*-4(3Н)-*она трифторацетат*

5-Фтор-7-((4-морфолиноциклогексил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 Prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом ACN в воде с 0,1% ТФУК, при скорости потока 20 мл/мин) с получением указанных в заголовке соединений.

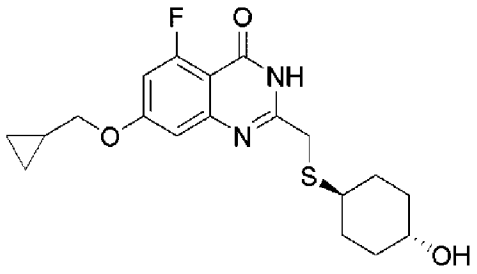
Пример 233. ЖХМС: $[M+H]^+$ 477,2;

$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 6,63-6,58 (м, 2Н), 4,10 (д, J=12,0 Гц, 2Н), 3,93-3,89 (м, 2Н), 3,82-3,73 (м, 2Н), 3,51-3,41 (м, 5Н), 3,35-3,31 (м, 2Н), 3,26-3,20 (м, 3Н), 3,09-3,04 (м, 1Н), 2,28-2,25 (м, 4Н), 1,98-1,93 (м, 2Н), 1,78-1,69 (м, 2Н), 1,63-1,54 (м, 2Н), 1,49-1,37 (м, 2Н).

Пример 234: ЖХМС: $[M+H]^+$ 477,2;

$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 6,63-6,58 (м, 2Н), 4,10 (д, J=13,2 Гц, 2Н), 3,93-3,90 (м, 2Н), 3,83-3,77 (м, 3Н), 3,51-3,41 (м, 4Н), 3,35-3,31 (м, 2Н), 3,27-3,22 (м, 3Н), 3,10-3,03 (м, 1Н), 2,15-2,12 (м, 2Н), 2,05-2,02 (м, 2Н), 1,97-1,94 (м, 2Н), 1,88-1,77 (м, 4Н), 1,63-1,53 (м, 2Н).

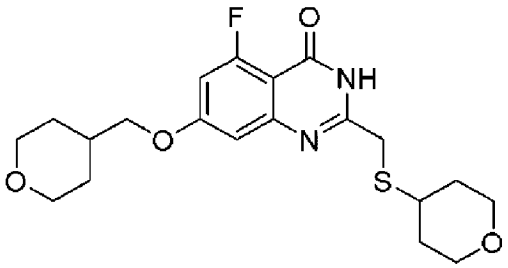
**Пример 235: 7-(Циклопропилметокси)-5-фтор-2-(((*транс*-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он**




К раствору пром.соед.-A49 (300 мг, 1,06 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл) в атмосфере $N_2$ добавляли пром.соед.-B11 (168 мг, 1,27 ммоль, 1,2 экв.) и 2М NaOH (2 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колонкой с обращенной фазой C18 (Biotage, 40% ACN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 379,1;

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,1 (с, 1Н), 6,89-6,86 (м, 2Н), 4,52 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 3,96 (д, J=7,2 Гц, 2Н), 3,57 (с, 2Н), 3,40-3,38 (м, 1Н), 2,74-2,67 (м, 1Н), 1,97-1,94 (м, 2Н), 1,82-1,80 (м, 2Н), 1,28-1,11 (м, 5Н), 0,60-0,58 (м, 2Н), 0,37-0,33 (м, 2Н).

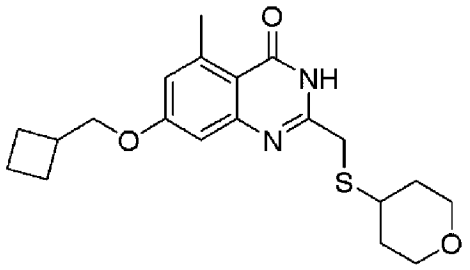
**Пример 236: 5-Фтор-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**



Получали из пром.соед.-A50 и пром.соед.-B1 в соответствии со способом, описанным для примера 202. ЖХМС: $[M+H]^+$ 409,1;

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,2 (с, 1H), 6,95-6,84 (м, 2H), 3,99 (д, J=6,4 Гц, 2H), 3,92-3,77 (м, 4H), 3,61 (с, 2H), 3,38-3,32 (м, 2H), 3,31-3,27 (м, 2H), 3,10-3,00 (м, 1H), 2,08-1,97 (м, 1H), 1,93-1,84 (м, 2H), 1,72-1,63 (м, 2H), 1,51-1,27 (м, 4H).

**Пример 237: 7-(Циклобутилметокси)-5-метил-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**



Получали из пром.соед.-A51 и пром.соед.-B1 в соответствии со способом, описанным для примера 202. ЖХМС: $[M+H]^+$ 375,1;

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,9 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 4,05 (д, J=6,4 Гц, 2H), 3,83-3,80 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,35-3,32 (м, 2H), 3,08-3,01 (м, 1H), 2,77-2,70 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,11-2,04 (м, 2H), 1,95-1,79 (м, 6H), 1,49-1,40 (м, 2H).

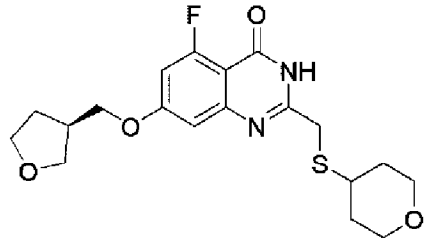
**Пример 238: 5-Фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-7-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-он**

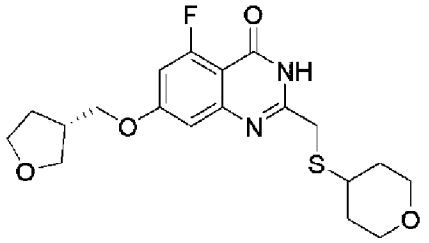
Получали из пром.соед.-A52 и пром.соед.-B1 в соответствии со способом, описанным для примера 202. ЖХМС: $[M+H]^+$ 395,0;

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,2 (с, 1H), 6,94-6,84 (м, 2H), 4,10-4,00 (м, 2H), 3,84-3,72 (м, 4H), 3,69-3,62 (м, 1H), 3,60 (с, 2H), 3,55-3,48 (м, 1H), 3,37-3,34 (м, 1H), 3,30-3,27 (м, 1H), 3,08-2,99 (м, 1H), 2,70-2,63 (м, 1H), 2,07-1,96 (м, 1H), 1,92-1,83 (м, 2H), 1,70-

1,62 (м, 1H), 1,48-1,37 (м, 2H).

**Пример 239: (R)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-7-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-он** и **(S)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-7-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-он**





Пример 238 дополнительно очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (колонка Chiralpak IE-3, 3 мкм, 0,46 × 5 см, элюирование градиентом гексан:ДХМ (0,1% ДЭА):MeOH 50:50 при скорости потока 1,0 мл/мин) с получением указанных в заголовке соединений со временем удерживания 2,09 минуты (239a) и 3,35 минуты (239b).

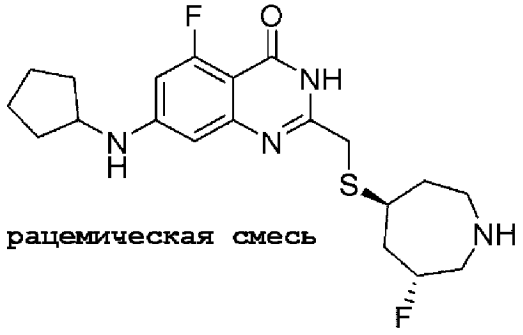
Пример 239a: ЖХМС: $[M+H]^+$ 395,2;

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,2 (с, 1H), 6,91-6,87 (м, 2H), 4,11-4,01 (м, 2H), 3,84-3,75 (м, 4H), 3,69-3,63 (м, 1H), 3,62 (с, 2H), 3,56-3,52 (м, 1H), 3,34-3,33 (м, 1H), 3,30-3,27 (м, 1H), 3,06-2,99 (м, 1H), 2,68-2,63 (м, 1H), 2,04-1,96 (м, 1H), 1,91-1,88 (м, 2H), 1,70-1,65 (м, 1H), 1,49-1,40 (м, 2H).

Пример 239b: ЖХМС: $[M+H]^+$ 395,2;

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,2 (с, 1H), 6,88-6,82 (м, 2H), 4,10-4,02 (м, 2H), 3,84-3,75 (м, 4H), 3,69-3,63 (м, 1H), 3,62 (с, 2H), 3,56-3,52 (м, 1H), 3,34-3,33 (м, 1H), 3,30-3,27 (м, 1H), 3,09-3,03 (м, 1H), 2,68-2,63 (м, 1H), 2,04-1,96 (м, 1H), 1,91-1,88 (м, 2H), 1,70-1,65 (м, 1H), 1,49-1,42 (м, 2H).

**Пример 240: 7-(Циклопентиламино)-5-фтор-2-(((*транс*-6-фторазепан-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**




*Стадия* 1: *трет-Бутил 3-фтор-5-гидроксиазепан-1-карбоксилат*

Получали из 1,3-дихлорпропан-2-она в соответствии с методикой, описанной в US2015197493.

*Стадия* 2: *трет-Бутил 3-фтор-5-((метилсульфонил)окси)азепан-1-карбоксилат*

Получали из *трет*-бутил 3-фтор-5-гидроксиазепан-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-B3, стадия 1. ЖХМС: $[M+H]^+$ 312,1.

*Стадия* 3: *трет-Бутил* 5-(((7-*(циклопентиламино)*-5-*фтор*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)*-3-фторазепан*-1-*карбоксилат*

Получали из пром.соед.-С12 и *трет*-бутил 3-фтор-5-((метилсульфонил)окси)азепан-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для примера 210, стадия 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 509,2.

*Стадия* 4: *трет-Бутил транс*-5-(((7-*(циклопентиламино)*-5-*фтор*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)*-3-фторазепан*-1-*карбоксилат* и *трет-Бутил цис*-5-(((7-*(циклопентиламино)*-5-*фтор*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)*-3-фторазепан*-1-*карбоксилат*

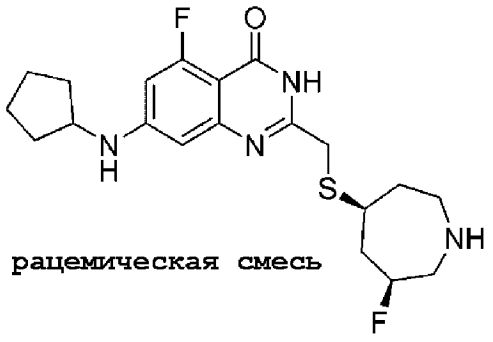
трет-Бутил 5-(((7-(циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)-3-фторазепан-1-карбоксилат дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом MeOH в воде с 0,1% ТФУК, при скорости потока 20 мл/мин) с получением указанных в заголовке *транс*-изомера, ЖХМС: $[M+H]^+$ 509,2, и *цис*-изомера, ЖХМС: $[M+H]^+$ 509,2. (распределение на *цис*- и *транс*- делали произвольно).

*Стадия* 5: 7-*(Циклопентиламино)*-5-*фтор*-2-*(((транс*-6-*фторазепан*-4-*ил)тио)метил)хиназолин*-4(3H)-*он*

Получали из *трет*-бутил *транс*-5-(((7-(циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)-3-фторазепан-1-карбоксилата в соответствии со способом, описанным для примера 48, стадия 2. Сырой продукт распределяли между насыщенным водным раствором $Na_2CO_3$ (10 мл) и EtOAc (30 мл). Слои разделяли и органический слой сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH, 10:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС: $[M+H]^+$ 409,1;

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,7 (с, 1H), 6,85 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,42 (д, J=13,6 Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 4,96 (д, J=43,6 Гц, 1H), 3,78-3,75 (м, 1H), 3,57 (с, 2H), 3,17-2,85 (м, 4H), 2,40-2,30 (м, 1H), 2,17-2,08 (м, 2H), 2,00-1,87 (м, 3H), 1,76-1,68 (м, 3H), 1,58-1,54 (м, 2H), 1,47-1,42 (м, 2H).

**Пример 241: 7-(Циклопентиламино)-5-фтор-2-(((*цис*-6-фторазепан-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**



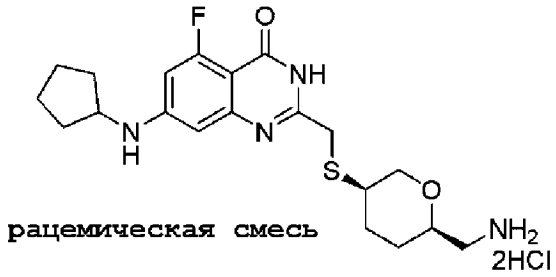

рацемическая смесь

Получали из *трет*-бутил *цис*-5-(((7-(циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)-3-фторазепан-1-карбоксилата в соответствии со

способом, описанным для примера 48, стадия 2. Сырой продукт распределяли между насыщенным водным раствором $Na_2CO_3$ (10 мл) и EtOAc (30 мл). Слои разделяли, и органический слой сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH, 10:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС: $[M+H]^+$ 409,1;

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,7 (с, 1Н), 6,86 (д, J=6,0 Гц, 1Н), 6,42 (д, J=14,0 Гц, 1Н), 6,36 (с, 1Н), 4,96 (д, J=48,0 Гц, 1Н), 3,78-3,75 (м, 1Н), 3,56 (с, 2Н), 3,11-3,01 (м, 4Н), 2,76-2,70 (м, 1Н), 2,43-2,34 (м, 1Н), 2,05-1,93 (м, 4Н), 1,73-1,62 (м, 3Н), 1,58-1,54 (м, 2Н), 1,47-1,42 (м, 2Н).

**Пример 242: 2-((((*цис*)-6-(Аминометил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)тио)метил)-7-(циклопентиламино)-5-фторхиназолин-4(3Н)-она бисгидрохлорид**




рацемическая смесь

*Стадия* 1: (3,4-*Дигидро*-2Н-*пиран*-2-*ил*)*метанол*

Получали из 3,4-дигидро-2Н-пиран-2-карбальдегида согласно литературным данным Bioorg. Med. Chem. **2006**, 14, 3953.

*Стадия* 2. (3,4-*Дигидро*-2Н-*пиран*-2-*ил*)*метил метансульфонат*

Получали из (3,4-дигидро-2Н-пиран-2-ил)метанола в соответствии со способом, описанным для пром.соед. В3, стадия 1.

$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,36 (д, J=6,0 Гц, 1Н), 4,80-4,72 (м, 1Н), 4,32-4,29 (м, 2Н), 4,14-4,06 (м, 1Н), 3,07 (с, 3Н), 2,18-2,08 (м, 1Н), 2,08-2,03 (м, 1Н), 1,91-1,84 (м, 1Н), 1,78-1,67 (м, 1Н).

*Стадия* 3: 2-((3,4-*Дигидро*-2Н-*пиран*-2-*ил*)*метил*)*изоиндолин*-1,3-*дион*

К смеси 3,4-дигидро-2Н-пиран-2-илметил метансульфоната (500 мг, 2,6 ммоль, 1,0 экв.) в ДМСО (3 мл) добавляли фталимид калия (578 мг, 3,12 ммоль, 1,2 экв.), и смесь нагревали при 90°С в течение 16 ч. После охлаждения до КТ смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc, от 1:0 до 10:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 244,0.

*Стадия* 4: (3,4-*Дигидро*-2Н-*пиран*-2-*ил*)*метанамин*

К смеси 2-(3,4-дигидро-2Н-пиран-2-илметил)изоиндолин-1,3-диона (500 мг, 2,06 ммоль) в метаноле (5 мл) при 0°С добавляли гидразин гидрат (0,25 мл, 4,11 ммоль, 2,0 экв.), и смесь нагревали при 50°С в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток растирали с ДХМ (20 мл) и фильтровали. Фильтрат

концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, 99%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое непосредственно использовали на последующей стадии.

*Стадия* 5: *трет-Бутил* ((3,4-*дигидро*-2H-*пиран*-2-*ил*)*метил*)*карбамат*

К раствору (3,4-дигидро-2H-пиран-2-ил)метанамина (230 мг, 2,03 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (4 мл) при КТ добавляли $Et_3N$ (0,34 мл, 2,44 ммоль, 2,2 экв.) с последующим добавлением ди-*трет*-бутил дикарбоната (532 мг, 2,44 ммоль, 2,2 экв.), и смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Смесь разбавляли с помощью ДХМ (10 мл) и промывали водой (5 мл). Органический слой сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, от 1:0 до 10:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 46%) в виде бесцветного масла.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,34 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,89 (уш.с, 1H), 4,73-4,65 (м, 1H), 3,91-3,81 (м, 1H), 3,47-3,38 (м, 1H), 3,25-3,11 (м, 1H), 2,16-2,03 (м, 1H), 2,01-1,92 (м, 1H), 1,87-1,77 (м, 1H), 1,68-1,59 (м, 1H), 1,45 (с, 9H).

*Стадия* 6: *трет-Бутил* ((5-*гидрокситетрагидро*-2H-*пиран*-2-*ил*)*метил*)*карбамат*

К раствору *трет*-бутил ((3,4-дигидро-2H-пиран-2-ил)метил)карбамата (800 мг, 3,75 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (3 мл) при 0°C добавляли 1M раствор $BH_3$/ТГФ (18,8 мл, 18,8 ммоль, 5,0 экв.) по каплям, и смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 16 ч. Затем по каплям добавляли 3M NaOH (6 мл) и $H_2O_2$ (30% водный раствор, 8 мл), и смесь нагревали при 55°C в течение 1 ч. После охлаждения до 0°C реакцию гасили водой (15 мл), и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 80%) в виде бесцветного масла, которое непосредственно использовали на последующей стадии без дополнительной очистки.

*Стадия* 7: *транс*-6-(((*трет-Бутоксикарбонил*)*амино*)*метил*)*тетрагидро*-2H-*пиран*-3-*ил метансульфонат и цис*-6-(((*трет-Бутоксикарбонил*)*амино*)*метил*)*тетрагидро*-2H-*пиран*-3-*ил метансульфонат*

К раствору *трет*-бутил((5-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)карбамата (700 мг, 3,03 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли $Et_3N$ (0,63 мл, 4,54 ммоль, 1,5 экв.) с последующим добавлением метансульфонилхлорида (0,28 мл, 3,63 ммоль, 1,2 экв.), и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, от 5:1 до 1:1, об./об.) с получением указанных в заголовке *транс*-изомера (150 мг, 16%) и *цис*-изомера (200 мг, 21%) в виде белых твердых веществ.

*Транс*-изомер: $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,86 (уш.с, 1H), 4,66-4,59 (м, 1H), 4,18-4,05 (м, 1H), 3,40-3,30 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 3,02-2,93 (м, 1H), 2,32-2,08 (м, 1H), 1,84-1,66 (м,

2H), 1,48-1,38 (м, 10H), 1,31-1,15 (м, 1H).

*Цис*-изомер: $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,77 (уш.с, 1H), 4,20-4,07 (м, 1H), 3,65-3,60 (м, 1H), 3,48-3,32 (м, 2H), 3,07 (с, 3H), 3,06-2,98 (м, 1H), 2,25-2,18 (м, 1H), 1,89-1,63 (м, 4H), 1,44 (с, 9H).

*Стадия* 8: *трет-Бутил ((цис*-5-(((7-*(циклопентиламино)*-5-*фтор*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)тетрагидро*-2H-*пиран*-2-*ил)метил)карбамат*

Получали из пром.соед.-C12 и *транс*-6-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил метансульфоната в соответствии со способом, описанным для примера 210, стадия 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 507,1.

*Стадия* 9: 2-*((((цис)*-6-(*Аминометил)тетрагидро*-2H-*пиран*-3-*ил)тио)метил)*-7-*(циклопентиламино)*-5-*фторхиназолин*-4(3H)-*она бисгидрохлорид*

Получали из *трет*-бутил ((*цис*-5-(((7-(циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)карбамата в соответствии со способом, описанным для примера 48, стадия 2. ЖХМС: $[M+H]^+$ 407,1;

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,0 (уш.с, 1H), 7,89 (уш.с, 4H), 7,09 (уш.с, 1H), 6,54-6,38 (м, 2H), 3,87-3,84 (м, 1H), 3,80-3,71 (м, 3H), 3,22 (с, 1H), 2,91 (м, 2H), 2,76 (м, 2H), 1,97-1,85 (м, 3H), 1,73-1,35 (м, 9H).

**Пример 243: 2-(((*транс*-4-(Аминометил)-4-фторциклогексил)тио)метил)-7-(циклопентиламино)-5-фторхиназолин-4(3H)-она трифторацетат**

рацемическая смесь

*Стадия* 1: (((4-*Метиленциклогексил)окси)метил)бензол*

К смеси метил(трифенил)фосфония бромида (10,5 г, 29,4 ммоль, 1,5 экв.) в безводном ТГФ (70 мл) при -10°C в атмосфере $N_2$ добавляли н-BuLi (2,5M раствор в гексанах, 11,0 мл, 27,4 ммоль, 1,4 экв.), и смесь перемешивали при -10°C в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли раствор 4-бензилоксициклогексанона (4,0 г, 19,6 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл), и смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию гасили водой (100 мл), и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (50 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc, от 1:0 до 20:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (3,4 г, 86%) в виде бесцветного масла.

$^1$H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 7,29-7,17 (м, 5H), 4,56 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,49-3,45 (м, 1H), 2,33-2,27 (м, 2H), 2,00-1,94 (м, 2H), 1,85-1,82 (м, 2H), 1,58-1,49 (м, 2H).

*Стадия* 2: ((((4-*(Бромметил)*-4-*фторциклогексил)окси)метил)бензол*

К раствору (((4-метиленциклогексил)окси)метил)бензола (2,4 г, 11,9 ммоль, 1,0

экв.) в ДХМ (24 мл) при 0°C добавляли триэтиламина тригидрофторид (2,9 мл, 17,8 ммоль, 1,5 экв.) и NBS (2,32 г, 13,1 ммоль, 1,1 экв.), и смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 5 ч. Смесь разбавляли с помощью ДХМ (80 мл) и промывали 0,5М HCl (20 мл) и рассолом (20 мл). Органический слой сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,55 г, 99%) в виде светло-желтого масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

*Стадия* 3: *((((цис*-4-(*Азидометил*)-4-*фторциклогексил)окси)метил)бензол и (((транс*-4-(*Азидометил*)-4-*фторциклогексил)окси)метил)бензол*

К раствору (((4-(бромметил)-4-фторциклогексил)окси)метил)бензола (3,55 г, 11,8 ммоль, 1,0 экв.) в ДМСО (20 мл) добавляли KI (2,94 г, 17,7 ммоль, 1,5 экв.) и $NaN_3$ (1,15 г, 17,7 ммоль, 1,5 экв.), и смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч. Смесь выливали в ледяную воду (20 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, от 1:0 до 10:1, об./об.) с получением указанных а заголовке *транс*-изомера (1,5 г, 48%) и *цис*-изомера (700 мг, 23%) в виде светло-желтых твердых веществ (распределение на *цис*- и *транс*- делали произвольно).

*Цис*-изомер $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,35-7,33 (м, 5H), 4,62-4,54 (м, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,33-3,28 (м, 2H), 2,20-1,76 (м, 8H).

*Транс*-изомер $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,35-7,34 (м, 5H), 4,58 (с, 2H), 3,41-3,27 (м, 3H), 2,10-2,07 (м, 2H), 2,06-2,05 (м, 2H), 2,04-2,02 (м, 2H), 1,78-1,48 (м, 2H).

*Стадия* 4: *цис*-4-(*Аминометил*)-4-*фторциклогексан*-1-*ол*

Смесь ((((*цис*-4-(азидометил)-4-фторциклогексил)окси)метил)бензола (1 г, 3,8 ммоль, 1,0 экв.) и 10% $Pd(OH)_2$/C (200 мг) в метаноле (10 мл) нагревали при 50°C в атмосфере $H_2$ (100 атм) в течение 24 ч. После охлаждения до КТ смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (500 г, 90%) в виде светло-желтого масла, которое непосредственно использовали на последующей стадии без дополнительной очистки.

*Стадия* 5: *трет-Бутил (((транс)*-1-*фтор*-4-*гидроксициклогексил)метил)карбамат*

Получали из *цис*-4-(аминометил)-4-фторциклогексан-1-ола в соответствии со способом, описанным для примера 242, стадия 5, и непосредственно использовали на следующей стадии.

*Стадия* 6: *цис*-4-*(((трет-Бутоксикарбонил)амино)метил)*-4-*фторциклогексил метансульфонат*

Получали из *трет*-бутил (((*транс*)-1-фтор-4-гидроксициклогексил)метил)карбамата в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-B3, стадия 1. ЖХМС: $[M+H]^+$ 326,1.

*Стадия* 7: *трет-Бутил (((цис)*-4-(((7-*(циклопентиламино)*-5-*фтор*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)*-1-*фторциклогексил)метил)карбамат*

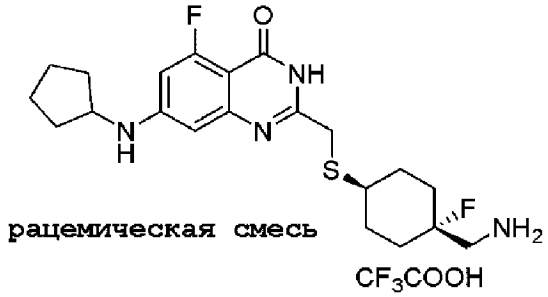
Получали из пром.соед.-C12 и *цис*-4-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)-4-фторциклогексил метансульфоната в соответствии со способом, описанным для примера 210, стадия 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 523,1.

*Стадия* 8. 2-*((((транс*-4-(*Аминометил*)-4-*фторциклогексил)тио)метил)*-7-*(циклопентиламино)*-5-*фторхиназолин*-4(3H)-*она трифторацетат*

Получали из *трет*-бутил (((*цис*)-4-(((7-(циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)-1-фторциклогексил)метил)карбамата в соответствии со способом, описанным для примера 48, стадия 2. Очистка препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом MeOH в воде с 0,1% ТФУК, при скорости потока 20 мл/мин) давала указанное в заголовке соединение. ЖХМС: $[M+H]^+$ 423,1;

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,7 (уш.с, 1H), 7,96 (уш.с, 3H), 6,86 (уш.с, 1H), 6,42 (дд, J=13,8, 2,2 Гц, 1H), 6,35 (д, J=2,1 Гц, 1H), 3,79 (м, 1H), 3,53 (с, 2H), 3,24-3,05 (м, 3H), 2,01-1,87 (м, 4H), 1,86-1,54 (м, 9H), 1,49-1,43 (м, 3H).

**Пример 244: 2-(((*цис*-4-(Аминометил)-4-фторциклогексил)тио)метил)-7-(циклопентиламино)-5-фторхиназолин-4(3H)-она трифторацетат**




*Стадия* 1: *транс*-4-(*Аминометил*)-4-*фторциклогексан*-1-*ол*

Получали из (((*транс*-4-(азидометил)-4-фторциклогексил)окси)метил)бензола в соответствии со способом, описанным для примера 243, стадия 4, и непосредственно использовали на следующей стадии.

*Стадия* 2: *трет-Бутил ((цис*-1-*фтор*-4-*гидроксициклогексил)метил)карбамат*

Получали из *транс*-4-(аминометил)-4-фторциклогексан-1-ола в соответствии со способом, описанным для примера 242, стадия 5.

$^1$H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 4,81 (уш.с, 1H), 4,05-3,98 (м, 1H), 3,36-3,29 (м, 2H), 1,87-1,78 (м, 2H), 1,78-1,58 (м, 2H), 1,55-1,49 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

*Стадия* 3: *транс*-4-*(((трет-Бутоксикарбонил)амино)метил)*-4-*фторциклогексил метансульфонат*

Получали из *трет*-бутил ((*цис*-1-фтор-4-гидроксициклогексил)метил)карбамата в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-B3, стадия 1. ЖХМС: $[M+H]^+$ 326,1.

*Стадия* 4: *трет-Бутил (((транс)*-4-(((7-*(циклопентиламино)*-5-*фтор*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)*-1-*фторциклогексил)метил)карбамат*

Получали из пром.соед.-C12 и *транс*-4-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)-4-фторциклогексил метансульфоната в соответствии со способом, описанным для примера

210, стадия 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 523,1.

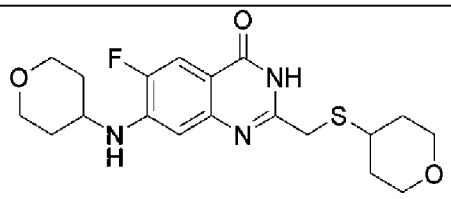
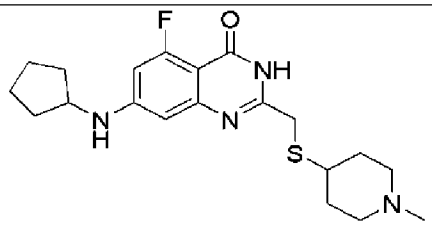
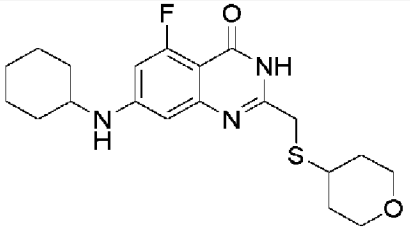
*Стадия 5: 2-(((цис-4-(Аминометил)-4-фторциклогексил)тио)метил)-7-(циклопентиламино)-5-фторхиназолин-4(3H)-она трифторацетат*

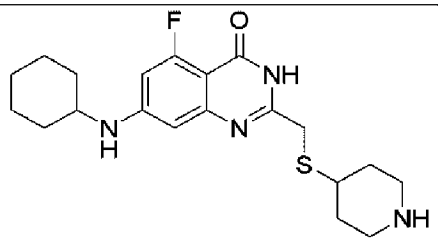
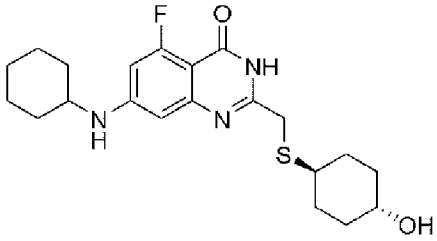
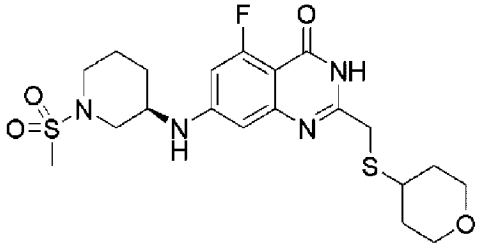
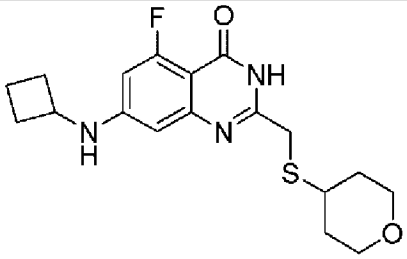
Получали из *трет*-бутил (((*транс*)-4-(((7-(циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)-1-фторциклогексил)метил)карбамат в соответствии со способом, описанным для примера 48, стадия 2. Очистка препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом MeOH в воде с 0,1% ТФУК, при скорости потока 20 мл/мин) давала указанное в заголовке соединение. ЖХМС: $[M+H]^+$ 423,1;

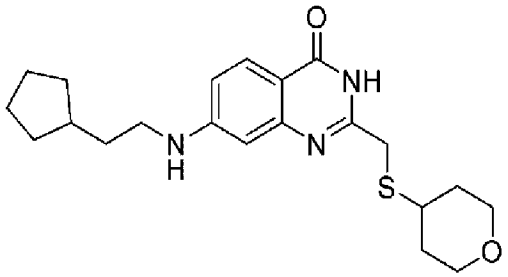
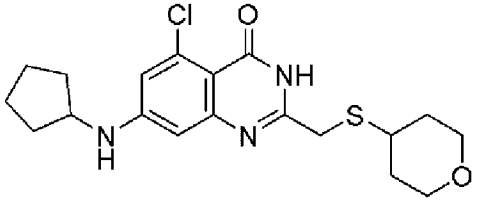
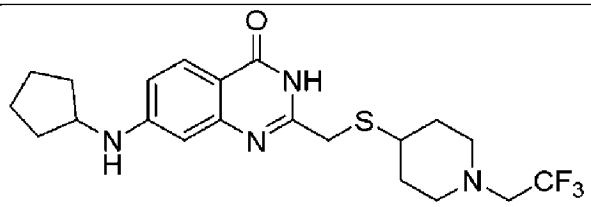
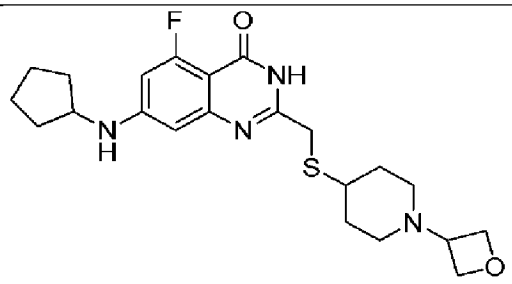
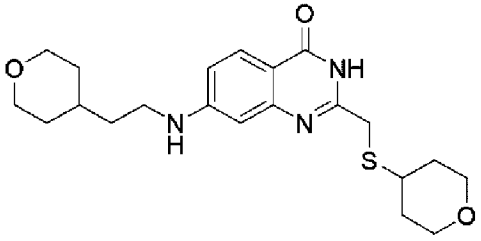
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,6 (уш.с, 1H), 7,99 (уш.с, 3H), 6,86 (уш.с, 1H), 6,42 (дд, J=13,8, 2,1 Гц, 1H), 6,35 (д, J=2,1 Гц, 1H), 3,82-3,74 (м, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,10-3,00 (м, 2H), 2,77 (м, 1H), 2,05-1,82 (м, 6H), 1,75-1,36 (м, 10H).

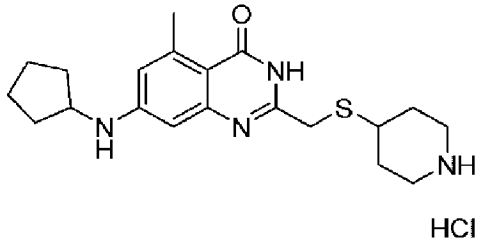
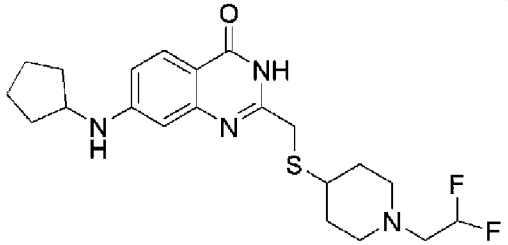
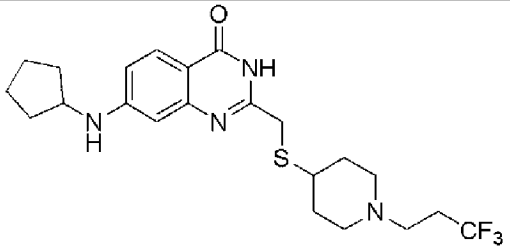
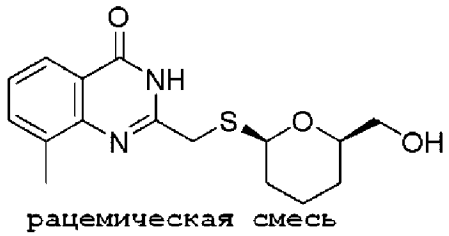
Другие примеры соединений по изобретению, полученные способами, описанными в настоящем документе, предоставлены в таблице 10.

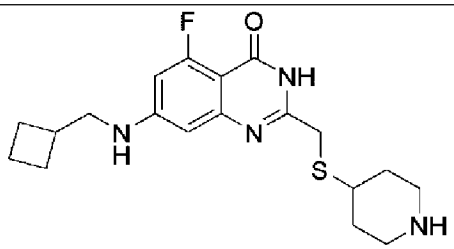
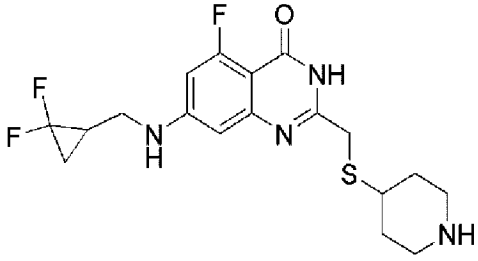
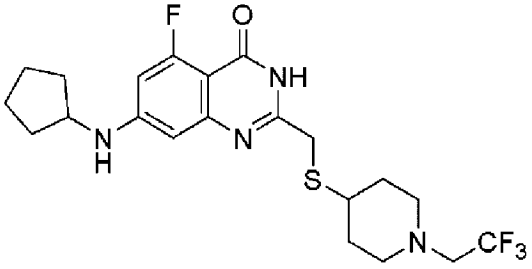
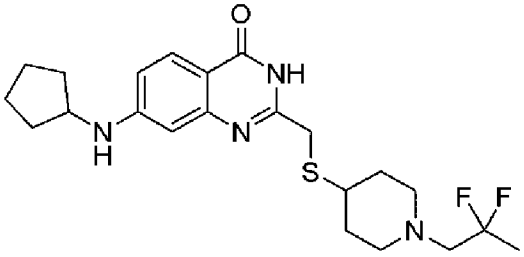
Таблица 10

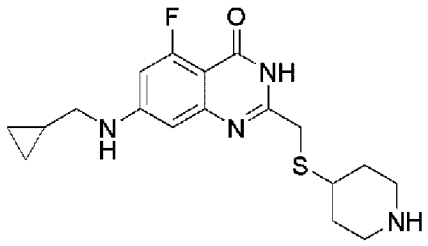
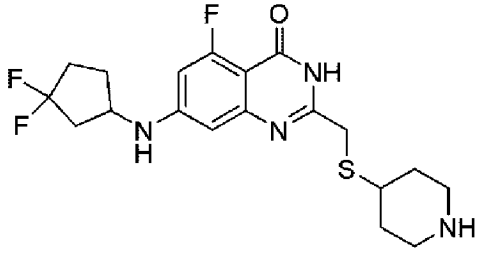
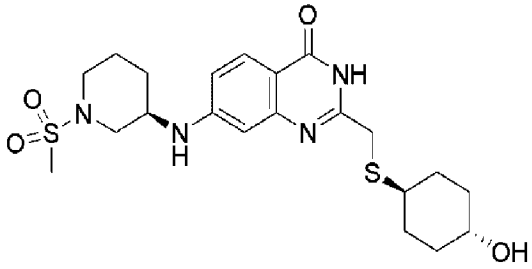
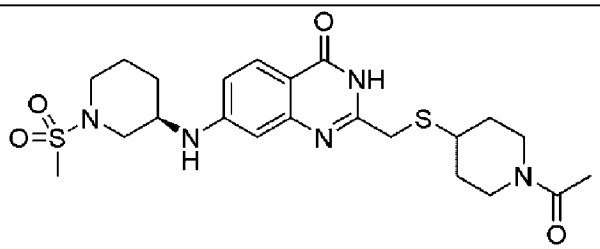
| Пример | Структура/название | МС $[M+H]^+$ |
|---|---|---|
| **Пример 245** |  <br>6-Фтор-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 394,2 |
| **Пример 246** |  <br>7-(Циклопентиламино)-5-фтор-2-(((1-метилпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 391,2 |
| **Пример 247** |  <br>7-(Циклогексиламино)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H- | 392,2 |

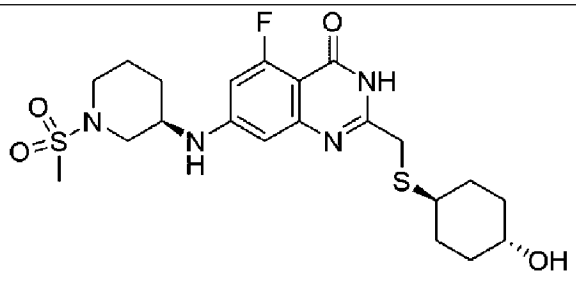
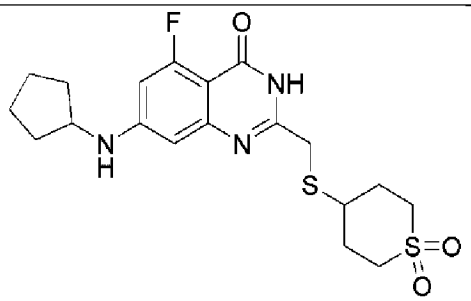
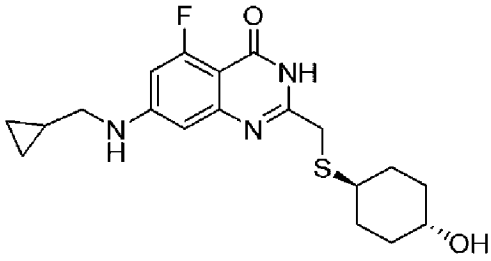
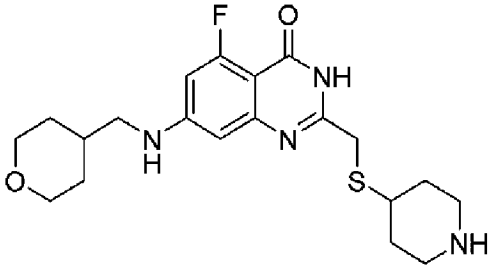
| | | |
|---|---|---|
| | пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | |
| **Пример 248** |  <br>7-(Циклогексиламино)-5-фтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 391,1 |
| **Пример 249** |  <br>7-(Циклогексиламино)-5-фтор-2-((((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 406,1 |
| **Пример 250** |  <br>(R)-5-Фтор-7-((1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 471,2 |
| **Пример 251** |  <br>7-(Циклобутиламино)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 364,1 |

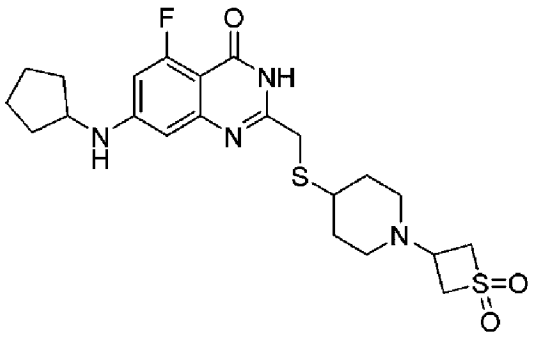
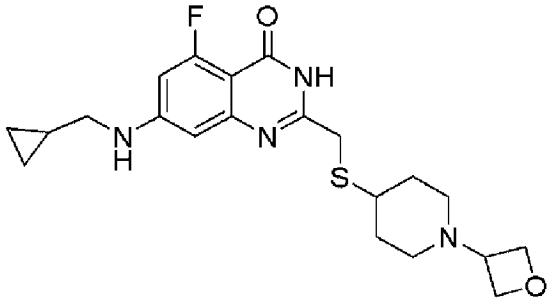
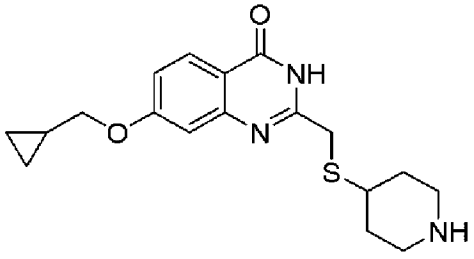
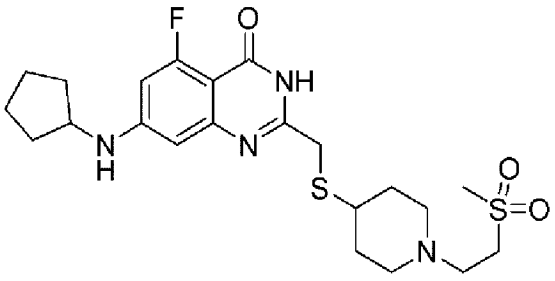
| | | |
|---|---|---|
| **Пример 252** |  <br>7-((2-Циклопентилэтил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 388,2 |
| **Пример 253** |  <br>5-Хлор-7-(циклопентиламино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 394,1 |
| **Пример 254** |  <br>7-(Циклопентиламино)-2-(((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 441,2 |
| **Пример 255** |  <br>7-(Циклопентиламино)-5-фтор-2-(((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 433,2 |
| **Пример 256** |  <br>7-((2-(Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4- | 404,1 |

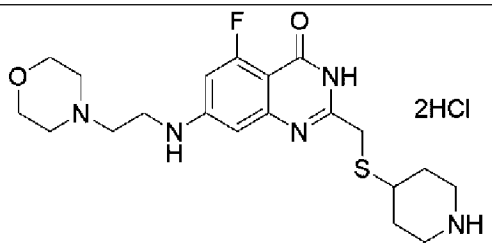
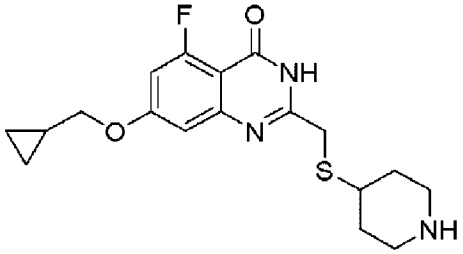
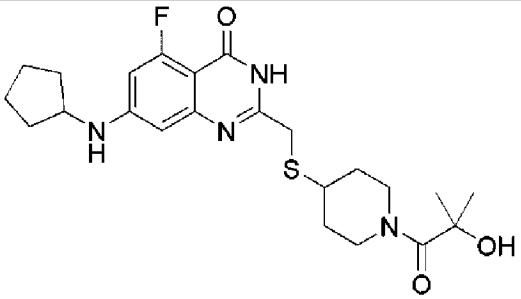
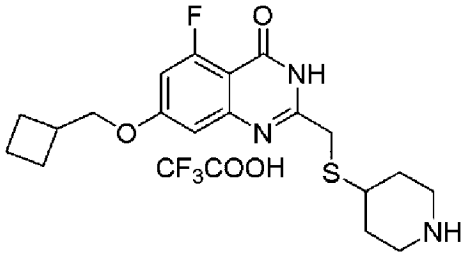
| | | |
|---|---|---|
| | ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | |
| **Пример 257** |  <br>HCl<br>7-(Циклопентиламино)-5-метил-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она гидрохлорид | 373,2 |
| **Пример 258** |  <br>7-(Циклопентиламино)-2-(((1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 423,1 |
| **Пример 259** |  <br>7-(Циклопентиламино)-2-(((1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 455,2 |
| **Пример 260** |  <br>рацемическая смесь<br>2-(((*цис*-6-(Гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-он | 321,1 |

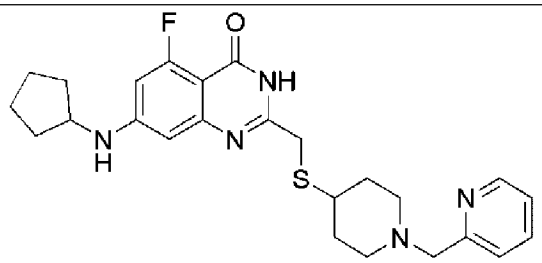
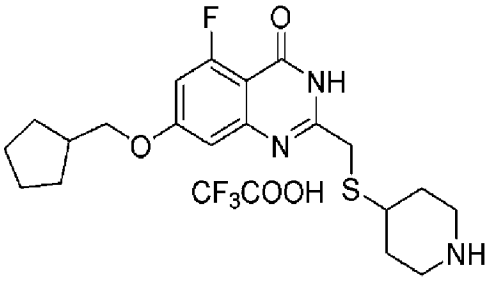
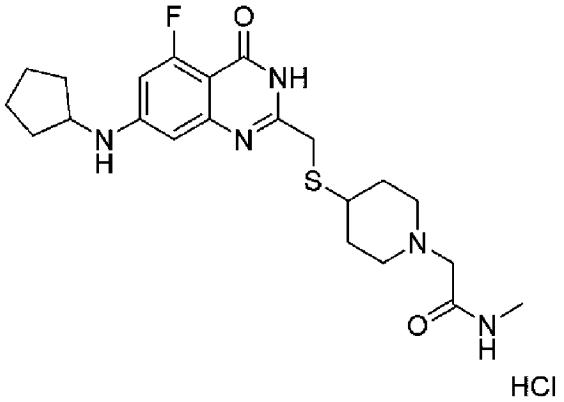
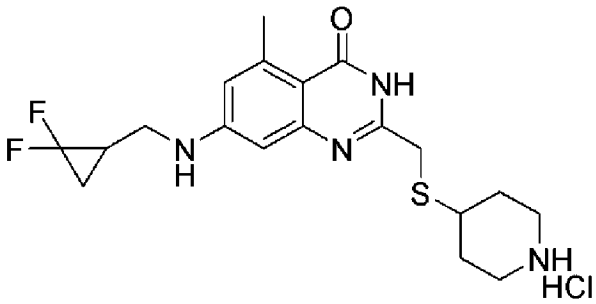
| | | |
|---|---|---|
| **Пример 261** |  <br>7-((Циклобутилметил)амино)-5-фтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 377,2 |
| **Пример 262** |  <br>7-(((2,2-Дифторциклопропил)метил)амино)-5-фтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 399,1 |
| **Пример 263** |  <br>7-(Циклопентиламино)-5-фтор-2-(((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 459,2 |
| **Пример 264** |  <br>7-(Циклопентиламино)-2-(((1-(2,2-дифторпропил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 437,2 |

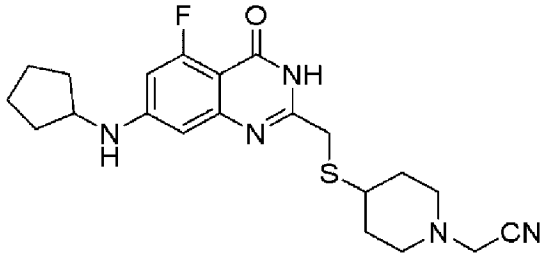
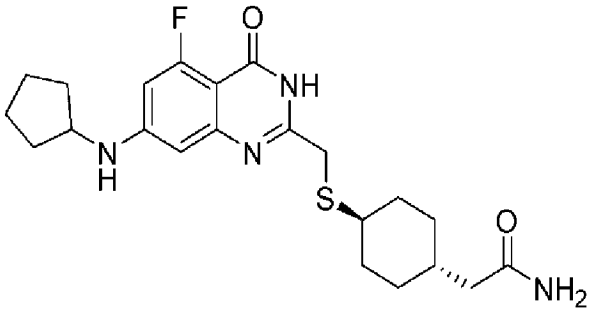
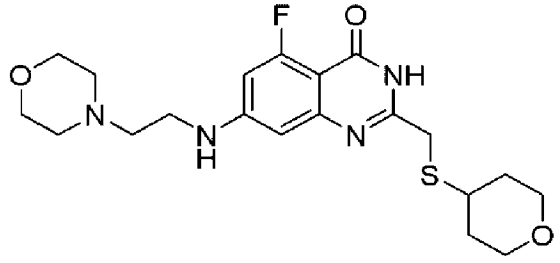
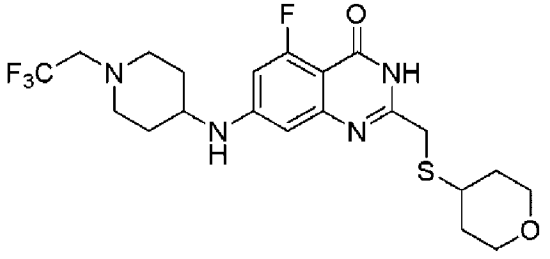
| | | |
|---|---|---|
| **Пример 265** |  <br>7-((Циклопропилметил)амино)-5-фтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 363,1 |
| **Пример 266** |  <br>7-((3,3-Дифторциклопентил)амино)-5-фтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 413,1 |
| **Пример 267** |  <br>2-(((*транс*-4-Гидроксициклогексил)тио)метил)-7-(((R)-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)амино)хиназолин-4(3H)-он | 467,1 |
| **Пример 268** |  <br>(R)-2-(((1-Ацетилпиперидин-4-ил)тио)метил)-7-((1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)амино)хиназолин-4(3H)-он | 494,1 |

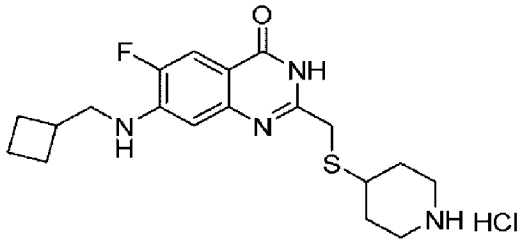
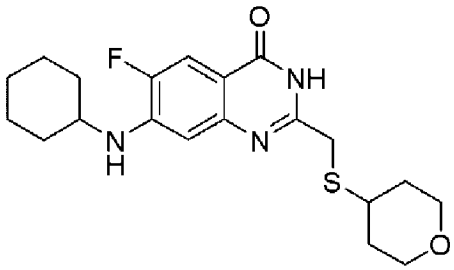
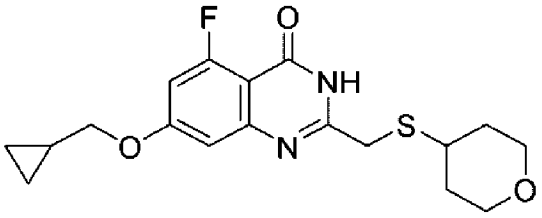
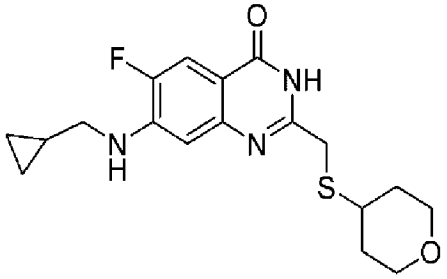
| | | |
|---|---|---|
| **Пример 269** |  <br>5-Фтор-2-(((*транс*-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-(((R)-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)амино)хиназолин-4(3H)-он | 485,1 |
| **Пример 270** |  <br>7-(Циклопентиламино)-2-(((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)тио)метил)-5-фторхиназолин-4(3H)-он | 426,0 |
| **Пример 271** |  <br>7-((Циклопропилметил)амино)-5-фтор-2-(((*транс*-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 378,1 |
| **Пример 272** |  <br>5-Фтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)-7-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)хиназолин-4(3H)-он | 407,1 |

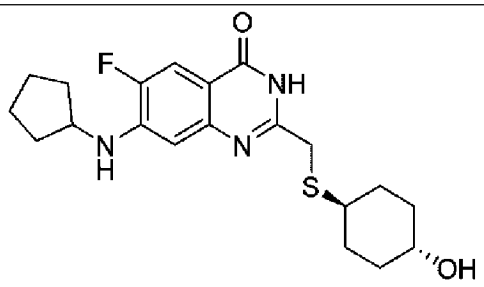
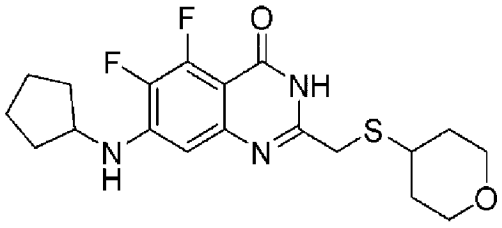
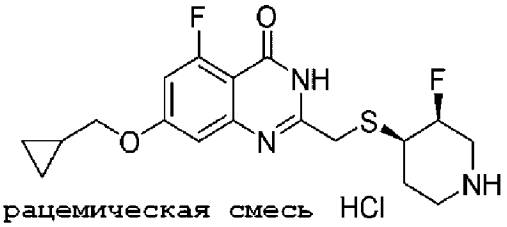
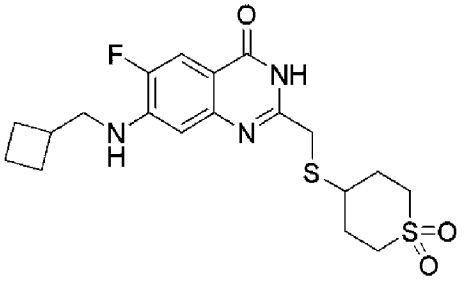
| | | |
|---|---|---|
| **Пример 273** |  <br>7-(Циклопентиламино)-2-(((1-(1,1-диоксидотиетан-3-ил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-5-фторхиназолин-4(3H)-он | 481,1 |
| **Пример 274** |  <br>7-((Циклопропилметил)амино)-5-фтор-2-(((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 419,1 |
| **Пример 275** |  <br>7-(Циклопропилметокси)-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 346,1 |
| **Пример 276** |  <br>7-(Циклопентиламино)-5-фтор-2-(((1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 483,1 |

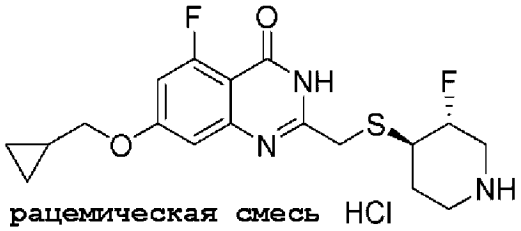
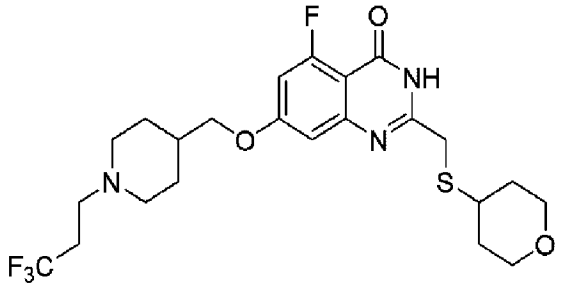
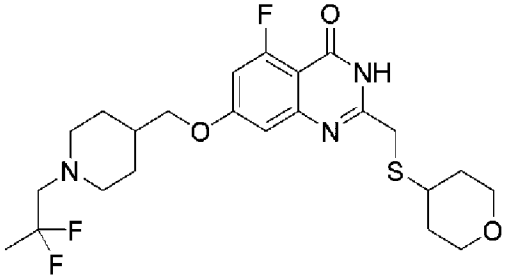
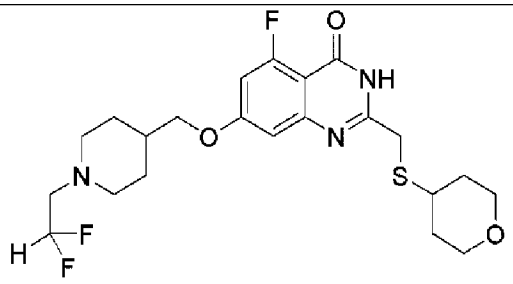
| | | |
|---|---|---|
| **Пример 277** |  <br>5-Фтор-7-((2-морфолиноэтил)амино)-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она дигидрохлорид | 422,1 |
| **Пример 278** |  <br>7-(Циклопропилметокси)-5-фтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 364,0 |
| **Пример 279** |  <br>7-(Циклопентиламино)-5-фтор-2-(((1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 463,1 |
| **Пример 280** |  <br>7-(Циклобутилметокси)-5-фтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она 2,2,2-трифторацетат | 378,1 |

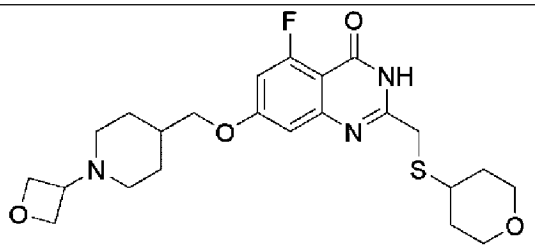
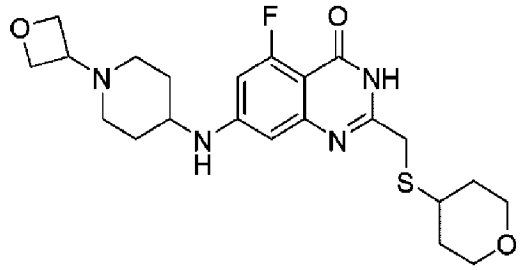
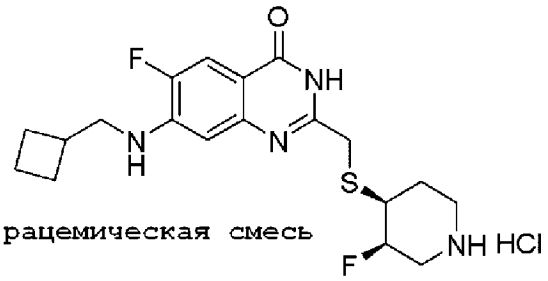
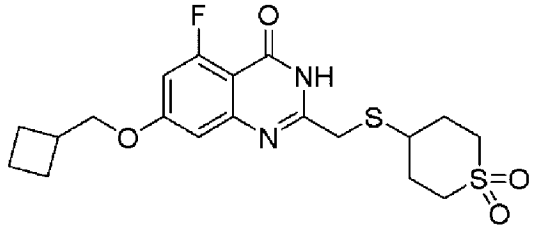
| | | |
|---|---|---|
| **Пример 281** |  <br>7-(Циклопентиламино)-5-фтор-2-(((1-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 468,1 |
| **Пример 282** |  <br>7-(Циклопентилметокси)-5-фтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она 2,2,2-трифторацетат | 392,1 |
| **Пример 283** |  <br>2-(4-(((7-(Циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида гидрохлорид | 448,1 |
| **Пример 284** |  <br>7-(((2,2-Дифторциклопропил)метил)амино)-5- | 395,1 |

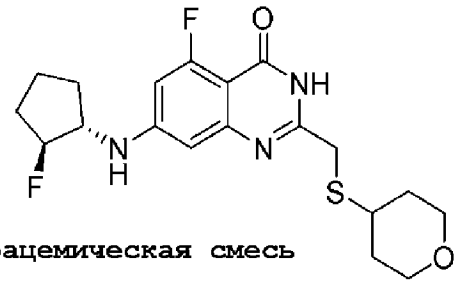
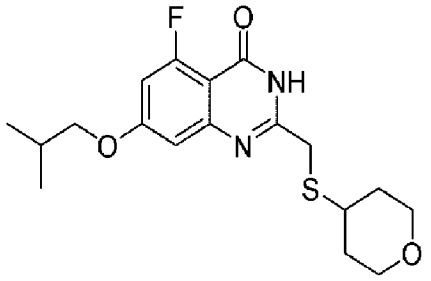
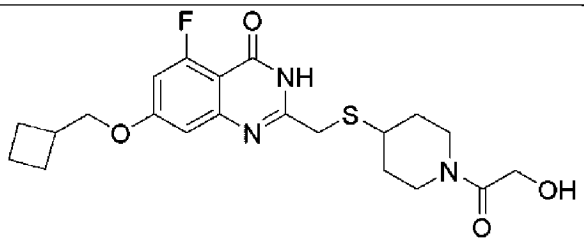
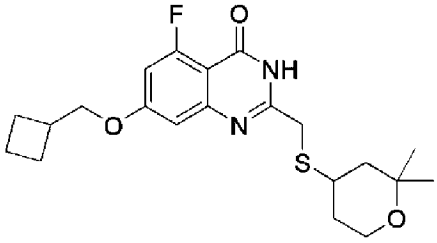
| | | |
|---|---|---|
| | метил-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она гидрохлорид | |
| **Пример 285** |  <br>2-(4-(((7-(Циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-ил)ацетонитрил | 416,1 |
| **Пример 286** |  <br>2-(*транс*-4-(((7-(Циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)ацетамид | 433,1 |
| **Пример 287** |  <br>5-Фтор-7-((2-морфолиноэтил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 423,1 |
| **Пример 288** |  <br>5-Фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-7-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4- | 475,1 |

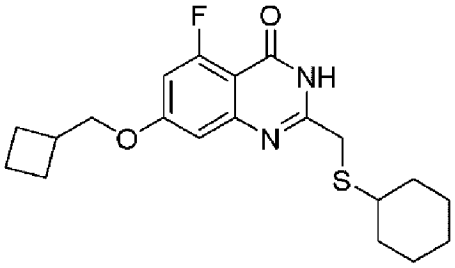
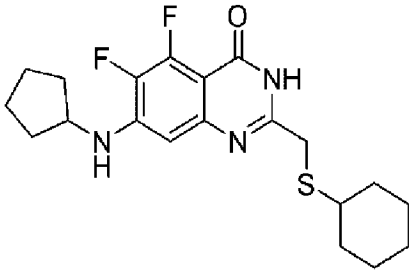
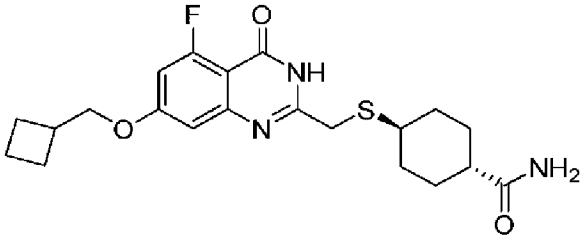
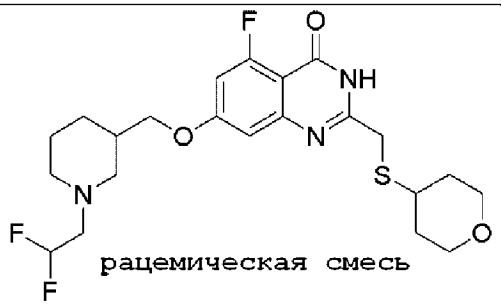
| | | |
|---|---|---|
| | ил)амино)хиназолин-4(3H)-он | |
| **Пример 289** |  <br>7-((Циклобутилметил)амино)-6-фтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она гидрохлорид | 377,1 |
| **Пример 290** |  <br>7-(Циклогексиламино)-6-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 392,1 |
| **Пример 291** |  <br>7-(Циклопропилметокси)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 365,0 |
| **Пример 292** |  <br>7-((Циклопропилметил)амино)-6-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 364,0 |

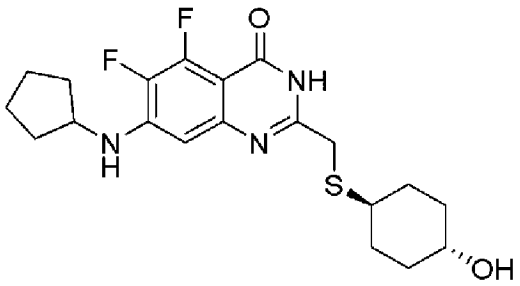
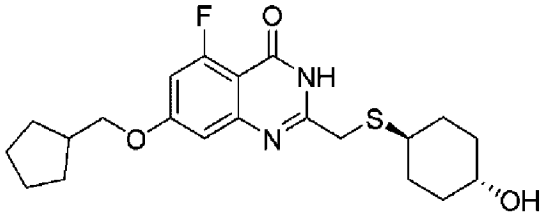
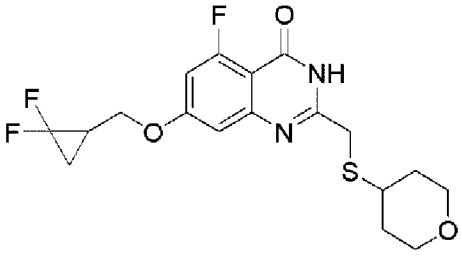
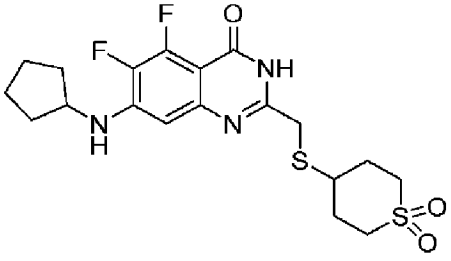
| | | |
|---|---|---|
| **Пример 293** |  <br>7-(Циклопентиламино)-6-фтор-2-(((*транс*-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 392,1 |
| **Пример 294** |  <br>7-(Циклопентиламино)-5,6-дифтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 396,1 |
| **Пример 295** |  <br>рацемическая смесь HCl<br>7-(Циклопропилметокси)-5-фтор-2-(((*цис*-3-фторпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она гидрохлорид | 382,0 |
| **Пример 296** |  <br>7-((Циклобутилметил)амино)-2-(((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)тио)метил)-6-фторхиназолин-4(3H)-он | 426,0 |

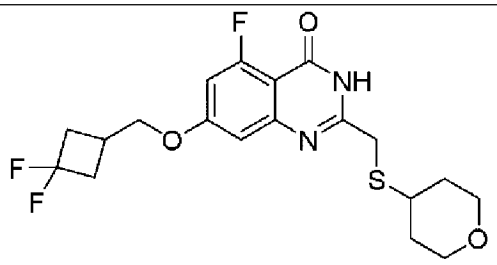
| | | |
|---|---|---|
| **Пример 297** |  <br>7-(Циклопропилметокси)-5-фтор-2-(((*транс*-3-фторпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она гидрохлорид | 382,0 |
| **Пример 298** |  <br>5-Фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-7-((1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-он | 504,1 |
| **Пример 299** |  <br>7-((1-(2,2-Дифторпропил)пиперидин-4-ил)метокси)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 486,1 |
| **Пример 300** |  <br>7-((1-(2,2-Дифторэтил)пиперидин-4-ил)метокси)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 472,1 |

| | | |
|---|---|---|
| **Пример 301** |  <br>5-Фтор-7-((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 464,1 |
| **Пример 302** |  <br>5-Фтор-7-((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 449,1 |
| **Пример 303** |  <br>7-((Циклобутилметил)амино)-6-фтор-2-(((*цис*-3-фторпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она гидрохлорид | 395,1 |
| **Пример 304** |  <br>7-(Циклобутилметокси)-2-(((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)тио)метил)-5-фторхиназолин-4(3H)-он | 427,0 |

| | | |
|---|---|---|
| **Пример 305** |  рацемическая смесь<br>5-Фтор-7-((*транс*-2-фторциклопентил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 396,1 |
| **Пример 306** |  <br>5-Фтор-7-изобутокси-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 367,1 |
| **Пример 307** |  <br>7-(Циклобутилметокси)-5-фтор-2-(((1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 436,1 |
| **Пример 308** |  <br>7-(Циклобутилметокси)-2-(((2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)-5-фторхиназолин-4(3Н)-он | 407,1 |

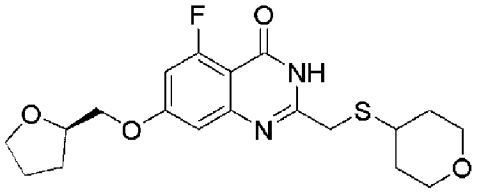
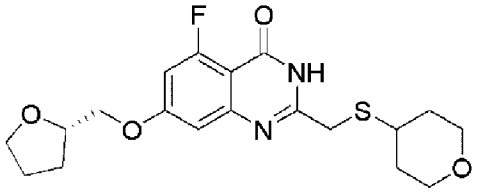
| | | |
|---|---|---|
| **Пример 309** |  <br>7-(Циклобутилметокси)-2-((циклогексилтио)метил)-5-фторхиназолин-4(3H)-он | 377,1 |
| **Пример 310** |  <br>2-((Циклогексилтио)метил)-7-(циклопентиламино)-5,6-дифторхиназолин-4(3H)-он | 394,1 |
| **Пример 311** |  <br>*транс*-4-(((7-(Циклобутилметокси)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексан-1-карбоксамид | 420,0 |
| **Пример 312** |  <br>7-((1-(2,2-Дифторэтил)пиперидин-3-ил)метокси)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 472,1 |

| | | |
|---|---|---|
| **Пример 313** |  <br>7-(Циклопентиламино)-5,6-дифтор-2-(((*транс*-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 410,1 |
| **Пример 314** |  <br>7-(Циклопентилметокси)-5-фтор-2-(((*транс*-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 407,1 |
| **Пример 315** |  <br>7-((2,2-Дифторциклопропил)метокси)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 401,0 |
| **Пример 316** |  <br>7-(Циклопентиламино)-2-(((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)тио)метил)-5,6-дифторхиназолин-4(3H)-он | 444,0 |

| | | |
|---|---|---|
| **Пример 317** |  <br>7-((3,3-Дифторциклобутил)метокси)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 415,0 |
| **Пример 318** | <br>5-Фтор-2-(((*транс*-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-он | 423,1 |
| **Пример 319** | <br>5-Фтор-7-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 409,1 |
| **Пример 320** | <br>5-Фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-7-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-он | 395,1 |

**Пример 321: (R)-5-Фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-7-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-он** и **(S)-5-Фтор-2-(((тетрагидро-**

**2H-пиран-4-ил)тио)метил)-7-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-он**

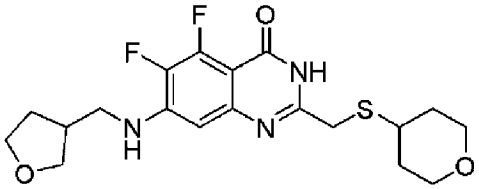



Пример 320 дополнительно очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (колонка Chiralpak IG-3, 3 мкм, 0,46 × 5 см, элюирование градиентом (гексан:ДХМ 1:1)(0,1% диэтиламина):EtOH 50:50 при скорости потока 1,0 мл/мин) с получением указанных в заголовке соединений со временем удерживания 2,50 мин и 3,70 мин.

Пример 321a: ЖХМС: $[M+H]^+$ 395,2; $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,18 (уш.с, 1H), 6,90-6,87 (м, 2H), 4,19-4,16 (м, 2H), 4,15-4,06 (м, 1H), 3,83-3,76 (м, 3H), 3,71-3,65 (м, 1H), 3,61 (с, 2H), 3,32-3,29 (м, 2H), 3,08-3,03 (м, 1H), 2,01-1,99 (м, 1H), 1,90-1,82 (м, 4H), 1,71-1,67 (м, 1H), 1,49-1,39 (м, 2H).

Пример 321b: ЖХМС: $[M+H]^+$ 395,2; $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,18 (уш.с, 1H), 6,91-6,88 (м, 2 H), 4,17-4,15 (м, 2H), 4,15-4,05 (м, 1H), 3,83-3,78 (м, 3H), 3,70-3,65 (м, 1H), 3,62 (с, 2H), 3,33-3,30 (м, 2H), 3,08-3,03 (м, 1H), 2,01-1,99 (м, 1H), 1,90-1,82 (м, 4H), 1,72-1,67 (м, 1H), 1,49-1,39 (м, 2H).

**Пример 322: 5,6-Дифтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-7-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)хиназолин-4(3H)-он**



(рацемическая смесь)

*Стадия* 1: 2-*(Хлорметил)*-5,6,7-*трифторхиназолин*-4(3H)-*он*

Получали из метил 6-амино-2,3,4-трифторбензоата и хлорацетонитрила в соответствии со способом, описанным для пром.соед.-A16. ЖХМС: $[M+H]^+$ 249,0.

*Стадия* 2: 5,6,7-*Трифтор*-2-*(((тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил)тио)метил)хиназолин*-4(3H)-*он*

Получали из 2-(хлорметил)-5,6,7-трифторхиназолин-4(3H)-она и пром.соед.-B1 в соответствии со способом, описанным для примера 28. ЖХМС: $[M+H]^+$ 331,0.

*Стадия* 3: 5,6,7-*Трифтор*-2-*(((тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил)тио)метил)*-3-((2-*(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин*-4(3H)-*он*

К раствору 5,6,7-трифтор-2-(тетрагидропиран-4-илсульфанилметил)-3H-хиназолин-4-она (52,0 г, 157 ммоль) в безводном ТГФ (650 мл) при 0°C в атмосфере $N_2$ добавляли KHMDS (1M раствор в ТГФ, 236 мл, 236 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем добавляли 2-(хлорметокси)этил-триметилсилан (41,8 мл, 236 ммоль), и смесь перемешивали еще 1,5 ч. Реакцию гасили водой (100 мл), и смесь экстрагировали с

помощью EtOAc (500 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, 10:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (58,0 г, 80%) в виде коричневого масла. $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,59-7,55 (м, 1H), 5,57 (с, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,87-3,77 (м, 2H), 3,63 (т, J=8,0 Гц, 2H), 3,32-3,29 (м, 2H), 3,15-3,04 (м, 1H), 1,91-1,88 (м, 2H), 1,54-1,40 (м, 2H), 0,90 (т, J=8,0 Гц, 2H), 0,04 (с, 9H).

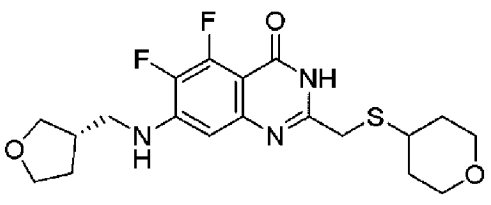
*Стадия* 4: 5,6-*Дифтор*-2-*((((тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил)тио)метил)*-7-*(((тетрагидрофуран*-3-*ил)метил)амино)*-3-((2-*(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин*-4(3H)-*он*

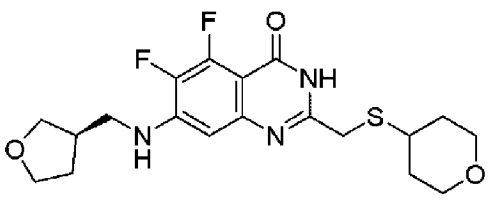
К раствору 5,6,7-трифтор-2-(тетрагидропиран-4-илсульфанилметил)-3-(2-триметилсилилэтокси-метил)хиназолин-4-она (1,5 г, 3,3 ммоль) в ДМСО (15 мл) добавляли $K_2CO_3$ (0,99 г, 7,2 ммоль) и тетрагидрофуран-3-илметанамин (0,40 г, 3,9 ммоль), и смесь нагревали при 50°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3), и объединенные органические слои промывали водой (40 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир:EtOAc, 3/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (560 мг, 32%) в виде желтого масла. ЖХМС: $[M+H]^+$ 542,1.

*Стадия* 5: 5,6-*Дифтор*-2-*(((тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил)тио)метил)*-7-*(((тетрагидрофуран*-3-*ил)метил)амино)хиназолин*-4(3H)-*он*

К раствору 5,6-дифтор-7-(тетрагидрофуран-3-илметиламино)-2-(тетрагидропиран-4-илсульфанилметил)-3-(2-триметилсилилэтоксиметил)хиназолин-4-она (560 мг, 1,03 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУК (5 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией (ДХМ:MeOH, 20/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 50%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 412,1. $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,9 (с, 1H), 7,00-6,98 (м, 1H), 6,58 (д, J=7,2 Гц, 1H), 3,83-3,68 (м, 4H), 3,64-3,61 (м, 1H), 3,59 (с, 2H), 3,50-3,47 (м, 1H), 3,31-3,28 (м, 2H), 3,19-3,16 (м, 2H), 3,06-2,99 (м, 1H), 2,59-2,50 (м, 1H), 2,02-1,94 (м, 1H), 1,88-1,86 (м, 2H), 1,65-1,57 (м, 1H), 1,48-1,39 (м, 2H).

**Пример 323: (S)-5,6-Дифтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-7-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)хиназолин-4(3H)-он** и **(R)-5,6-Дифтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-7-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)хиназолин-4(3H)-он**



Пример 322 дополнительно очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (колонка Chiralpak IA-3, 3 мкм, 0,46 × 5 см, элюирование градиентом (гексан:ДХМ 3:1)(0,1% диэтиламина):EtOH 50:50 при скорости потока 1,0 мл/мин) с получением указанных в заголовке соединений со временем удерживания 2,79 минуты и 4,83 минуты.

Пример 323a: ЖХМС: $[M+H]^+$ 412,2; $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,9 (с, 1H), 7,01-7,00 (м, 1H), 6,60-6,58 (м, 1H), 3,83-3,69 (м, 4H), 3,65-3,60 (м, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,51-3,46 (м, 1H), 3,30-3,29 (м, 2H), 3,20-3,17 (м, 2H), 3,07-3,00 (м, 1H), 2,59-2,51 (м, 1H), 2,00-1,96 (м, 1H), 1,90-1,86 (м, 2H), 1,64-1,63 (м, 1H), 1,49-1,43 (м, 2H).

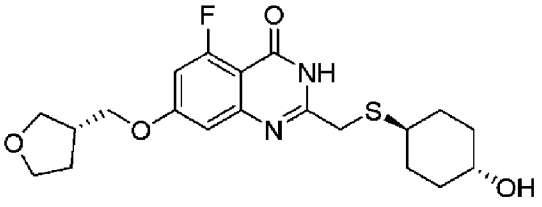
Пример 323b: ЖХМС: $[M+H]^+$ 412,2; $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,9 (с, 1H), 7,01-7,00 (м, 1H), 6,60-6,58 (м, 1H), 3,84-3,69 (м, 4H), 3,65-3,59 (м, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,51-3,47 (м, 1H), 3,32-3,29 (м, 2H), 3,20-3,17 (м, 2H), 3,07-2,99 (м, 1H), 2,60-2,51 (м, 1H), 2,00-1,96 (м, 1H), 1,90-1,86 (м, 2H), 1,64-1,63 (м, 1H), 1,47-1,42 (м, 2H).

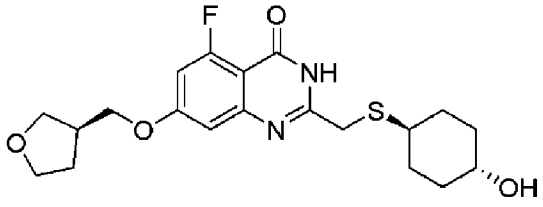
**Пример 324: 5-Фтор-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-он**

(рацемическая смесь)

Получали из пром.соед.-A52 и пром.соед.-B11 в соответствии со способом, описанным для примера 235. ЖХМС: $[M+H]^+$ 409,1; $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 6,94 (с, 1H), 6,83 (дд, J=12,6, 2,0 Гц, 1H), 4,13-4,02 (м, 2H), 3,93-3,88 (м, 2H), 3,81-3,77 (м, 1H), 3,72-3,66 (м, 1H), 3,65 (с, 2H), 3,55-3,49 (м, 1H), 2,80-2,67 (м, 2H), 2,20-2,18 (м, 1H), 2,08-2,04 (м, 2H), 1,96-1,93 (м, 2H), 1,78-1,75 (м, 1H), 1,42-1,23 (м, 4H).

**Пример 325: 5-Фтор-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-он** и **5-Фтор-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-он**



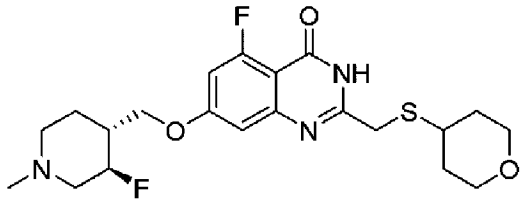

Пример 324 дополнительно очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (колонка Chiralpak IE-3, 3 мкм, 0,46 × 5 см, элюирование градиентом МТБЭ (0,1% диэтиламина):MeOH 50:50 при скорости потока 1,0 мл/мин) с получением указанных в заголовке соединений со временем удерживания 2,22 минуты и 3,1 минуты.

Пример 325a: ЖХМС: $[M+H]^+$ 409,2; $^1$H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ 6,93 (с, 1 H), 6,82 (дд, J=12,6, 2,0 Гц, 1H), 4,12-4,02 (м, 2 H), 3,93-3,88 (м, 2H), 3,81-3,77 (м, 1H), 3,72-3,66 (м, 1H), 3,63 (с, 2H), 3,53-3,50 (м, 1H), 2,80-2,71 (м, 2H), 2,18-2,09 (м, 1H), 2,08-2,04 (м,

2H), 1,96-1,93 (м, 2H), 1,78-1,77 (м, 1H), 1,37-1,26 (м, 4H).

Пример 325b: ЖХМС: $[M+H]^+$ 409,2; $^1$H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ 6,93 (с, 1 H), 6,82 (дд, J=12,6, 2,0 Гц, 1H), 4,13-4,02 (м, 2H), 3,93-3,88 (м, 2 H), 3,81-3,76 (м, 1H), 3,72-3,65 (м, 1H), 3,64 (с, 2H), 3,53-3,50 (м, 1H), 2,80-2,70 (м, 2H), 2,18-2,08 (м, 1H), 2,07-2,04 (м, 2H), 1,96-1,93 (м, 2H), 1,81-1,77 (м, 1H), 1,37-1,26 (м, 4H).

**Пример 326: 5-Фтор-7-(((*транс*)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**




(рацемическая смесь)

*Стадия* 1: *транс-трет-Бутил* 3-*фтор*-4-*(гидроксиметил)пиперидин*-1-*карбоксилат*

Указанное в заголовке соединение получали в две стадии из *трет*-бутил 3-фтор-4-оксо-пиперидин-1-карбоксилата с общим выходом 8% в соответствии с методикой, описанной в Eur. J. Med. Chem. **2012**, 53, 408. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,46-4,27 (м, 2H), 4,08-4,02 (м, 1H), 3,80 (дд, J=10,8, 4,0 Гц, 1H), 3,70 (дд, J=10,8, 5,2 Гц, 1H), 2,78-2,68 (м, 2H), 1,82-1,78 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,38-1,32 (м, 1H).

*Стадия* 2: *трет-Бутил (транс)*-3-*фтор*-4-*(метилсульфонилоксиметил)пиперидин*-1-*карбоксилат*

К раствору *транс-трет*-бутил 3-фтор-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (800 мг, 3,43 ммоль) и $Et_3N$ (520 мг, 5,14 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляли MsCl (471 мг, 4,12 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли воду (20 мл), и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 94%) в виде белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,44-4,25 (м, 4H), 4,10-4,07 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,82-2,66 (м, 2H), 2,02-1,95 (м, 1H), 1,88-1,84 (м, 1H), 1,52-1,45 (м, 10H).

*Стадия* 3: 5-*Фтор*-7-*гидрокси*-2-*(((тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил)тио)метил)хиназолин*-4(3H)-*он*

Получали из пром.соед.-A53 и пром.соед.-B1 в соответствии со способом, описанным для примера 202. $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,0 (с, 1H), 10,9 (с, 1H), 6,70 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,66-6,62 (м, 1H), 3,83-3,80 (м, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,31-3,28 (м, 2H), 3,07-3,00 (м, 1H), 1,90-1,86 (м, 2H), 1,49-1,39 (м, 2H).

*Стадия* 4: *транс-трет-Бутил* 3-*фтор*-4-(((5-*фтор*-4-*оксо*-2-*(((тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил)тио)метил)*-3,4-*дигидрохиназолин*-7-*ил)окси)метил)пиперидин*-1-*карбоксилат*

Смесь *трет*-бутил (*транс*)-3-фтор-4-(метилсульфонилоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (800 мг, 2,57 ммоль), $K_2CO_3$ (540 мг, 3,87 ммоль) и 5-фтор-7-гидрокси-2-((((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она (957 мг, 3,08 ммоль) в

ДМСО (30 мл) нагревали при 60°C в течение ночи. Смеси давали остыть до КТ, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл × 3), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с обращенной фазой (колонка Biotage, C18, 0%-60% ACN в воде, 0,1% ТФУК) с получением указанного в заголовке соединения (380 мг, 28%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 526,2.

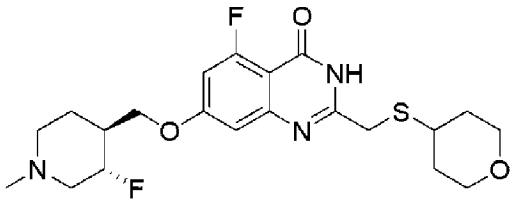
*Стадия* 5: 5-*Фтор*-7-*(((транс)*-3-*фторпиперидин*-4-*ил)метокси)*-2-*(((тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил)тио)метил)хиназолин*-4(3H))-*она гидрохлорид*

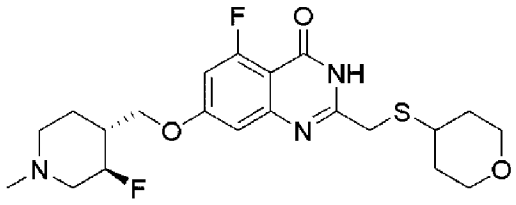
К смеси *транс-трет*-бутил 3-фтор-4-((((5-фтор-4-оксо-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (380 мг, 0,720 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли 2M раствор HCl в EtOAc (5 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (320 мг, 95%) в виде коричневого твердого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 9,39 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,94-6,91 (м, 1H), 4,96-4,84 (м, 1H), 4,28-4,21 (м, 2H), 3,84-3,80 (м, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,49-3,47 (м, 1H), 3,35-3,30 (м, 2H), 3,26-3,18 (м, 1H), 3,17-3,03 (м, 2H), 3,03-2,92 (м, 1H), 2,47-2,35 (м, 1H), 2,12-2,02 (м, 1H), 1,91-1,88 (м, 2H), 1,80-1,69 (м, 1H), 1,49-1,39 (м, 2H). Два протона не наблюдались (C-$NH_2^+$-C).

*Стадия* 6: 5-*Фтор*-7-*(((транс)*-3-*фтор*-1-*метилпиперидин*-4-*ил)метокси)*-2-*(((тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил)тио)метил)хиназолин*-4(3H)-*он*

К раствору 5-фтор-7-(((*транс*)-3-фторпиперидин-4-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она гидрохлорида (320 мг, 0,690 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли 30% водный раствор формальдегида (0,2 мл) и $NaCNBH_3$ (435 мг, 6,93 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Затем добавляли воду (5 мл), и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (ДХМ:MeOH, 35/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 25%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 440,1; $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,2 (с, 1H), 6,91-6,88 (м, 2H), 4,64-4,46 (м, 1H), 4,25-4,11 (м, 2H), 3,83-3,80 (м, 2H), 3,62 (с, 2H), 3,35-3,34 (м, 1H), 3,29-3,28 (м, 1H), 3,12-3,03 (м, 2H), 2,75-2,67 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,02-1,87 (м, 6H), 1,55-1,38 (м, 3H).

**Пример 327: 5-Фтор-7-(((3S,4S)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он** и **5-Фтор-7-(((3R,4R)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**



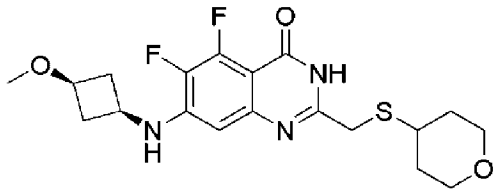


Пример 326 дополнительно очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (колонка Chiralpak IE-3, 3 мкм, 0,46 × 5 см, элюирование градиентом (гексан:ДХМ 1:1):MeOH 50:50 при скорости потока 1,0 мл/мин) с получением указанных в заголовке соединений со временем удерживания 2,05 минуты и 3,48 минуты.

Пример 327a: хиральная препаративная ВЭЖХ (колонка Chiralpak IE-3, 3 мкм, 0,46 × 5 см, элюирование градиентом [гексан:ДХМ 1:1]:MeOH 50:50 при скорости потока 1,0 мл/мин), время удерживания: 2,05 минуты; ЖХМС: $[M+H]^+$ 440,2; $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,18 (с, 1H), 6,91-6,88 (м, 2H), 4,68-4,54 (м, 1H), 4,24-4,15 (м, 2H), 3,84-3,80 (м, 2H), 3,62 (с, 2H) 3,35-3,34 (м, 1H), 3,29-3,28, (м, 1H), 3,11-3,04 (м, 2H), 2,72-2,68 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,08-1,83 (м, 6H), 1,52-1,41 (м, 3H); $[\alpha]_{D=}$25,6° (с 0,082 *г*/100 *мл*, MeOH).

Пример 327b: хиральная препаративная ВЭЖХ (колонка Chiralpak IE-3, 3 мкм, 0,46 × 5 см, элюирование градиентом [гексан:ДХМ 1:1]:MeOH 50:50 при скорости потока 1,0 мл/мин), время удерживания: 3,48 минуты; ЖХМС: $[M+H]^+$ 440,2; $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,18 (с, 1H), 6,91-6,88 (м, 2H), 4,62-4,54 (м, 1H), 4,24-4,15 (м, 2H), 3,84-3,80 (м, 2H), 3,62 (с, 2H) 3,36-3,35 (м, 1H), 3,32-3,29, (м, 1H), 3,11-3,04 (м, 2H), 2,72-2,70 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,08-1,83 (м, 6H), 1,52-1,41 (м, 3H); $[\alpha]_D$ = -27,4° (с 0,084 *г*/100 *мл*, MeOH).

**Пример 328: 5,6-Дифтор-7-(((*цис*)-3-метоксициклобутил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**



*Стадия* 1: 5,6-*Дифтор*-7-*(((цис)*-3-*метоксициклобутил)амино)*-2-*(((тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил)тио)метил)*-3-((2-*(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин*-4(3H)-*он*

Получали из 5,6,7-трифтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она и *цис*-3-метоксициклобутанамина гидрохлорида в соответствии со способом, описанным для примера 322, стадия 4. $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,22 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,49 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,90-3,85 (м, 2H), 3,75-3,59 (м, 4H), 3,34-3,20 (м, 2H), 3,19 (с, 3H), 3,12-3,08 (м, 1H), 2,78-2,66 (м, 2H), 2,00-1,98 (м, 4H), 1,57-1,45 (м, 2H), 0,98-0,84 (м, 2H), 0,00 (с, 9H).

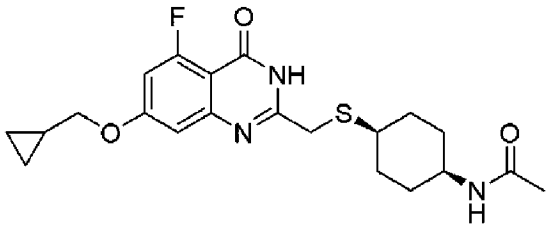
*Стадия* 2: 5,6-*Дифтор*-7-*(((цис)*-3-*метоксициклобутил)амино)*-2-*(((тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил)тио)метил)хиназолин*-4(3H)-*он*

Получали из 5,6-дифтор-7-(((*цис*)-3-метоксициклобутил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она в

соответствии со способом, описанным для примера 322, стадия 5. ЖХМС: $[M+H]^+$ 412,1;

$^1$H ЯМР (400МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,9 (с, 1H), 7,03 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,44 (д, J=6,8 Гц, 1H), 3,81-3,79 (м, 2H), 3,68-3,57 (м, 4H), 3,37-3,34 (м, 1H), 3,28-3,27 (м, 1H), 3,14 (с, 3H), 3,07-3,00 (м, 1H), 2,77-2,65 (м, 2H), 1,95-1,85 (м, 4H), 1,47-1,37 (м, 2H).

**Пример 329: N-((*цис*)-4-(((7-(Циклопропилметокси)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)ацетамид**



*Стадия* 1: *трет-Бутил ((цис)-*4-(((7-*(циклопропилметокси)-*5-*фтор-*4-*оксо-*3,4-*дигидрохиназолин-*2-*ил)метил)тио)циклогексил)карбамат*

Получали из пром.соед.-A49 и пром.соед.-B5-*цис* в соответствии со способом, описанным для примера 202. ЖХМС: $[M+H]^+$ 478,1.

*Стадия* 2. 2-*(((((цис)-*4-*Аминоциклогексил)тио)метил)-*7-*(циклопропилметокси)-*5-*фторхиназолин-*4(3H)-*она гидрохлорид*

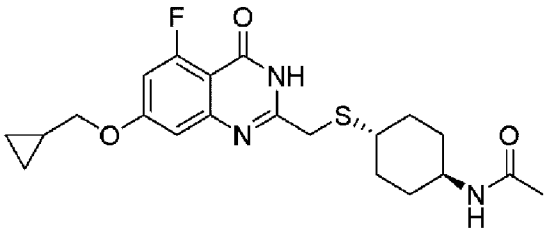
Смесь *трет*-бутил ((*цис*)-4-(((7-(циклопропилметокси)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)карбамата (150 мг 0,31 ммоль) и 2M раствора HCl в EtOAc (10 мл, 20 ммоль) перемешивали при КТ в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 67%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 378,1.

*Стадия* 3: N-*((цис)-*4-(((7-*(циклопропилметокси)-*5-*фтор-*4-*оксо-*3,4-*дигидрохиназолин-*2-*ил)метил)тио)циклогексил)ацетамид*

К раствору 2-((((*цис*)-4-аминоциклогексил)тио)метил)-7-(циклопропилметокси)-5-фторхиназолин-4(3H)-она гидрохлорида (80 мг, 0,21 ммоль) и $Et_3N$ (96 мг (0,95 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли уксусный ангидрид (48 мг, 0,48 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Добавляли воду (5 мл), и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 420,1;

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,1 (уш.с, 1H), 7,75 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,90-6,85 (м, 2H), 3,96 (д, J=7,6 Гц, 2H), 3,63-3,57 (м, 1H), 3,56 (с, 2H), 3,12-3,05 (м, 1H), 1,77 (с, 3H), 1,71-1,69 (м, 4H), 1,51-1,50 (м, 4H), 1,25-1,20 (м, 1H), 0,59-0,56 (м, 2H), 0,35-0,34 (м, 2H).

**Пример 330: N-((*транс*)-4-(((7-(Циклопропилметокси)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)ацетамид**



*Стадия* 1: *трет-Бутил ((транс)*-4-(((7-*(циклопропилметокси)*-5-*фтор*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)циклогексил)карбамат

Получали из пром.соед.-A49 и пром.соед.-B5-*транс* в соответствии со способом, описанным для примера 202. ЖХМС: $[M+H]^+$ 478,1.

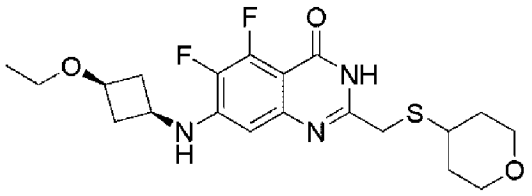
*Стадия* 2: 2-*((((транс)*-4-*Аминоциклогексил)тио)метил)*-7-*(циклопропилметокси)*-5-*фторхиназолин*-4(3H)-*она гидрохлорид*

Получали из *трет*-бутил ((*транс*)-4-(((7-(циклопропилметокси)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)карбамата в соответствии со способом, описанным для примера 329, стадия 2. ЖХМС: $[M+H]^+$ 378,1.

*Стадия* 3: N-*((транс)*-4-(((7-*(Циклопропилметокси)*-5-*фтор*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-2-*ил)метил)тио)циклогексил)ацетамид

Получали из 2-((((*транс*)-4-аминоциклогексил)тио)метил)-7-(циклопропилметокси)-5-фторхиназолин-4(3H)-она гидрохлорида в соответствии со способом, описанным для примера 329, стадия 3. ЖХМС: $[M+H]^+$ 420,1; $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,1 (уш.с, 1H), 7,69 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,97-6,73 (м, 2H), 3,95 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,53-3,41 (м, 1H), 2,73-2,67 (м, 1H), 2,03-1,93 (м, 2H), 1,79-1,75 (м, 2H), 1,75 (с, 3H), 1,34-1,10 (м, 5H), 0,63-0,55 (м, 2H), 0,37-0,32 (м, 2H).

**Пример 331: 7-(((*цис*)-3-Этоксициклобутил)амино)-5,6-дифтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**



*Стадия* 1: 7-((((*цис)*-3-*Этоксициклобутил)амино)*-5,6-*дифтор*-2-*(((тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил)тио)метил)*-3-((2-*(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин*-4(3H)-*он*

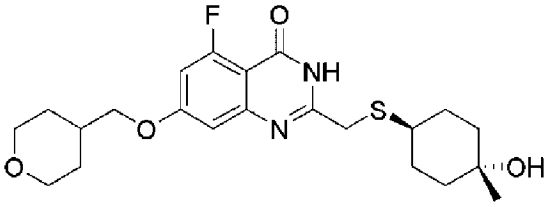
Получали из 5,6,7-трифтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она и *цис*-3-этоксициклобутанамина гидрохлорида в соответствии со способом, описанным для примера 322, стадия 4. ЖХМС: $[M+H]^+$ 556,3.

*Стадия* 2: 7-((((*цис)*-3-*Этоксициклобутил)амино)*-5,6-*дифтор*-2-*(((тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил)тио)метил)хиназолин*-4(3H)-*он*

Получали из 7-((((*цис*)-3-этоксициклобутил)амино)-5,6-дифтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)хиназолин-4(3H)-она в соответствии со способом, описанным для примера 322, стадия 5. ЖХМС: $[M+H]^+$ 426,1.

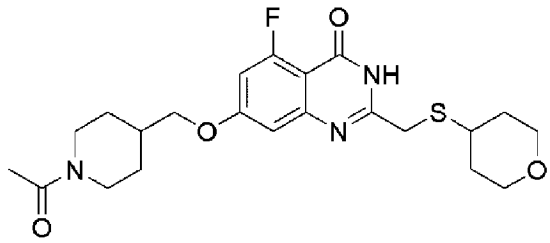
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11,9 (с, 1H), 7,03 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,44 (д, J=6,4 Гц, 1H), 3,84-3,77 (м, 2H), 3,76-3,67 (м, 1H), 3,65-3,55 (м, 1H), 3,55 (с, 2H), 3,38-3,29 (м, 4H), 3,05-3,01 (м, 1H), 2,77-2,66 (м, 2H), 1,96-1,82 (м, 4H), 1,50-1,38 (м, 2H), 1,10 (т, J=6,8 Гц, 3H).

**Пример 332: 5-Фтор-2-((((*цис*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)тио)метил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-он**




Получали из пром.соед.-A50 и пром.соед.-B16 в соответствии со способом, описанным для примера 202. ЖХМС: $[M+H]^+$ 437,1; $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,2 (уш.с, 1H), 6,89-6,86 (м, 2H), 3,98 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,88-3,85 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,33-3,30 (м, 2H), 2,98-2,90 (м, 1H), 2,04-1,89 (м, 3H), 1,68-1,65 (м, 2H), 1,56-1,48 (м, 2H), 1,42-1,28 (м, 6H), 1,07 (с, 3H). Один сигнал (OH) не наблюдался.

**Пример 333: 7-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)метокси)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**




*Стадия* 1: 1-[4-(*Гидроксиметил*)-1-*пиперидил]этанон*

Указанное в заголовке соединение синтезировали из пиперидин-4-илметанола в соответствии с методикой, описанной в патенте США № 4898871.

*Стадия* 2. (1-*Ацетилпиперидин*-4-*ил)метил метансульфонат*

К раствору 1-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]этанона (3,0 г, 19,1 ммоль) и $Et_3N$ (3,86 г, 38,2 ммоль) в ДХМ (15 мл) при 0°C в атмосфере $N_2$ добавляли раствор MsCl (2,22 мл, 28,6 ммоль) в ДХМ (5 мл), и смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли с помощью ДХМ (20 мл) и промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл). Органический слой сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4,5 г, 100%) в виде коричневого масла. $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 4,43-4,35 (м, 1H), 4,06 (д, J=6,4 Гц, 2H), 3,84-3,78 (м, 1H), 3,16 (с, 3H), 3,03-2,96 (м, 1H), 2,53-2,46 (м, 1H), 1,98 (с, 3H), 1,95-1,83 (м, 1H), 1,72-1,63 (м, 2H), 1,20-0,99 (м, 2H).

*Стадия* 3: 2,6-*Дифтор*-4-*гидроксибензойная кислота*

Указанное в заголовке соединение синтезировали из 2,6-дифтор-4-гидроксибензонитрила в соответствии с методикой, описанной в WO201742380.

*Стадия* 4. *Метил* 2,6-*дифтор*-4-*гидроксибензоат*

Указанное в заголовке соединение синтезировали из 2,6-дифтор-4-гидроксибензойной кислоты в соответствии с методикой, описанной в WO201123989.

*Стадия* 5: *Метил* 4-((1-*ацетилпиперидин*-4-*ил)метокси)*-2,6-*дифторбензоат*

Смесь (1-ацетилпиперидин-4-ил)метил метансульфоната (4,55 г, 19,4 ммоль), метил 2,6-дифтор-4-гидроксибензоата (2,6 г, 13,8 ммоль) и $K_2CO_3$ (4,77 г, 34,6 ммоль) в ДМСО (26 мл) нагревали при 80°C в атмосфере $N_2$ в течение ночи. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (35 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали водой (25 мл), рассолом (25 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4,52 г, 100%) в виде бледно-желтого масла. ЖХМС: $[M+H]^+$ 328,1.

*Стадия* 6: *Метил* 4-((1-*ацетилпиперидин*-4-*ил)метокси)*-2-((2,4-*диметоксибензил)амино)*-6-*фторбензоат*

Смесь метил 4-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метокси)-2,6-дифторбензоата (13,0 г, 39,7 ммоль), (2,4-диметоксифенил)метанамина (8,95 мл, 59,6 ммоль) и $K_2CO_3$ (13,7 г, 99,3 ммоль) в NMP (80 мл) нагревали при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения до КТ смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc, 3/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (15,0 г, 80%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 475,3.

*Стадия* 7. *Метил* 4-((1-*ацетилпиперидин*-4-*ил)метокси)*-2-*амино*-6-*фторбензоат*

Раствор метил 4-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метокси)-2-((2,4-диметоксибензил)амино)-6-фторбензоата (12,0 г, 25,3 ммоль), триэтилсилана (2,94 г, 25,3 ммоль)) и ТФУК (50,0 мл, 25,3 ммоль) в ДХМ (100 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток разбавляли с помощью ДХМ (50 мл), доводили до pH 8 насыщенным водным раствором $Na_2CO_3$ и экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (ДХМ:MeOH, от 100/1 до 50/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (6,2 г, 76%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 325,2.

*Стадия* 8: 7-((1-*Ацетилпиперидин*-4-*ил)метокси)*-2-*(хлорметил)*-5-*фторхиназолин*-4(3H)-*он*

Смесь метил 4-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метокси)-2-амино-6-фторбензоата (20,0 г, 55,5 ммоль), 2-хлорацетонитрила (10,5 мл, 166 ммоль) и 2M HCl раствора в диоксане (90,0 мл, 180 ммоль) нагревали при 80°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали, и собранное твердое вещество суспендировали в воде (80 мл) в течение 1 часа, затем фильтровали. Затем твердое вещество суспендировали в растворе ДХМ/MeOH 60/1 (40 мл) с последующим суспендированием в растворе ДХМ/EtOH 100/1 (60 мл) с получением

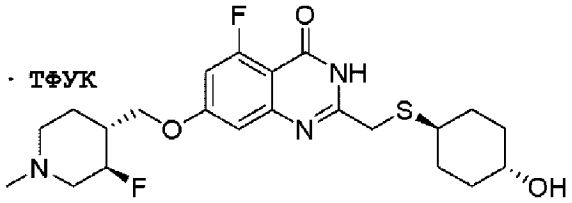
указанного в заголовке соединения (12,0 г, 55%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 368,1.

*Стадия* 9: 7-((1-*Ацетилпиперидин*-4-*ил)метокси)*-5-*фтор*-2-*(((тетрагидро*-2H-*пиран*-4-*ил)тио)метил)хиназолин*-4(3H)-*он*

Смесь 7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метокси)-2-(хлорметил)-5-фторхиназолин-4(3H)-она (10,0 г, 27,2 ммоль), 2M водного раствора NaOH (54,4 мл, 109 ммоль) и пром.соед.-B1 (5,23 г, 32,6 ммоль) в ТГФ (100 мл) перемешивали при КТ в атмосфере $N_2$ в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой (1 л) и доводили до pH 1 с помощью 2M водного раствора HCl. Смесь перемешивали в течение 15 мин и затем оставляли стоять в покое в течение 1 дня. Полученную суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (50 мл) и сушили с получением указанного в заголовке соединения (10,0 г, 82%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 450,1;

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,2 (с, 1H), 6,92-6,96 (м, 2H), 4,40-4,35 (м, 1H), 4,00 (д, J=6,4 Гц, 2H), 3,85-3,79 (м, 3H), 3,61 (с, 2H), 3,35-3,29 (м, 2H), 3,10-2,97 (м, 2H), 2,57-2,50 (м, 1H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,99 (с, 3H), 1,92-1,86 (м, 2H), 1,81-1,73 (м, 2H), 1,49-1,39 (м, 2H), 1,30-1,05 (м, 2H).

**Пример 334: 5-Фтор-7-(((*транс*)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она трифторацетат**




(рацемическая смесь)

*Стадия* 1: 5-*Фтор*-7-*гидрокси*-2-*((((транс)*-4-*гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин*-4(3H)-*он*

К раствору пром.соед.-A53 (500 мг, 2,19 ммоль) и пром.соед.-B11 (434 мг, 3,28 ммоль) в ДМСО (6 мл) в атмосфере азота добавляли $K_2CO_3$ (604 мг, 4,37 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (ДХМ:MeOH, от 30/1 до 10/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (480 мг, 68%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ 325,1.

*Стадия* 2: *трет-Бутил (транс)*-3-*фтор*-4-(((5-*фтор*-2-*((((транс)*-4-*гидроксициклогексил)тио)метил)*-4-*оксо*-3,4-*дигидрохиназолин*-7-*ил)окси)метил)пиперидин*-1-*карбоксилат*

Получали из 5-фтор-7-гидрокси-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она и *трет*-бутил (*транс*)-3-фтор-4-(метилсульфонилоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата в соответствии со способом,

описанным для примера 326, стадия 4. ЖХМС: $[M+H]^+$ 540,3.

*Стадия* 3: 5-*Фтор*-7-*((((транс)*-3-*фторпиперидин*-4-*ил)метокси)*-2-*((((транс)*-4-*гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин*-4(3H)-*она гидрохлорид*

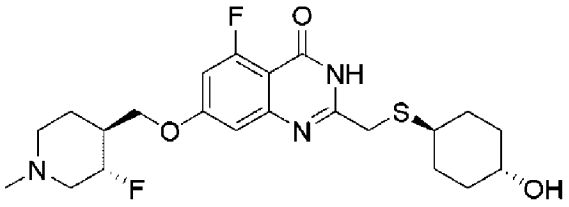
Получали из *трет*-бутил (*транс*)-3-фтор-4-(((5-фтор-2-((((транс)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата в соответствии с методикой, описанной для примера 326, стадия 5. ЖХМС: $[M+H]^+$ 440,2.

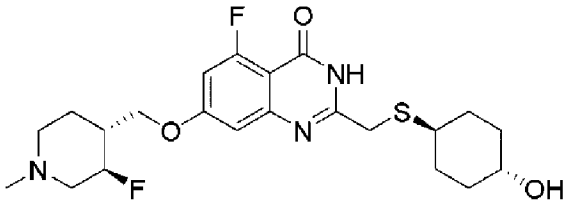
*Стадия* 4: 5-*Фтор*-7-*((((транс)*-3-*фтор*-1-*метилпиперидин*-4-*ил)метокси)*-2-*((((транс)*-4-*гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин*-4(3H)-*она трифторацетат*

Получали из 5-фтор-7-((((транс)-3-фторпиперидин-4-ил)метокси)-2-(((((транс)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она гидрохлорида в соответствии с методикой, описанной для примера 326, стадия 6. Очистка препаративной ВЭЖХ (колонка Agilent 10 prep-C18, 10 мкм, 250 × 21,2 мм, элюирование градиентом MeOH в воде с 0,1% ТФУК, при скорости потока 20 мл/мин) давала указанное в заголовке соединение с выходом 48%. ЖХМС: $[M+H]^+$ 454,1;

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,2 (уш.с, 1H), 10,2-9,67 (м, 1H), 7,01-6,84 (м, 2H), 5,21-4,68 (м, 1H), 4,34-4,21 (м, 2H), 3,83-3,64 (м, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,50-3,27 (м, 2H), 3,24-2,97 (м, 2H), 2,85-2,81 (м, 3H), 2,76-2,67 (м, 1H), 2,59-2,47 (м, 1H), 2,33-2,07 (м, 2H), 2,03-1,63 (м, 5H), 1,30-1,10 (м, 4H).

**Пример 335: 5-Фтор-7-(((3S,4S)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он и 5-Фтор-7-(((3R,4R)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он**





Пример 334 дополнительно очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (колонка Chiralpak IE-3, 3 мкм, 0,46 × 10 см, элюирование градиентом MeOH:ДХМ 50:50 при скорости потока 1,0 мл/мин) с получением указанных в заголовке соединений со временем удерживания 1,85 минуты и 4,13 минуты.

Пример 335a: ЖХМС: $[M+H]^+$ 454,2;

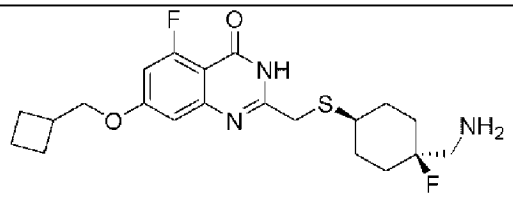
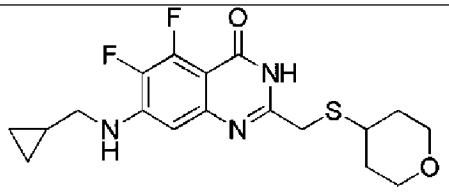
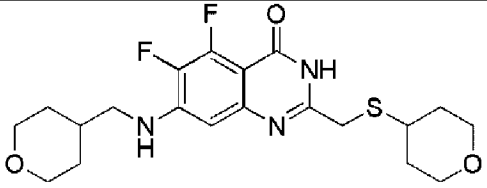
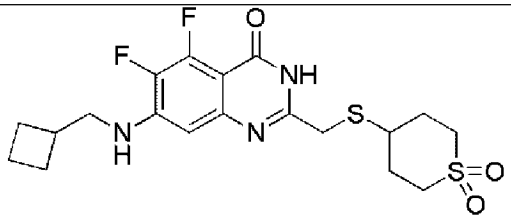
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,15 (с, 1H), 6,91-6,88 (м, 2H), 4,62-4,48 (м, 2H), 4,24-4,14 (м, 2H), 3,58 (с, 1H), 3,40-3,33 (м, 1H), 3,11-3,07 (м, 1H), 2,75-2,67 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 1,97-1,79 (м, 8H), 1,54-1,45 (м, 1H), 1,26-1,11 (м, 5H).

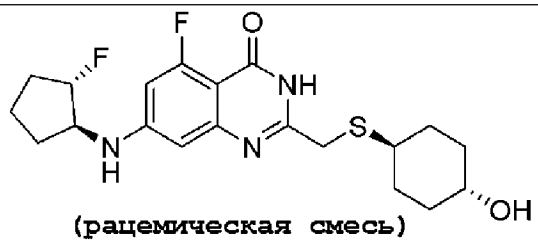
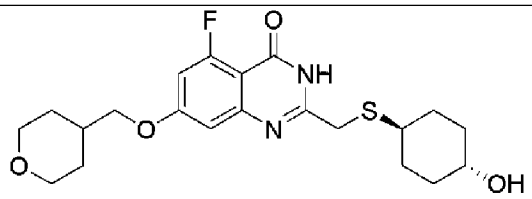
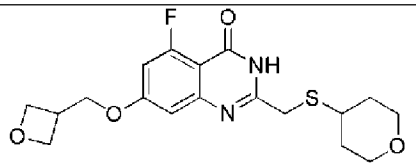
Пример 335b: ЖХМС: $[M+H]^+$ 454,2;

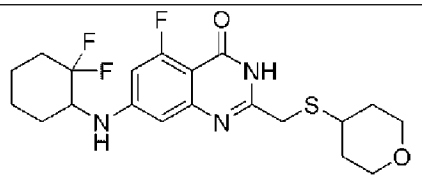
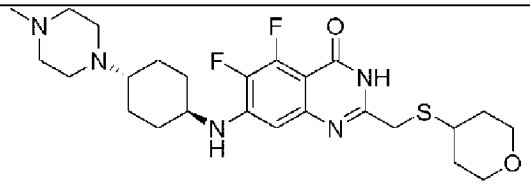
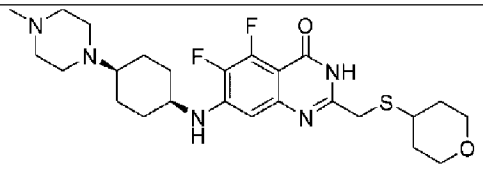
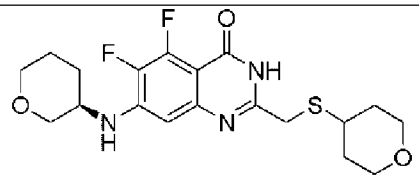
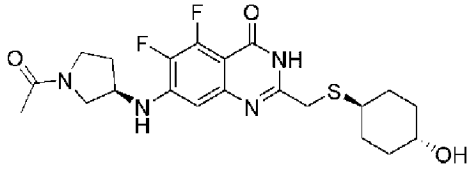
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12,16 (с, 1H), 6,91-6,88 (м, 2H), 4,62-4,52 (м, 2H), 4,24-4,15 (м, 2H), 3,58 (с, 1H), 3,39-3,35 (м, 1H), 3,11-3,07 (м, 1H), 2,75-2,67 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,98-1,79 (м, 8H), 1,54-1,45 (м, 1H), 1,28-1,11 (м, 5H).

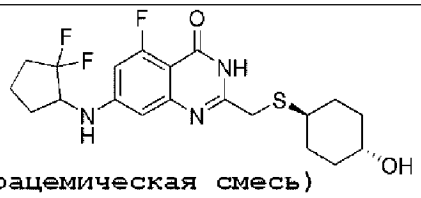
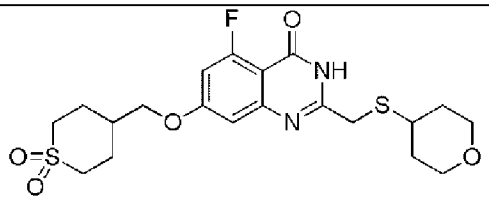
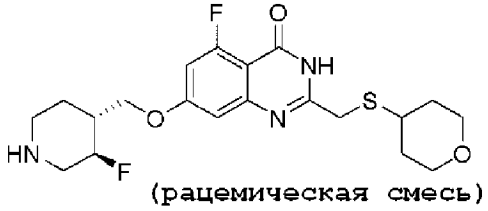
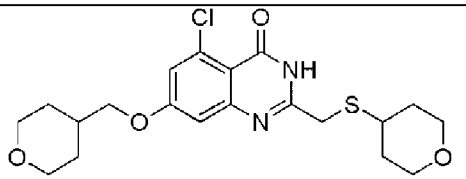
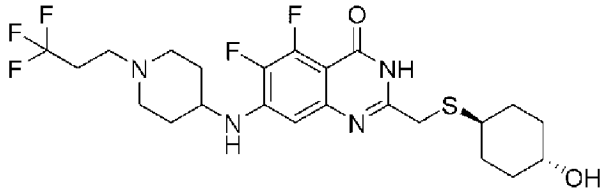
Другие примеры соединений по изобретению, полученные способами, описанными в настоящем документе, предоставлены в таблице 11.

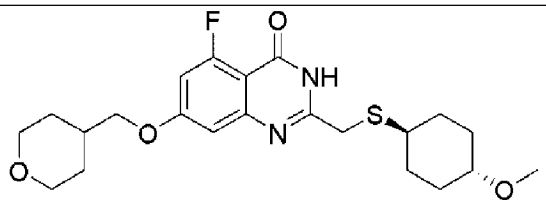
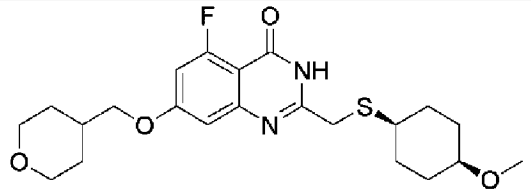
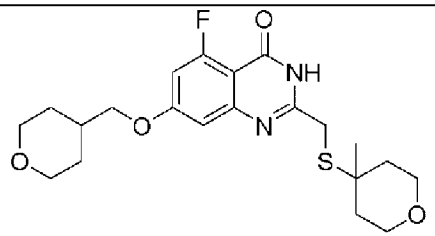
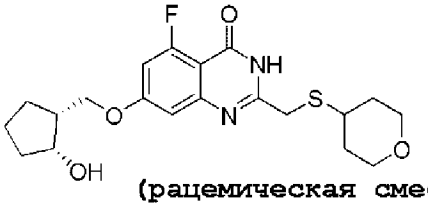
Таблица 11

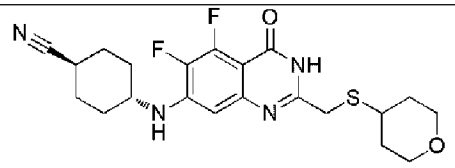
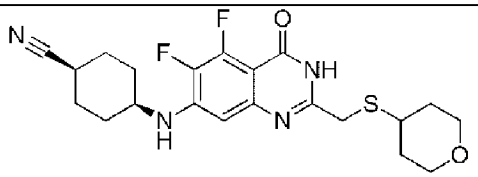
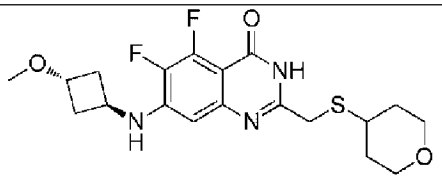
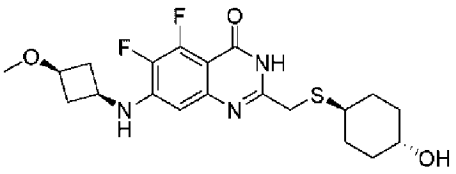
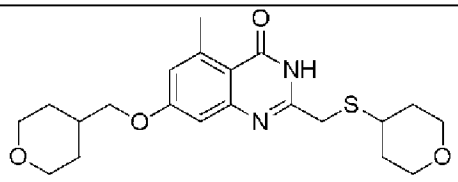
| Пример | Структура/Название | МС $[M+H]^+$ |
|---|---|---|
| Пример 336 |  <br>2-((((*транс*)-4-(Аминометил)-4-фторциклогексил)тио)метил)-7-(циклобутилметокси)-5-фторхиназолин-4(3H)-он | 424,1 |
| Пример 337 |  <br>7-((Циклопропилметил)амино)-5,6-дифтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 382,0 |
| Пример 338 |  <br>5,6-Дифтор-7-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 426,1 |
| Пример 339 |  <br>7-((Циклобутилметил)амино)-2-(((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)тио)метил)-5,6-дифторхиназолин-4(3H)-он | 444,0 |

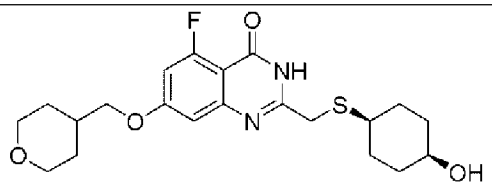
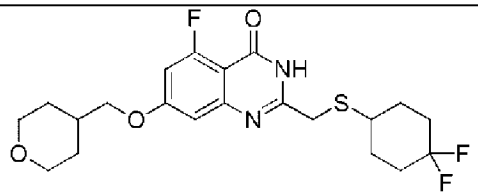
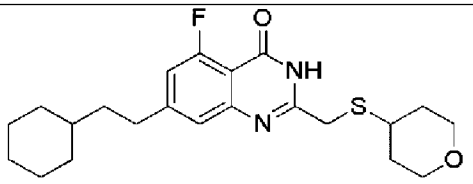
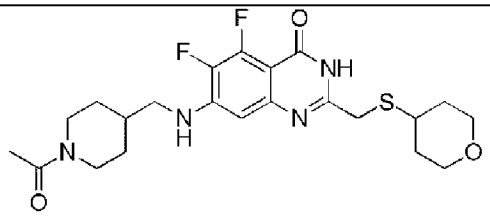
| | | |
|---|---|---|
| Пример 340 |  <br>(рацемическая смесь)<br>5-Фтор-7-(((*транс*)-2-фторциклопентил)амино)-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 410,1 |
| Пример 341 | <br>(рацемическая смесь)<br>5-Фтор-7-(((*цис*)-2-фторциклопентил)амино)-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 410,1 |
| Пример 342 |  <br>5-Фтор-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-он | 423,0 |
| Пример 343 |  <br>5-Фтор-7-(оксетан-3-илметокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 381,1 |
| Пример 344 | <br>(рацемическая смесь)<br>7-((1,4-Диоксан-2-ил)метокси)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 411,0 |

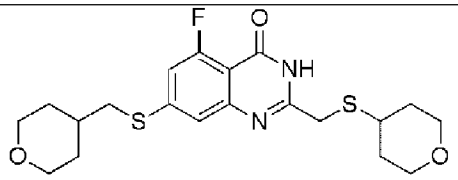
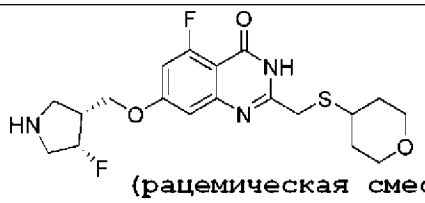
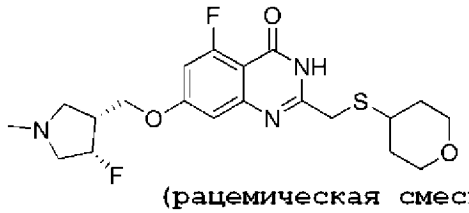
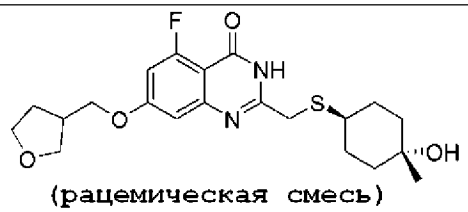
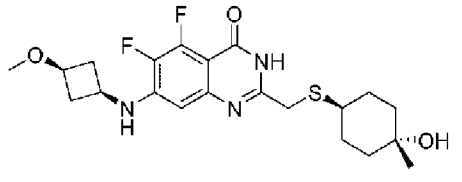
| | | |
|---|---|---|
| Пример 345 |  <br>(рацемическая смесь)<br>7-((2,2-Дифторциклогексил)амино)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 428,1 |
| Пример 346 |  <br>5,6-Дифтор-7-(((*транс*)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 508,1 |
| Пример 347 |  <br>5,6-Дифтор-7-(((*цис*)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 508,1 |
| Пример 348 |  <br>(R)-5,6-Дифтор-7-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 412,0 |
| Пример 349 |  <br>7-(((R)-1-Ацетилпирролидин-3-ил)амино)-5,6-дифтор-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 453,0 |

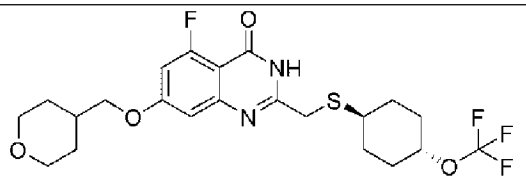
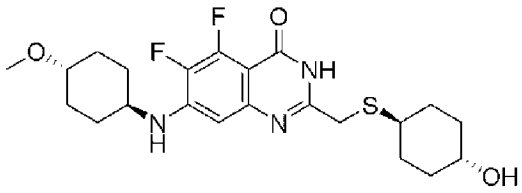
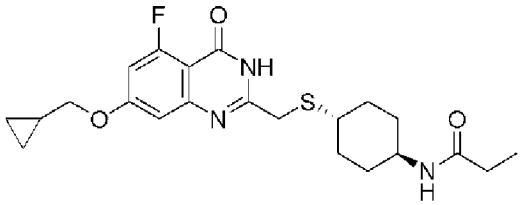
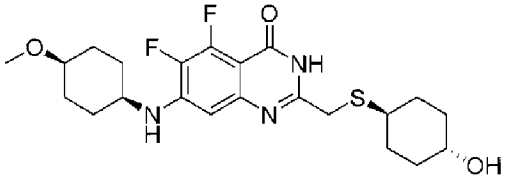
| | | |
|---|---|---|
| Пример 350 |  <br>(рацемическая смесь)<br>7-((2,2-Дифторциклопентил)амино)-5-фтор-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 428,0 |
| Пример 351 |  <br>7-((1,1-Диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метокси)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 457,0 |
| Пример 352 |  <br>(рацемическая смесь)<br>5-Фтор-7-(((*транс*)-3-фторпиперидин-4-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 426,0 |
| Пример 353 |  <br>5-Хлор-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 425,0 |
| Пример 354 |  <br>5,6-Дифтор-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-((1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)амино)хиназолин-4(3H)-он | 521,0 |

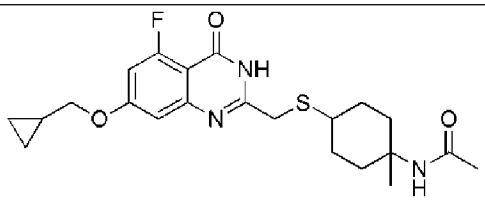
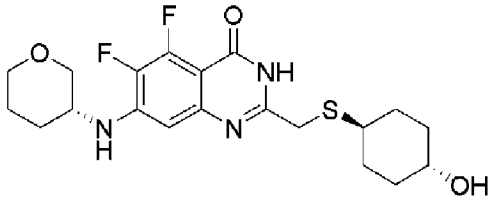
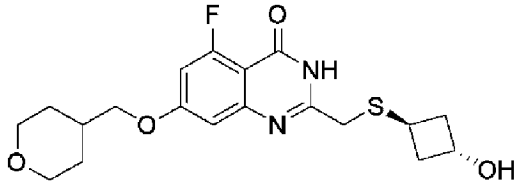
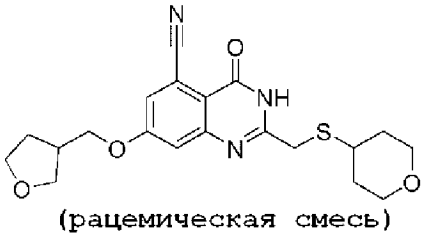
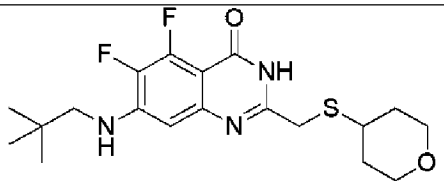
| | | |
|---|---|---|
| Пример 355 | <br>7-((5,5-Диметилтетрагидрофуран-3-ил)метокси)-5-фтор-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 437,1 |
| Пример 356 |  <br>5-Фтор-2-((((*транс*)-4-метоксициклогексил)тио)метил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-он | 437,1 |
| Пример 357 |  <br>5-Фтор-2-((((*цис*)-4-метоксициклогексил)тио)метил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-он | 437,1 |
| Пример 358 |  <br>5-Фтор-2-(((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-он | 423,1 |
| Пример 359 |  <br>5-Фтор-7-(((*цис*)-2-гидроксициклопентил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 409,1 |

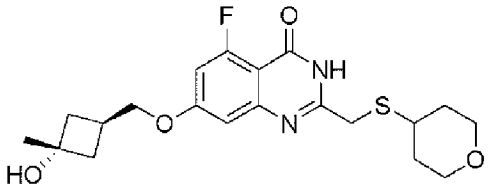
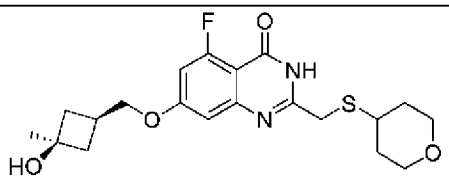
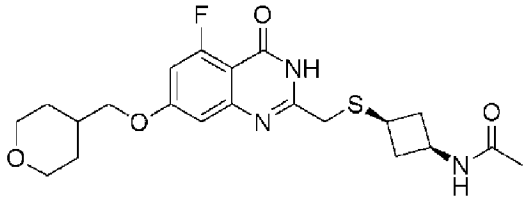
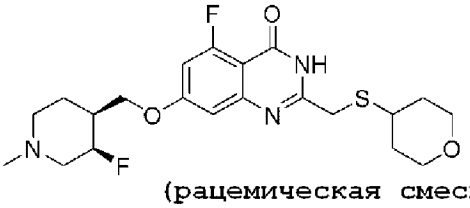
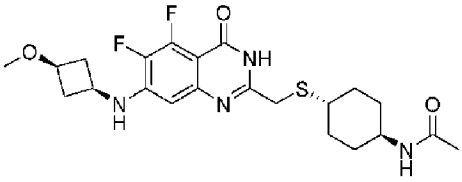
| | | |
|---|---|---|
| Пример 360 |  <br>(*транс*)-4-((5,6-Дифтор-4-оксо-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)амино)циклогексан-1-карбонитрил | 435,1 |
| Пример 361 |  <br>(*цис*)-4-((5,6-Дифтор-4-оксо-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)амино)циклогексан-1-карбонитрил | 435,1 |
| Пример 362 |  <br>5,6-Дифтор-7-(((*транс*)-3-метоксициклобутил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 412,0 |
| Пример 363 |  <br>5,6-Дифтор-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-(((*цис*)-3-метоксициклобутил)амино)хиназолин-4(3Н)-он | 426,0 |
| Пример 364 |  <br>5-Метил-7-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 405,0 |

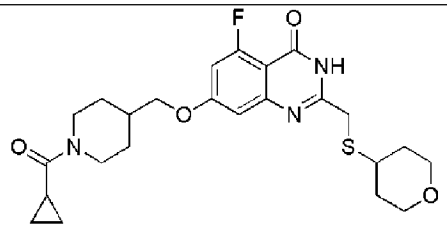
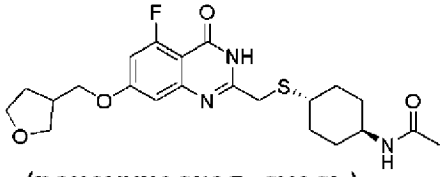
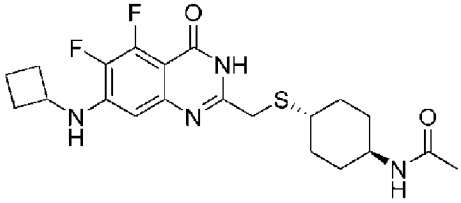
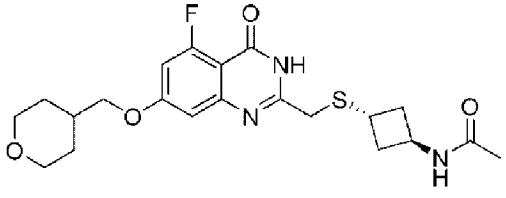
| | | |
|---|---|---|
| Пример 365 |  <br>5-Фтор-2-((((*цис*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)хиназолин-4(3Н)-он | 423,1 |
| Пример 366 |  <br>2-(((4,4-Дифторциклогексил)тио)метил)-5-фтор-7-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)хиназолин-4(3Н)-он | 443,0 |
| Пример 367 | <br>(рацемическая смесь)<br>7-((1-Ацетилпирролидин-3-ил)метокси)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 436,1 |
| Пример 368 |  <br>7-(2-Циклогексилэтил)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 405,1 |
| Пример 369 |  <br>7-(((1-Ацетилпиперидин-4-ил)метил)амино)-5,6-дифтор-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 467,1 |

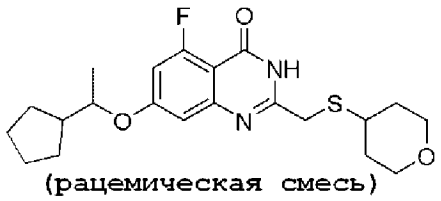
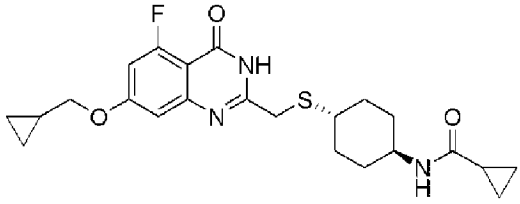
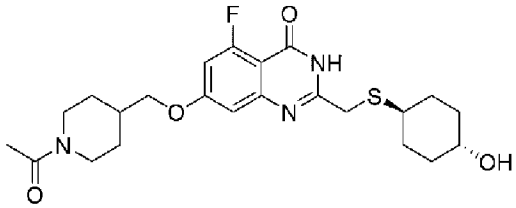
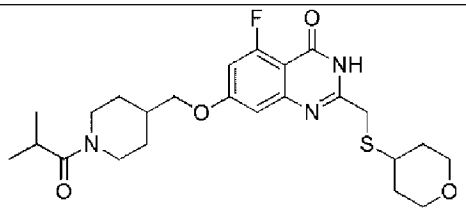
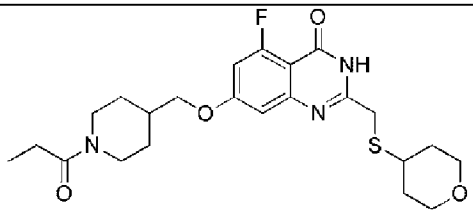
| | | |
|---|---|---|
| Пример 370 |  <br>5-Фтор-7-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)тио)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 425,0 |
| Пример 371 |  <br>(рацемическая смесь)<br>5-Фтор-7-(((*цис*)-4-фторпирролидин-3-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 412,1 |
| Пример 372 |  <br>(рацемическая смесь)<br>5-Фтор-7-(((*цис*)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 426,1 |
| Пример 373 |  <br>(рацемическая смесь)<br>5-Фтор-2-((((*цис*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)тио)метил)-7-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)хиназолин-4(3Н)-он | 423,1 |
| Пример 374 |  <br>5,6-Дифтор-2-((((*цис*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)тио)метил)-7-(((*цис*)-3-метоксициклобутил)амино)хиназолин-4(3Н)-он | 440,1 |

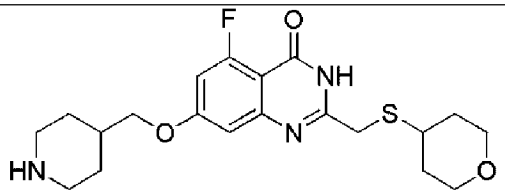
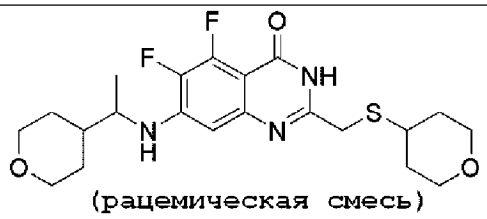
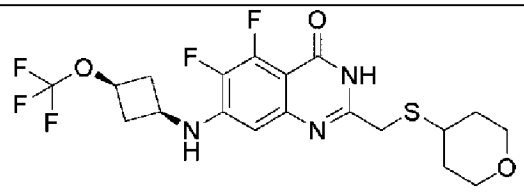
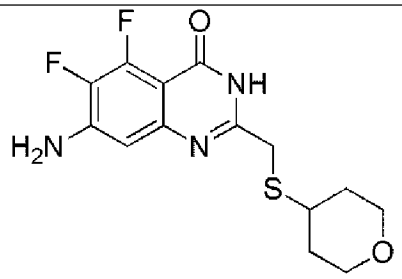
| | | |
|---|---|---|
| Пример 375 |  <br>5-Фтор-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-2-((((*транс*)-4-(трифторметокси)циклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 491,0 |
| Пример 376 | <br>(рацемическая смесь)<br>5-Бром-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-7-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-он | 455,0 |
| Пример 377 |  <br>5,6-Дифтор-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-(((*транс*)-4-метоксициклогексил)амино)хиназолин-4(3H)-он | 454,1 |
| Пример 378 |  <br>N-((*транс*)-4-(((7-(Циклопропилметокси)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)пропионамид | 434,1 |
| Пример 379 |  <br>5,6-Дифтор-2-((((*транс*)-4- | 454,1 |

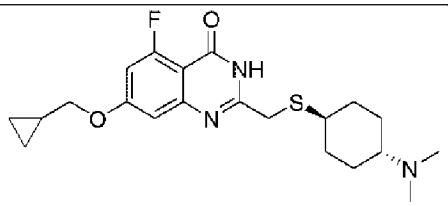
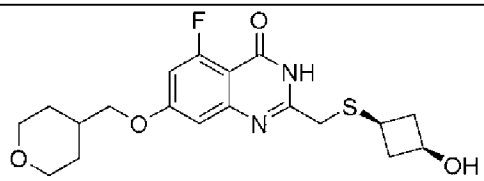
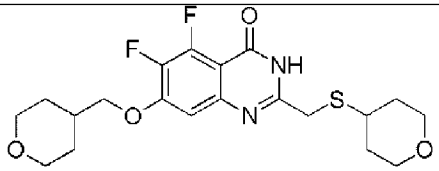
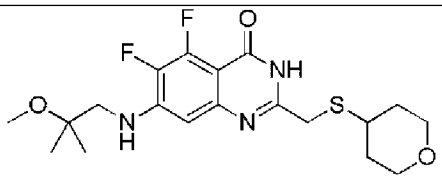
| | | |
|---|---|---|
| | гидроксициклогексил)тио)метил)-7-(((*цис*)-4-метоксициклогексил)амино)хиназолин-4(3H)-он | |
| Пример 380 |  <br>N-(4-(((7-(Циклопропилметокси)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)-1-метилциклогексил)ацетамид | 434,1 |
| Пример 381 |  <br>5,6-Дифтор-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-(((R)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)хиназолин-4(3H)-он | 426,1 |
| Пример 382 |  <br>5-Фтор-2-((((*транс*)-3-гидроксициклобутил)тио)метил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-он | 395,1 |
| Пример 383 |  <br>(рацемическая смесь)<br>4-Оксо-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-7-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)-3,4-дигидрохиназолин-5-карбонитрил | 402,1 |
| Пример 384 |  | 398,1 |

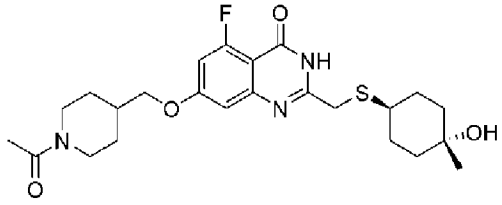
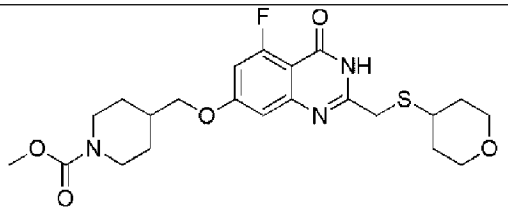
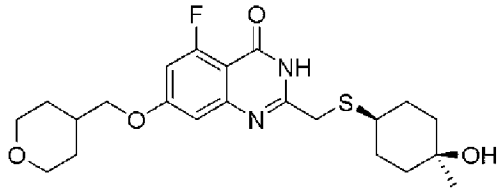
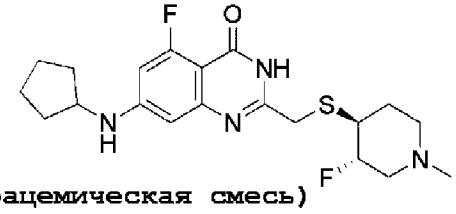
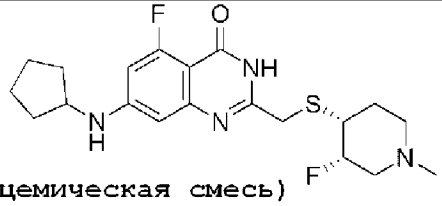
| | | |
|---|---|---|
| | 5,6-Дифтор-7-(неопентиламино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | |
| Пример 385 |  <br>5-Фтор-7-(((*цис*)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 409,1 |
| Пример 386 |  <br>5-Фтор-7-(((*транс*)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 409,1 |
| Пример 387 |  <br>N-((*цис*)-3-(((5-Фтор-4-оксо-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклобутил)ацетамид | 436,1 |
| Пример 388 |  <br>(рацемическая смесь)<br>5-Фтор-7-(((*цис*)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 440,1 |
| Пример 389 |  | 467,1 |

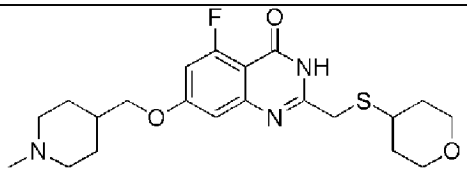
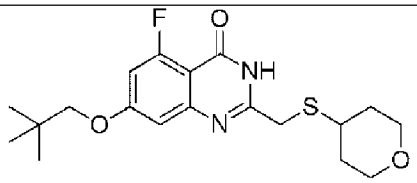
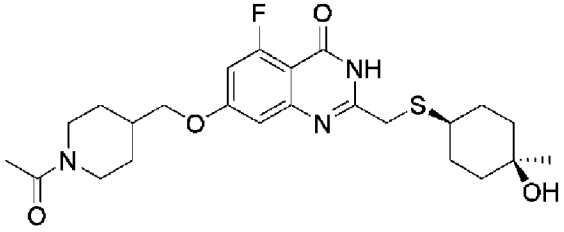
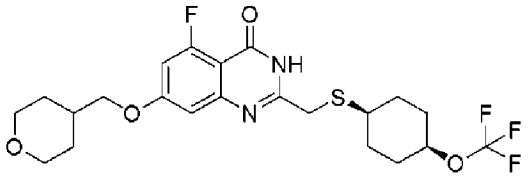
| | | |
|---|---|---|
| | N-((*транс*)-4-(((5,6-Дифтор-7-(((*цис*)-3-метоксициклобутил)амино)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)ацетамид | |
| Пример 390 |  <br>7-((1-(Циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)метокси)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 476,1 |
| Пример 391 |  <br>(рацемическая смесь)<br>N-((*транс*)-4-(((5-Фтор-4-оксо-7-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)ацетамид | 450,1 |
| Пример 392 |  <br>N-((*транс*)-4-(((7-(Циклобутиламино)-5,6-Дифтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)ацетамид | 437,1 |
| Пример 393 |  <br>N-((*транс*)-3-(((5-Фтор-4-оксо-7-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклобутил)ацетамид | 436,1 |

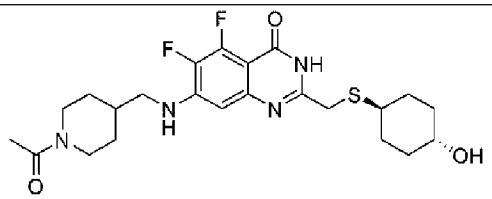
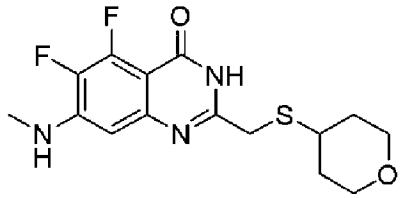
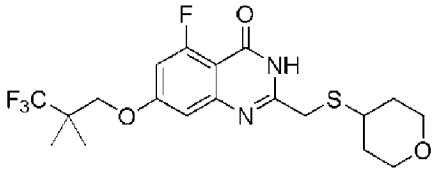
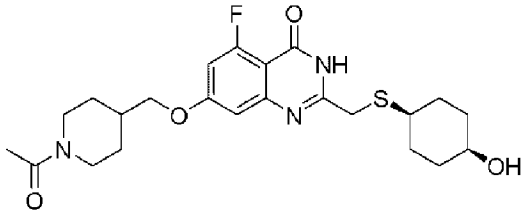
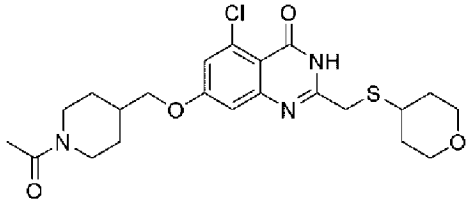
| | | |
|---|---|---|
| Пример 394 |  <br>(рацемическая смесь)<br>7-(1-Циклопентилэтокси)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4(3Н)-он | 407,1 |
| Пример 395 |  <br>N-((*транс*)-4-(((7-(Циклопропилметокси)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)циклопропанкарбоксамид | 446,1 |
| Пример 396 |  <br>7-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)метокси)-5-фтор-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 464,1 |
| Пример 397 |  <br>5-Фтор-7-((1-изобутирилпиперидин-4-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 478,1 |
| Пример 398 |  <br>5-Фтор-7-((1-пропионилпиперидин-4-ил)метокси)-2- | 464,1 |

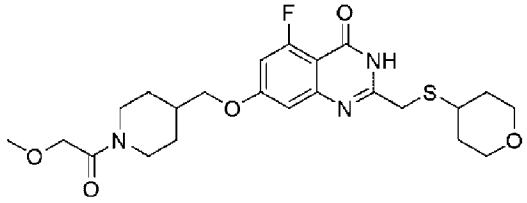
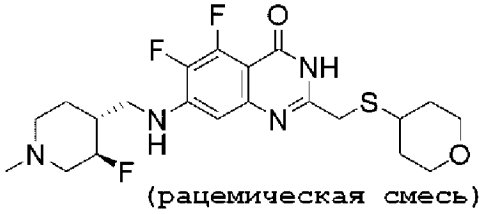
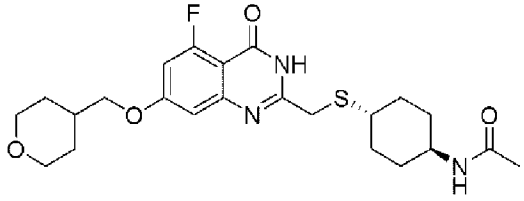
| | | |
|---|---|---|
| | (((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | |
| Пример 399 |  <br>5-Фтор-7-(пиперидин-4-илметокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 408,1 |
| Пример 400 |  <br>(рацемическая смесь)<br>5,6-Дифтор-7-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 440,1 |
| Пример 401 | <br>(рацемическая смесь)<br>7-((1-Ацетилпиперидин-3-ил)метокси)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 450,1 |
| Пример 402 |  <br>5,6-Дифтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-7-(((*цис*)-3-(трифторметокси)циклобутил)амино)хиназолин-4(3H)-он | 466,0 |
| Пример 403 |  | 328,0 |

| | | |
|---|---|---|
| | 7-Амино-5,6-дифтор-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | |
| Пример 404 |  <br>7-(Циклопропилметокси)-2-((((*транс*)-4-(диметиламино)циклогексил)тио)метил)-5-фтор-7,8-дигидрохиназолин-4(3Н)-он | 406,1 |
| Пример 405 |  <br>5-Фтор-2-((((*цис*)-3-гидроксициклобутил)тио)метил)-7-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)хиназолин-4(3Н)-он | 395,1 |
| Пример 406 |  <br>5,6-Дифтор-7-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 427,0 |
| Пример 407 |  <br>5,6-Дифтор-7-((2-метокси-2-метилпропил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 414,1 |
| Пример 408 | <br>(рацемическая смесь)<br>5,6-Дифтор-7-((((*цис*)-3-фтор-1-метилпиперидин-4- | 457,1 |

| | | |
|---|---|---|
| | ил)метил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | |
| Пример 409 |  <br>7-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)метокси)-5-фтор-2-((((*цис*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 478,1 |
| Пример 410 |  <br>Метил 4-(((5-фтор-4-оксо-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат | 466,0 |
| Пример 411 |  <br>5-Фтор-2-((((*транс*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)тио)метил)-7-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)хиназолин-4(3Н)-он | 437,1 |
| Пример 412 |  <br>(рацемическая смесь)<br>7-(Циклопентиламино)-5-фтор-2-((((*транс*)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-он | 409,2 |
| Пример 413 |  <br>(рацемическая смесь) | 409,0 |

| | | |
|---|---|---|
| | 7-(Циклопентиламино)-5-фтор-2-((((*цис*)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | |
| Пример 414 | (рацемическая смесь) 5-Фтор-7-((4-метилморфолин-2-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 424,0 |
| Пример 415 |  5-Фтор-7-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 422,1 |
| Пример 416 |  5-Фтор-7-(неопентилокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 381,1 |
| Пример 417 |  7-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)метокси)-5-фтор-2-((((*транс*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 478,1 |
| Пример 418 |  5-Фтор-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-2-((((*цис*)- | 491,1 |

| | | |
|---|---|---|
| | 4-(трифторметокси)циклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | |
| Пример 419 |  <br>7-(((1-Ацетилпиперидин-4-ил)метил)амино)-5,6-дифтор-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 481,0 |
| Пример 420 |  <br>5,6-Дифтор-7-(метиламино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 341,9 |
| Пример 421 |  <br>5-Фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-7-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)хиназолин-4(3H)-он | 435,0 |
| Пример 422 |  <br>7-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)метокси)-5-фтор-2-((((*цис*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 464,1 |
| Пример 423 |  <br>7-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)метокси)-5-хлор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)- | 466,0 |

| | | |
|---|---|---|
| | он | |
| Пример 424 |  <br>5-Фтор-7-((1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 480,0 |
| Пример 425 |  <br>(рацемическая смесь)<br>5,6-Дифтор-7-((((*транс*)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 457,0 |
| Пример 426 |  <br>N-((*транс*)-4-(((5-Фтор-4-оксо-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)ацетамид | 464,1 |
| Пример 427 | <br>(рацемическая смесь)<br>7-((3,3-Дифтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-он | 458,0 |

**Пример A. Ферментативный анализ на ингибирование PARP14**

Каталитический домен PARP14 человека (остатки 1611-1801, № доступа в GenBank NM_017554) сверхэкспрессировали в клетках Escherichia coli. N-концевую метку слияния His-TEV использовали для очистки белка от клеточных лизатов. Метку His-TEV

оставляли на белке для использования в ферментативном анализе.

Ферментативное ингибирование PARP14 измеряли с использованием усиленного диссоциацией лантанидного флюоресцентного иммуноанализа (DELFIA), регистрирующего авто-модификацию PARP14 биотинилированным никотинамид-адениндинуклеотидом (биотин-НАД). 1 мкл каждого испытуемого соединения кривой "доза-ответ" наносили на 384-луночные покрытые никелем белые микропланшеты (Thermo), используя пипеттор Mosquito (TTP Labtech). Реакции проводили в объеме 50 мкл путем добавления 40 мкл PARP14 в буфер для анализа (20 мМ HEPES, pH=8, 100 мМ NaCl, 0,1% бычьего сывороточного альбумина, 2 мМ ДТТ и 0,002% Твин20), инкубируя с тестируемым соединением при 25°C в течение 30 мин, затем добавляя 10 мкл биотина-НАД (Biolog). Конечные концентрации PARP14 и биотина-НАД составляют 50 нМ и 3 мкМ, соответственно. Реакции протекали при 25°C в течение 3 ч, затем их гасили с использованием 5 мкл 10 мМ немодифицированного никотинамидадениндинуклеотида (Sigma-Aldrich). Погашенные реакционные смеси промывали 3 раза с использованием 100 мкл промывочного буфера TBST (50 мМ Трис-HCl, 150 мМ NaCl и 0,1% Твин20). Затем в промытую и высушенную чашку добавляли 25 мкл европий-N1-стрептавидина для DELFIA (Perkin Elmer), разведенного в буфере для анализа DELFIA (Perkin Elmer). После 30-мин инкубации при 25°C планшет промывали 5 раз промывочным буфером TBST. Наконец, добавили 25 мкл усиливающего раствора для DELFIA. После 5-мин инкубации планшет считывали на планшет-ридере Envision, оборудованном верхним зеркалом для LANCE/DELFIA (Perkin Elmer), с использованием возбуждения 340 нм и эмиссии 615 нм для измерения количества европия, присутствующего в каждой лунке, получая информацию о количестве биотин-НАД, который был перенесен в реакции автомодификации. Контрольные лунки, содержащие отрицательный контроль в виде растворителя 2% ДМСО или положительный контроль в виде 100 мкМ рукапариба, использовали для расчета % ингибирования, как описано ниже:

$$\%\ \text{ингибирования} = 100 \times \frac{ex615_{\text{соед}} - ex615_{\text{мин}}}{ex615_{\text{макс}} - ex615_{\text{мин}}}$$

где $ex615_{\text{соед}}$ представляет собой излучение из лунки, обработанной соединением, $ex615_{\text{мин}}$ представляет собой излучение из лунки с положительным контролем, обработанной рукапарибом, а $ex615_{\text{макс}}$ представляет собой излучение из лунки с отрицательным контролем, обработанной ДМСО.

Значения % ингибирования наносили на график как функцию от концентрации соединения, и для получения значений $IC_{50}$ применяли следующую 4-параметрическую подгонку:

$$Y = \text{Нижняя граница} + \frac{(\text{Верхняя граница} - \text{Нижняя граница})}{\left(1 + \left(\frac{X}{IC_{50}}\right)^{\text{коэффициент Хилла}}\right.}$$

где допускается колебание верхней границы и нижней границы, но они могут быть

зафиксированы на 100 или 0, соответственно, в 3-параметрической подгонке. Допускается колебание коэффициента Хилла, но он также может быть установлен на 1 в 3-параметрической подгонке. Y представляет собой % ингибирования, и X представляет собой концентрацию соединения.

Данные $IC_{50}$ для соединений примеров предоставлены ниже в таблице A-1 ("+" составляет < 1 мкМ; "++" составляет≥1 мкМ < 10 мкМ; и "+++" составляет≥10 мкМ) ,

Таблица A-1

| № Примера | $IC_{50}$ PARP14 (мкМ) |
|---|---|
| 1 | +++ |
| 2 | + |
| 3 | ++ |
| 4 | +++ |
| 5 | ++ |
| 6 | ++ |
| 7 | +++ |
| 8 | + |
| 9 | ++ |
| 10 | +++ |
| 11 | +++ |
| 12 | ++ |
| 13 | + |
| 14 | ++ |
| 15 | ++ |
| 16 | ++ |
| 17 | ++ |
| 18 | + |
| 19 | +++ |
| 20 | + |
| 21 | + |
| 22 | + |
| 23 | + |
| 24 | ++ |
| 25 | +++ |
| 26 | ++ |

| | |
|---|---|
| 27 | ++ |
| 28 | +++ |
| 29 | ++ |
| 30 | ++ |
| 31 | ++ |
| 32 | ++ |
| 33 | + |
| 34 | + |
| 35 | + |
| 36 | +++ |
| 37 | +++ |
| 38 | +++ |
| 39 | +++ |
| 40 | +++ |
| 41 | +++ |
| 42 | +++ |
| 43 | +++ |
| 44 | + |
| 45 | ++ |
| 46 | ++ |
| 47 | ++ |
| 48 | ++ |
| 49 | ++ |
| 50 | ++ |
| 51 | + |
| 52 | ++ |
| 53 | + |
| 54 | ++ |
| 55 | ++ |
| 56 | + |
| 57 | + |
| 58 | + |
| 59 | + |
| 60 | + |

| | |
|---|---|
| 61 | + |
| 62 | + |
| 63 | ++ |
| 64 | + |
| 65 | ++ |
| 66 | + |
| 67 | + |
| 68 | ++ |
| 69 | + |
| 70 | ++ |
| 71 | ++ |
| 72 | +++ |
| 73 | + |
| 74 | +++ |
| 75 | +++ |
| 76 | ++ |
| 77 | +++ |
| 78 | +++ |
| 79 | + |
| 80 | + |
| 81 | ++ |
| 82 | ++ |
| 83 | ++ |
| 84 | ++ |
| 85 | ++ |
| 86 | ++ |
| 87 | ++ |
| 88 | +++ |
| 89 | ++ |
| 90 | ++ |
| 91 | ++ |
| 92 | ++ |
| 93 | +++ |
| 94 | + |

| | |
|---|---|
| 95 | ++ |
| 96 | ++ |
| 97 | ++ |
| 98 | + |
| 99 | ++ |
| 100 | + |
| 101 | + |
| 102 | + |
| 103 | + |
| 104 | ++ |
| 105 | + |
| 106 | ++ |
| 107 | + |
| 108 | + |
| 109 | ++ |
| 110 | ++ |
| 111 | ++ |
| 112 | ++ |
| 113 | +++ |
| 114 | ++ |
| 115 | + |
| 116 | + |
| 117 | ++ |
| 118 | ++ |
| 119 | + |
| 120 | +++ |
| 121 | + |
| 122 | + |
| 123 | + |
| 124 | + |
| 125 | ++ |
| 126 | ++ |
| 127 | +++ |
| 128 | ++ |

| | |
|---|---|
| 129 | ++ |
| 130 | ++ |
| 131 | ++ |
| 132 | +++ |
| 133 | +++ |
| 134 | ++ |
| 135 | +++ |
| 136 | + |
| 137 | + |
| 138 | + |
| 139 | + |
| 140 | + |
| 141 | ++ |
| 142 | + |
| 143 | ++ |
| 144 | ++ |
| 145 | + |
| 146 | + |
| 147 | + |
| 148 | + |
| 149 | ++ |
| 150 | ++ |
| 151 | + |
| 152 | + |
| 153 | + |
| 154 | + |
| 155 | + |
| 156 | ++ |
| 157 | + |
| 158 | ++ |
| 159 | ++ |
| 160 | ++ |
| 161 | ++ |
| 162 | + |

| | |
|---|---|
| 163 | ++ |
| 164 | ++ |
| 165 | + |
| 166 | + |
| 167 | ++ |
| 168 | ++ |
| 169 | + |
| 170 | + |
| 171 | + |
| 172 | + |
| 173 | ++ |
| 174 | + |
| 175 | ++ |
| 176 | + |
| 177 | + |
| 178 | ++ |
| 179 | + |
| 180 | + |
| 181 | + |
| 182 | ++ |
| 183 | ++ |
| 184 | + |
| 185 | + |
| 186 | + |
| 187 | + |
| 188 | +++ |
| 189 | ++ |
| 190 | + |
| 191 | ++ |
| 192 | + |
| 193 | + |
| 194 | + |
| 195 | + |
| 196 | + |

| | |
|---|---|
| 197 | + |
| 198 | ++ |
| 199 | + |
| 200 | + |
| 201 | + |
| 202 | ++ |
| 203 | + |
| 204 | ++ |
| 205 | + |
| 206 | + |
| 207 | +++ |
| 208 | + |
| 209 | + |
| 210 | + |
| 211a | + |
| 211b | + |
| 212 | + |
| 213a | + |
| 213b | + |
| 214 | + |
| 215 | + |
| 216 | ++ |
| 217 | + |
| 218 | + |
| 219 | + |
| 220 | + |
| 221 | ++ |
| 222 | + |
| 223 | + |
| 224 | ++ |
| 225 | +++ |
| 226 | + |
| 227 | ++ |
| 228 | ++ |

| | |
|---|---|
| 229 | + |
| 230 | ++ |
| 231 | + |
| 232 | + |
| 233 | + |
| 234 | ++ |
| 235 | + |
| 236 | + |
| 237 | + |
| 238 | + |
| 239a | + |
| 239b | + |
| 240 | + |
| 241 | + |
| 242 | ++ |
| 243 | + |
| 244 | + |
| 245 | ++ |
| 246 | + |
| 247 | + |
| 248 | + |
| 249 | + |
| 250 | + |
| 251 | + |
| 252 | + |
| 253 | + |
| 254 | + |
| 255 | + |
| 256 | + |
| 257 | + |
| 258 | + |
| 259 | + |
| 260 | +++ |
| 261 | + |

| | |
|---|---|
| 262 | + |
| 263 | + |
| 264 | + |
| 265 | + |
| 266 | + |
| 267 | + |
| 268 | + |
| 269 | + |
| 270 | + |
| 271 | + |
| 272 | ++ |
| 273 | + |
| 274 | + |
| 275 | + |
| 276 | + |
| 277 | + |
| 278 | + |
| 279 | + |
| 280 | + |
| 281 | + |
| 282 | + |
| 283 | + |
| 284 | + |
| 285 | + |
| 286 | + |
| 287 | + |
| 288 | + |
| 289 | ++ |
| 290 | + |
| 291 | + |
| 292 | + |
| 293 | + |
| 294 | + |
| 295 | + |

| | |
|---|---|
| 296 | + |
| 297 | ++ |
| 298 | + |
| 299 | + |
| 300 | + |
| 301 | + |
| 302 | + |
| 303 | + |
| 304 | + |
| 305 | + |
| 306 | ++ |
| 307 | + |
| 308 | + |
| 309 | + |
| 310 | + |
| 311 | ++ |
| 312 | + |
| 313 | + |
| 314 | + |
| 315 | + |
| 316 | + |
| 317 | + |
| 318 | + |
| 319 | + |
| 320 | + |
| 321a | + |
| 321b | + |
| 322 | + |
| 323a | + |
| 323b | + |
| 324 | + |
| 325a | + |
| 325b | + |
| 326 | + |

| | |
|---|---|
| 327a | + |
| 327b | + |
| 328 | + |
| 329 | + |
| 330 | + |
| 331 | + |
| 332 | + |
| 333 | + |
| 334 | + |
| 335a | + |
| 335b | + |
| 336 | ++ |
| 337 | + |
| 338 | + |
| 339 | + |
| 340 | + |
| 341 | + |
| 342 | + |
| 343 | + |
| 344 | + |
| 345 | + |
| 346 | + |
| 347 | + |
| 348 | + |
| 349 | + |
| 350 | + |
| 351 | + |
| 352 | ++ |
| 353 | + |
| 354 | + |
| 355 | + |
| 356 | + |
| 357 | + |
| 358 | + |

| | |
|---|---|
| 359 | + |
| 360 | + |
| 361 | + |
| 362 | + |
| 363 | + |
| 364 | + |
| 365 | + |
| 366 | + |
| 367 | + |
| 368 | ++ |
| 369 | + |
| 370 | + |
| 371 | + |
| 372 | + |
| 373 | + |
| 374 | + |
| 375 | + |
| 376 | + |
| 377 | + |
| 378 | + |
| 379 | + |
| 380 | + |
| 381 | + |
| 382 | + |
| 383 | + |
| 384 | + |
| 385 | + |
| 386 | + |
| 387 | + |
| 388 | + |
| 389 | + |
| 390 | + |
| 391 | + |
| 392 | + |

| | |
|---|---|
| 393 | + |
| 394 | + |
| 395 | + |
| 396 | + |
| 397 | + |
| 398 | + |
| 399 | + |
| 400 | +++ |
| 401 | + |
| 402 | + |
| 403 | +++ |
| 404 | + |
| 405 | + |
| 406 | + |
| 407 | ++ |
| 408 | ++ |
| 409 | + |
| 410 | + |
| 411 | + |
| 412 | + |
| 413 | + |
| 414 | + |
| 415 | + |
| 416 | + |
| 417 | + |
| 418 | + |
| 419 | + |
| 420 | + |
| 421 | + |
| 422 | + |
| 423 | + |
| 424 | + |
| 425 | + |
| 426 | + |

| | |
|---|---|
| 427 | + |

**Пример B: уровни экспрессии мРНК PARP14 при различных типах рака**

На фигуре 1 показаны уровни экспрессии мРНК PARP14 при различных типах рака по сравнению с соответствующими им нормальными тканями. Данные по секвенированию РНК загружали из Консорциума по геному рака (TCGA) и анализировали. Отдельные точки представляют значения от отдельных образцов, прямоугольники представляют интерквартильные или средние 50% данных с горизонтальными линиями, представлящими собой групповую медиану, вертикальные линии представляют верхний и нижний квартили данных. Очевидно, что мРНК PARP14 выше по сравнению с нормальной тканью при некоторых типах рака. BLCA=рак мочевого пузыря, BRCA=рак молочной железы, ESCA=рак пищевода, HNSC=рак головы и шеи, KIRP=сосочковый рак почки, KIRC=светлоклеточный рак почки, READ=рак прямой кишки, STAD=рак желудка, THCA=рак щитовидной железы, UCEC-рак матки. $^{*}p < 0,05$, $^{*}p < 0,01$, $^{*}p < 0,001$, критерий Уилкоксона.

**Пример C. Уменьшение продукции IL-10 в клетках путем обработки ингибиторами PARP14**

Фигуры 2A и 2B иллюстрируют, что обработка in vitro различными ингибиторами PARP14 снижает продукцию IL-10 в IL-4-стимулированных M2-подобных макрофагах. Фигура A) Экспериментальная схема. Моноциты выделяли из периферической крови человека и культивировали в присутствии ингибиторов M-CSF и PARP14 (в концентрации 10 или 3 мкМ) в течение 96 ч. M-CSF дифференцирует моноциты в макрофаги M-0. Затем среду заменяли свежей средой, содержащей ингибиторы IL-4 и PARP14 (в концентрации 10 или 3 мкМ), и клетки инкубировали в течение еще 48 ч. Фигура B) Уровни IL-10 в супернатанте культуры ткани, измеренные с помощью ELISA, для клеток, обработанных, как описано в A.

$^{*}p < 0,5$, $^{*}p < 0,01$, $^{*}p <0,001$; статистическую значимость определяли методом Холма-Сидака.

Выделение первичных человеческих моноцитов (PBMC) из цельной крови: Первичные моноциты выделяли из цельной крови (iSPECIMEN; 500 мл), собранной от здоровых доноров. Кровь разводили в соотношении 1:1 с помощью буфера EasySep (STEMCELL Technologies 20144) и наслаивали на лимфопрепарат (STEMCELL Technologies 07811) в пробирках SepMate (STEMCELL Technologies 85450) для выделения PBMC в соответствии с инструкциями производителя. Выделенные PBMC объединяли, промывали буфером EasySep, ресуспендировали в соответствующем объеме раствора хлорида аммония (STEMCELL Technologies 07850; 10-15 мл) для лизиса эритроцитов и осторожно встряхивали в течение 10 мин. Общий объем увеличивали до 40 мл с помощью буфера EasySep для разбавления лизиса эритроцитов, затем клетки центрифугировали при 1500 об/мин в течение 5 минут. Свежий буфер EasySep использовали для ресуспендирования PBMC для подсчета. Набор EasySep для выделения человеческих моноцитов (STEMCELL Technologies 19359) использовали для выделения моноцитов из

клеточной популяции PBMC в соответствии с инструкциями производителя. Обогащенную моноцитами клеточную популяцию ресуспендировали в свежем буфере EasySep для подсчета и посева для последующих анализов.

Дифференцировка моноцитов до макрофагов, поляризация M2 и ингибирование PARP14: Моноциты высевали в день 0 в среду для макрофагов ImmunoCult SF (STEMCELL Technologies 10961), содержащую 50 нг/мл M-CSF (STEMCELL Technologies 78057), при плотности 1 миллион клеток на 1 мл среды в 12-луночных планшетах и позволяли расти и дифференцироваться в макрофаги в течение 6 дней. На четвертый день в каждую лунку добавляли половину исходного объема среды. Через шесть дней после посева моноцитов клетки обрабатывали с помощью 3 нг/мл человеческого рекомбинантного IL-4 (STEMCELL Technologies 78045), и образцы собирали (среда и клетки) через 24, 48 и 72 часа. Клетки обрабатывали ингибиторами PARP14 (примеры 102, 108 и 115) или ДМСО на 2-й или 4-й день после посева в концентрациях 10 мкмоль/л и 3 мкмоль/л.

Определение IL-10: Уровни IL-10 в супернатантах первичных человеческих макрофагов M2 определяли с помощью набора ELISA для IL-10 (STEMCELL Technologies 02013) в соответствии с инструкциями производителя. Вкратце, супернатанты собирали в указанные моменты времени и удаляли любые плавающие клетки перед тем, как хранили при -80°C до готовности к использованию. Супернатанты разбавляли в соотношении 1:3 для анализа, и концентрации определяли по стандартной кривой для IL-10 набора и нормализовали по общему клеточному белку.

**Пример D. Ингибирование роста опухоли путем обработки ингибитором PARP14**

Фигуры 3A и 4A иллюстрируют, что ингибитор PARP14 (пример 235) уменьшает рост опухоли на мышиных сингенных моделях (A) 4T1 и (B) LL/2. Для исследования 4T1 (фигуры 3A и 3B) самок мышей BALB/c инокулировали ортотопически в жировую подушку молочных желез с использованием $1\times10^5$ клеток 4T1 (ATCC, CRL-2539™) для развития опухоли. Через семь дней после инокуляции опухоли отбирали 16 мышей с размером опухоли в диапазоне 41-78 мм$^3$ (средний размер опухоли 56 мм$^3$) и распределяли на 2 группы с использованием стратифицированной рандомизации с 8 мышами в каждой группе на основании объемов их опухоли. Лечение начинали со следующего дня после рандомизации (определяемого как день рандомизации Д0) и лечили носителем (0,5% метилцеллюлоза+0,2% Твин 80) или соединением примера 235 (500 мг/кг ПО два раза в день * 21 день). Размеры опухолей измеряли три раза в неделю во время лечения. Все исследование прекращали на Д20. Ингибирование роста опухоли на 31% наблюдали для группы лечения по сравнению с группой носителя.

Для исследования LL/2 (фигуры 4A-4C) самкам мышей C57BL/6 инокулировали подкожно в правый бок $5 \times 10^5$ клеток LL/2 (ATCC, CRL-1642™) для развития опухоли. Через пять дней после инокуляции опухоли отбирали 16 мышей с размером опухоли в диапазоне 37-72 мм$^3$ (средний размер опухоли 51 мм$^3$) и распределяли на 2 группы с

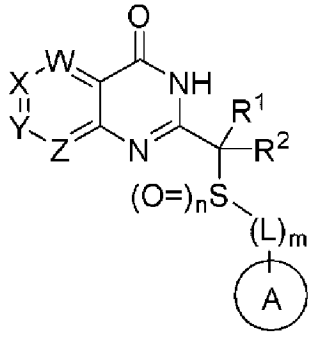
использованием стратифицированной рандомизации с 8 мышами в каждой группе на основании объемов их опухоли. Лечение начинали со следующего дня после рандомизации (определяемого как день рандомизации Д0) и лечили носителем (0,5% метилцеллюлоза+0,2% Твин 80) или соединением примера 235 (500 мг/кг ПО два раза в день * 21 день). Размеры опухолей измеряли три раза в неделю во время лечения. Все исследование прекращали на Д21. Ингибирование роста опухоли на 63% наблюдали для группы лечения по сравнению с группой носителя.

Средний объем опухоли и стандартную ошибку среднего (SEM) для обоих исследований наносили на график и показаны на фигурах 3A и 4A. Статистическая значимость, рассчитанная с использованием множественных сравнений двухфакторного анализа ANOVA, где каждую группу лечения сравнивали с контролем носителем, обозначена звездочкой. Статистические исследования выполняли для групп с потерей животных менее чем на 20% (Д20 для 4T1, Д17 для LL/2). Выживаемость определяли для исследования LL/2 (фигура 4B). Отдельных мышей умерщвляли, как только они достигли конечной точки терминации (объем опухоли > 2000 $мм^3$). Время от начала лечения до терминации считали временем их выживания и отображали в формате кривой выживаемости Каплана-Мейера. Мышей, оставшихся на дату окончания 21-дневного исследования, умерщвляли на 21 день после начала лечения. Концентрация в плазме соединения примера 235 через 2 и 12 часов после последней дозы в конце исследования нанесена на график (фигуры 3B и 4C).

Различные модификации изобретения, в дополнение к описанным в настоящем документе, будут очевидны для специалистов в данной области техники из предшествующего описания. Такие модификации также предназначены для попадания в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, патентные заявки и публикации, процитированные в настоящей заявке, включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

W представляет собой $CR^W$ или N;

X представляет собой $CR^X$ или N;

Y представляет собой $CR^Y$ или N;

Z представляет собой $CR^Z$ или N;

где не более двух из W, X, Y и Z одновременно представляют собой N;

Кольцо A представляет собой моноциклический или полициклический $C_{3-14}$ циклоалкил, или кольцо A представляет собой моноциклический или полициклический 4-18-членный гетероциклоалкил, где кольцо A необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 $R^A$, и кольцо A присоединено к фрагменту $-(L)_m-$ формулы I через неароматическое кольцо, когда кольцо A является полициклическим;

L представляет собой $-(CR^5R^6)_{t-}$, $-(CR^5R^6)_p-O-(CR^5R^6)_q-$, $-(CR^5R^6)_p-S-(CR^5R^6)_q-$, $-(CR^5R^6)_p-NR^3-(CR^5R^6)_q-$, $-(CR^5R^6)_p-CO-(CR^5R^6)_q-$, $-(CR^5R^6)_r-C(O)O-(CR^5R^6)_s-$, $-(CR^5R^6)_r-CONR^3-(CR^5R^6)_s-$, $-(CR^5R^6)_p-SO-(CR^5R^6)_q-$, $-(CR^5R^6)_p-SO_2-(CR^5R^6)_q-$, $-(CR^5R^6)_r-SONR^3-(CR^5R^6)_s-$ или $-NR^3CONR^4-$;

$R^1$ и $R^2$ каждый независимо выбран из H и метила;

$R^3$ и $R^4$ каждый независимо выбран из H и $C_{1-4}$ алкила;

$R^5$ и $R^6$ каждый независимо выбран из H, галогена, $C_{1-4}$ алкила, $C_{1-4}$ алкокси, $C_{1-4}$ галогеналкила, амино, $C_{1-4}$ алкиламино и $C_{2-8}$ диалкиламино;

каждый $R^A$ независимо выбран из галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $C_{1-6}$ галогеналкила, $C_{6-10}$ арила, $C_{3-7}$ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкила, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$алкила, 5-10-членного гетероарил-$C_{1-4}$ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкила, CN, $NO_2$, $OR^{a1}$, $SR^{a1}$, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; где указанные $C_{1-6}$ алкил, $C_{2-6}$ алкенил, $C_{2-6}$ алкинил, $C_{1-6}$ галогеналкил, $C_{6-10}$ арил, $C_{3-7}$ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкил, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$ алкил, 5-10-

членный гетероарил-$C_{1-4}$ алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкил из числа $R^A$ каждый необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из $Cy^1$, $Cy^1$-$C_{1-4}$ алкила, галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $C_{1-6}$ галогеналкила, CN, $NO_2$, $OR^{a1}$, $SR^{a1}$, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

$R^W$, $R^X$, $R^Y$ и $R^Z$ каждый независимо выбран из H, галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $C_{1-6}$ галогеналкила, $C_{6-10}$ арила, $C_{3-7}$ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкила, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$ алкила, 5-10-членного гетероарил-$C_{1-4}$ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкила, CN, $NO_2$, $OR^{a2}$, $SR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; где указанные $C_{1-6}$ алкил, $C_{2-6}$ алкенил, $C_{2-6}$ алкинил, $C_{1-6}$ галогеналкил, $C_{6-10}$ арил, $C_{3-7}$ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкил, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$ алкил, 5-10-членный гетероарил-$C_{1-4}$ алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкил из числа $R^W$, $R^X$, $R^Y$ или $R^Z$ каждый необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из $Cy^2$, $Cy^2$-$C_{1-4}$ алкила, галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $C_{1-6}$ галогеналкила, CN, $NO_2$, $OR^{a2}$, $SR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

где, когда W представляет собой $CR^W$, X представляет собой C $CR^X$, Y представляет собой $CR^Y$, и Z представляет собой $CR^Z$, тогда по меньшей мере один из $R^W$, $R^X$, $R^Y$ и $R^Z$ является отличным от H;

каждый $Cy^1$ независимо выбран из $C_{6-10}$ арила, $C_{3-7}$ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $C_{1-6}$ галогеналкила, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкила, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$ алкила, 5-10-членного гетероарил-$C_{1-4}$ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкила, CN, $NO_2$, $OR^{a1}$, $SR^{a1}$, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

каждый $Cy^2$ независимо выбран из $C_{6-10}$ арила, $C_{3-7}$ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $C_{1-6}$ галогеналкила, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкила, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$

алкила, 5-10-членного гетероарил-$C_{1-4}$ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкила, CN, $NO_2$, $OR^{a2}$, $SR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

каждый $R^{a1}$, $R^{b1}$, $R^{c1}$, $R^{d1}$, $R^{a2}$, $R^{b2}$, $R^{c2}$ и $R^{d2}$ независимо выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, $C_{1-6}$ галогеналкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $C_{6-10}$ арила, $C_{3-7}$ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкила, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$ алкила, 5-10-членного гетероарил-$C_{1-4}$ алкила и 4-10 членного гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкила, где указанные $C_{1-6}$ алкил, $C_{2-6}$ алкенил, $C_{2-6}$ алкинил, $C_{6-10}$ арил, $C_{3-7}$ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкил, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$ алкил, 5-10-членный гетероарил-$C_{1-4}$ алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкил из числа $R^{a1}$, $R^{b1}$, $R^{c1}$, $R^{d1}$, $R^{a2}$, $R^{b2}$, $R^{c2}$ или $R^{d2}$ необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из $Cy^3$, $Cy^3$-$C_{1-4}$ алкила, галогена, $C_{1-4}$ алкила, $C_{1-4}$ галогеналкила, $C_{1-6}$ галогеналкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, CN, $OR^{a3}$, $SR^{a3}$, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

каждый $Cy^3$ представляет собой $C_{6-10}$ арил, $C_{3-7}$ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил или 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, $C_{1-4}$ алкила, $C_{1-4}$ галогеналкила, $C_{1-6}$ галогеналкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, CN, $OR^{a3}$, $SR^{a3}$, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

$R^{a3}$, $R^{b3}$, $R^{c3}$ и $R^{d3}$ независимо выбраны из H, $C_{1-6}$ алкила, $C_{1-6}$ галогеналкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $C_{6-10}$ арила, $C_{3-7}$ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкила, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$ алкила, 5-10-членного гетероарил-$C_{1-4}$ алкила и 4-10-членного гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкила, где указанные $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ галогеналкил, $C_{2-6}$ алкенил, $C_{2-6}$ алкинил, $C_{6-10}$ арил, $C_{3-7}$ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкил, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$ алкил, 5-10-членный гетероарил-$C_{1-4}$ алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкил каждый необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{1-6}$ алкокси, $C_{1-6}$ галогеналкила и $C_{1-6}$ галогеналкокси;

или $R^{c1}$ и $R^{d1}$ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $C_{1-4}$ алкила, $C_{1-4}$ галогеналкила, CN, $OR^{a3}$, $SR^{a3}$, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$,

$S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

или $R^{c2}$ и $R^{d2}$ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $C_{1-4}$ алкила, $C_{1-4}$ галогеналкила, CN, $OR^{a3}$, $SR^{a3}$, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

каждый $R^{e1}$, $R^{e2}$ и $R^{e3}$ независимо выбран из H, $C_{1-4}$ алкила и CN;

m равно 0 или 1,

n равно 0, 1 или 2;

p равно 0, 1 или 2;

q равно 0, 1 или 2, где p+q равно 0, 1 или 2;

r равно 0 или 1;

s равно 0 или 1, где r+s равно 0 или 1; и

t равно 1, 2 или 3;

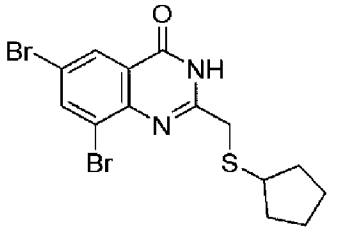
где любая вышеупомянутая гетероарильная или гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из O, N и S;

где один или несколько образующих кольцо атомов C или N любой вышеупомянутой гетероциклоалкильной группы необязательно замещены оксо (=O) группой;

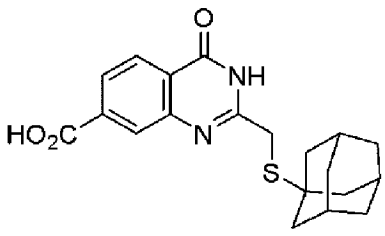
где один или несколько образующих кольцо атомов S любой вышеупомянутой гетероциклоалкильной группы необязательно замещены одной или двумя оксо (=O) группами;

где, когда W представляет собой $CR^W$, X представляет собой $CR^X$, Y представляет собой $CR^Y$, и Z представляет собой $CR^Z$, и когда m равно 1 или 2, тогда $R^X$ и $R^Y$ не оба представляют собой метоксигруппу;

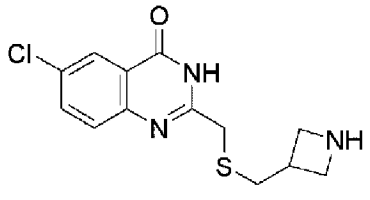
где соединение является отличным от:



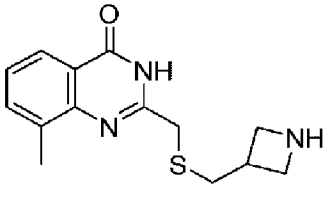
,



,



и



.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где W представляет собой $CR^W$; X представляет собой $CR^X$; Y представляет собой $CR^Y$; и Z

представляет собой $CR^Z$.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где W представляет собой N; X представляет собой $CR^X$; Y представляет собой $CR^Y$; и Z представляет собой $CR^Z$.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где W представляет собой $CR^W$; X представляет собой N; Y представляет собой $CR^Y$; и Z представляет собой $CR^Z$.

5. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где W представляет собой $CR^W$; X представляет собой $CR^X$; Y представляет собой N; и Z представляет собой $CR^Z$.

6. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где W представляет собой $CR^W$; X представляет собой $CR^X$; Y представляет собой $CR^Y$; и Z представляет собой N.

7. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой моноциклический или полициклический $C_{3-14}$ циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 $R^A$, где кольцо A присоединено к фрагменту $-(L)_m-$ формулы I через неароматическое кольцо, когда кольцо A является полициклическим.

8. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой моноциклический $C_{3-7}$ циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 $R^A$.

9. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 $R^A$.

10. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой циклогексил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 $R^A$.

11. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой моноциклический или полициклический 4-18-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 $R^A$, и где кольцо A присоединено к фрагменту $-(L)_m-$ формулы I через неароматическое кольцо, когда кольцо A является полициклическим.

12. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 $R^A$.

13. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой оксетанил, тетрагидропиранил, оксепанил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, азепанил или тетрагидротиопиранил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 $R^A$.

14. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль,

где кольцо A представляет собой оксетанил, тетрагидропиранил, оксепанил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или азепанил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 $R^A$.

15. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 $R^A$.

16. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой пиперидин-4-ил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 $R^A$.

17. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой тетрагидропиранил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 $R^A$.

18. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой тетрагидропиран-4-ил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 $R^A$.

19. Соединение по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой -$(CR^5R^6)_t$-.

20. Соединение по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой -$(CR^5R^6)_t$-, и t равно 1.

21. Соединение по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой -$CH_2$-.

22. Соединение по любому из пп.1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, где m равно 0.

23. Соединение по любому из пп.1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, где m равно 1.

24. Соединение по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 0.

25. Соединение по любому из пп.1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где $R^1$ и $R^2$ оба представляют собой H.

26. Соединение по любому из пп.1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где $R^1$ представляет собой метил, и $R^2$ представляет собой H.

27. Соединение по любому из пп.1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый $R^A$ независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, галогена, $C_{1-6}$ галогеналкила, $OR^{a1}$, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкила и 5-10-членного гетероарил-$C_{1-4}$ алкила; где указанные $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ галогеналкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкил и 5-10-членный гетероарил-$C_{1-4}$ алкил каждый необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из $Cy^1$, $Cy^1$-$C_{1-4}$ алкила, галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $C_{1-6}$ галогеналкила, CN, $NO_2$, $OR^{a1}$, $SR^{a1}$, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$,

$NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

28. Соединение по любому из пп.1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый $R^A$ независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, $OR^{a1}$, $C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}R^{d1}$ и $S(O)_2R^{b1}$; где указанный $C_{1-6}$ алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из $Cy^1$, $Cy^1$-$C_{1-4}$ алкила, галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $C_{1-6}$ галогеналкила, CN, $NO_2$, $OR^{a1}$, $SR^{a1}$, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

29. Соединение по любому из пп.1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый $R^A$ независимо выбран из галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{1-6}$ галогеналкила, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкила, 5-10-членного гетероарил-$C_{1-4}$ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкила, CN, $OR^{a1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $C(O)R^{b1}$, $C(O)OR^{a1}$ и $S(O)_2R^{b1}$, где указанные $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ галогеналкил, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкил, 5-10-членный гетероарил-$C_{1-4}$ алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкил каждый необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, $OR^{a1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)R^{b1}$ и $NR^{c1}C(O)R^{b1}$.

30. Соединение по любому из пп.1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый $R^A$ независимо выбран из галогена, $C_{1-6}$ галогеналкила, $OR^{a1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ и $C(O)OR^{a1}$.

31. Соединение по любому из пп.1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где $R^A$ представляет собой $OR^{a1}$.

32. Соединение по любому из пп.1-31 или его фармацевтически приемлемая соль, где $R^{a1}$ представляет собой H, $C_{1-6}$ алкил, или $C_{1-6}$ галогеналкил.

33. Соединение по любому из пп.1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый $R^W$, $R^X$, $R^Y$ и $R^Z$ независимо выбран из H, галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{1-6}$ галогеналкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкила, CN, $OR^{a2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ и $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; где указанные $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ галогеналкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил и $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкил из числа $R^W$, $R^X$, $R^Y$ и $R^Z$ каждый необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из $Cy^2$, $Cy^2$-$C_{1-4}$ алкила, галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $C_{1-6}$ галогеналкила, CN, $NO_2$, $OR^{a2}$, $SR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

34. Соединение по любому из пп.1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый $R^W$, $R^X$, $R^Y$ и $R^Z$ независимо выбран из H, галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{1-6}$

галогеналкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкила, CN, $OR^{a2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$ и $NR^{c2}C(O)R^{b2}$; где указанные $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ галогеналкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил и $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкил из числа $R^W$, $R^X$, $R^Y$ и $R^Z$ каждый необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из $Cy^2$, $Cy^2$-$C_{1-4}$ алкила, галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{2-6}$ алкенила, $C_{2-6}$ алкинила, $C_{1-6}$ галогеналкила, CN, $NO_2$, $OR^{a2}$, $SR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

35. Соединение по любому из пп.1-34 или его фармацевтически приемлемая соль, где W представляет собой $CR^W$, и $R^W$ является отличным от H.

36. Соединение по любому из пп.1-34 или его фармацевтически приемлемая соль, где W представляет собой $CR^W$, и $R^W$ представляет собой H.

37. Соединение по любому из пп.1-34 или его фармацевтически приемлемая соль, где $R^W$ выбран из $C_{1-6}$ алкила, $C_{1-6}$ галогеналкила, галогена и $OR^{a2}$, где указанные $C_{1-6}$ алкил и $C_{1-6}$ галогеналкил каждый необязательно замещены $OR^{a2}$.

38. Соединение по любому из пп.1-34 или его фармацевтически приемлемая соль, где $R^W$ выбран из $C_{1-6}$ алкила, $C_{1-6}$ галогеналкила, CN, галогена и $OR^{a2}$, где указанные $C_{1-6}$ алкил и $C_{1-6}$ галогеналкил каждый необязательно замещены $OR^{a2}$.

39. Соединение по любому из пп.1-34 или его фармацевтически приемлемая соль, где $R^W$ представляет собой галоген.

40. Соединение по любому из пп.1-34 или его фармацевтически приемлемая соль, где $R^W$ представляет собой F.

41. Соединение по любому из пп.1-40 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой $CR^X$, и $R^X$ является отличным от H.

42. Соединение по любому из пп.1-40 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой $CR^X$, и $R^X$ представляет собой H.

43. Соединение по любому из пп.1-40 или его фармацевтически приемлемая соль, где $R^X$ выбран из $C_{1-6}$ алкила, галогена и $OR^{a2}$.

44. Соединение по любому из пп.1-43 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой $CR^Y$, и $R^Y$ является отличным от H.

45. Соединение по любому из пп.1-43 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой $CR^Y$, и $R^Y$ представляет собой H.

46. Соединение по любому из пп.1-43 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой $CR^Y$, и $R^Y$ независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, $OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ и $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

47. Соединение по любому из пп.1-43 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой $CR^Y$, и $R^Y$ независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$ алкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, галогена, CN,

$OR^{a2}$, $SR^{a2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ и $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, где указанные $C_{1-6}$ алкил, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$ алкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил из числа $R^Y$ каждый необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, $C_{1-6}$ алкила, $C_{1-6}$ галогеналкила, CN, $NO_2$, $OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$ и $S(O)_2R^{b2}$.

48. Соединение по любому из пп.1-43 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой $CR^Y$, и $R^Y$ независимо выбран из $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ и $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

49. Соединение по любому из пп.1-43 или его фармацевтически приемлемая соль, где представляет собой $CR^Y$, и $R^Y$ независимо выбран из $C_{1-6}$ алкила и $OR^{a2}$.

50. Соединение по любому из пп.1-49 или его фармацевтически приемлемая соль, где $R^{a2}$ выбран из H, $C_{1-6}$ алкила, $C_{1-6}$ галогеналкила, $C_{6-10}$ арила, $C_{3-7}$ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкила, $C_{3-7}$ циклоалкила-$C_{1-4}$ алкила и 4-10-членного гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкила, где указанные $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ галогеналкил, $C_{6-10}$ арил, $C_{3-7}$ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкил, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$ алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкил каждый необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из $C_{1-4}$ алкила, $C_{1-4}$-галогеналкила, галогена, CN, $OR^{a3}$, $C(O)R^{b3}$, $C(O)OR^{a3}$ и $S(O)_2R^{b3}$.

51. Соединение по любому из пп.1-43 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой $CR^Y$, и $R^Y$ независимо выбран из $NR^{c2}R^{d2}$ и $NR^{c2}C(O)R^{b2}$.

52. Соединение по любому из пп.1-51 или его фармацевтически приемлемая соль, где $R^{c2}$ и $R^{d2}$ каждый независимо выбраны из H, $C_{1-6}$ алкила, $C_{1-6}$ галогеналкила, $C_{6-10}$ арила, $C_{3-7}$ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкила, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$ алкила и 4-10-членного гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкила, где указанные $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ галогеналкил, $C_{6-10}$ арил, $C_{3-7}$ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, $C_{6-10}$ арил-$C_{1-4}$ алкил, $C_{3-7}$ циклоалкил-$C_{1-4}$ алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил-$C_{1-4}$ алкил каждый необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из $C_{1-4}$ алкила, $C_{1-4}$ галогеналкила, галогена, CN, $OR^{a3}$, $C(O)R^{b3}$, $C(O)OR^{a3}$ и $S(O)_2R^{b3}$.

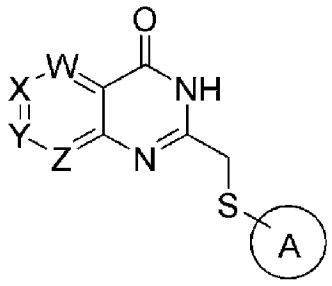
53. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой $CR^Z$, и $R^Z$ является отличным от H.

54. Соединение по любому из пп.1-52 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой $CR^Z$, и $R^Z$ представляет собой H.

55. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой $CR^Z$, и $R^Z$ представляет собой $C_{1-6}$ алкил.

56. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой $CR^Z$, и $R^Z$ представляет собой $C_{1-6}$ алкил, галоген или CN.

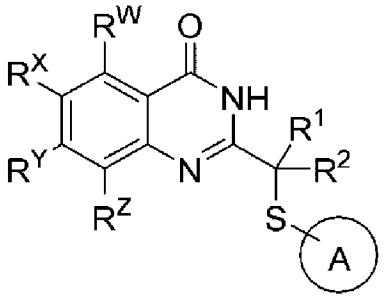
57. Соединение по любому из пп.1-56, имеющее формулу II:



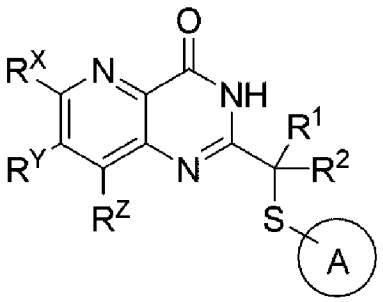
II

или его фармацевтически приемлемая соль.

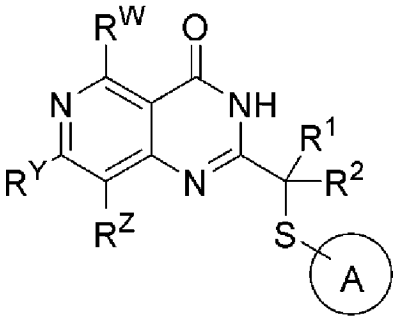
58. Соединение по любому из пп.1-56, имеющее формулу IIIA, IIIB, IIIC, IIID или IIIE:



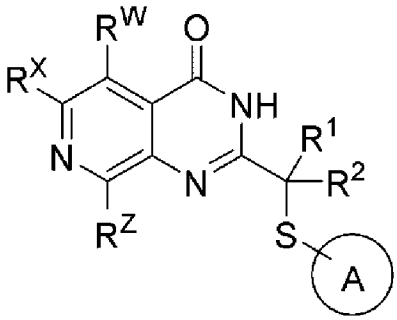
IIIA



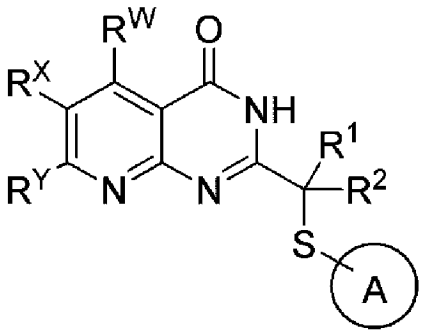
IIIB



IIIC



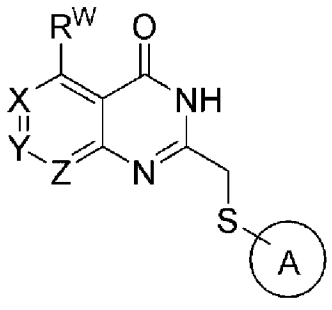
IIID



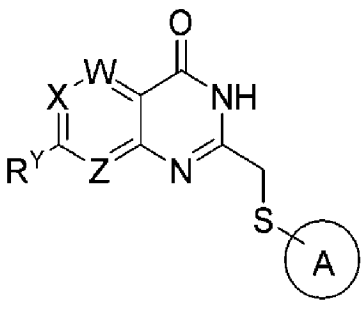
IIIE

или его фармацевтически приемлемая соль.

59. Соединение по любому из пп.1-56, имеющее формулу IVA или IVB:



IVA



IVB

или его фармацевтически приемлемая соль.

60. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из

4-оксо-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)-3,4-дигидрохиназолин-7-карбонитрила;

8-метил-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

6-метил-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

6-метокси-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

8-хлор-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

8-метокси-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

8-метил-2-(1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)этил)хиназолин-4(3Н)-она;

5-фтор-8-метил-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

5-метил-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

8-бензил-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-бензил-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

8-метил-2-((((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

8-метил-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3Н)-она трифторацетата;

8-метил-2-(((1-метилпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

8-метил-2-((пирролидин-3-илтио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

8-метил-2-(((1-метилпирролидин-3-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

2-(((1-ацетилпиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она;

8-метил-2-(((1-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

8-метил-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)сульфонил)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

2-((азепан-4-илтио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она;

2-(((4-(диметиламино)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она;

2-(((4-гидроксициклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она;

2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она;

2-((((*цис*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она;

2-((азетидин-3-илтио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она;

2-((((*транс*)-4-метоксициклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она;

2-((((*цис*)-4-метоксициклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она;

4-оксо-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)-3,4-дигидрохиназолин-8-карбонитрила;

7-феноксi-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-фтор-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-метокси-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

8-метил-2-(((1-метилпиперидин-3-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-фтор-8-метил-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

5-тлор-8-метил-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

8-метил-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)-5-(трифторметил)хиназолин-4(3Н)-она;

2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4(3Н)-она;

2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3Н)-она;

2-((((*транс*)-3-(бензилокси)циклобутил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она;

8-метил-2-((оксетан-3-илтио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3Н)-она;

8-метил-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4(3Н)-она;

8-метил-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3Н)-она;

2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4(3Н)-она;

6-хлор-8-метил-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7,8-дифтор-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-фтор-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

2-(((*транс*-3-гидроксициклобутил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она;

8-метил-2-((пиперидин-3-илтио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

2-(((*транс*-4-аминоциклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она;

2-(((*цис*-4-аминоциклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она;

5-фтор-8-метил-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

2-(((транс-3-аминоциклобутил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она;

2-(((4-аминоциклопентил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она;

2-(((*транс*-4-аминоциклопентил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она;

2-(((*цис*-4-аминоциклопентил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она;

5-фтор-2-(((4-гидроксициклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она;

5-фтор-2-(((*транс*-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она;

5-фтор-2-(((*цис*-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она;

2-(((4-гидроксициклогексил)тио)метил)-8-метил-5-(трифторметил)хиназолин-4(3Н)-она;

2-(((*транс*-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-8-метил-5-(трифторметил)хиназолин-4(3Н)-она;

2-(((*цис*-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-8-метил-5-(трифторметил)хиназолин-4(3Н)-она;

2-(((*транс*-4-(гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

2-(((*цис*-4-(гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

2-(((4-(аминометил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

2-(((*цис*-4-(аминометил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

2-(((*транс*-4-(аминометил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

2-(((4-((диметиламино)метил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

2-(((*цис*-4-((диметиламино)метил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

2-(((*транс*-4-((диметиламино)метил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

2-(((*транс*-3-(гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

2-(((*цис*-3-(гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

2-((((*цис*)-3-((диметиламино)метил)циклогексил)тио)метил)-8-метил хиназолин-4(3H)-она;

8-метил-2-(((*транс*-4-((метиламино)метил)циклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-амино-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

N-(4-оксо-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)ацетамида;

N-(4-оксо-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)бензамида;

N-метил-4-оксо-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-3,4-дигидрохиназолин-7-карбоксамида;

4-оксо-N-фенил-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-3,4-дигидрохиназолин-7-карбоксамида;

7-(фениламино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(пиридин-3-иламино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(пиридин-2-иламино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-((4-метоксифенил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-((3-метоксифенил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-((2-метоксифенил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(пиразин-2-иламино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-

она;

7-(пиридин-4-иламино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(пиримидин-5-иламино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-((1-метил-1Н-имидазол-2-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)-7-(тиазол-2-иламино)хиназолин-4(3Н)-она;

7-((2-метилпиридин-3-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-((4-метилпиридин-3-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-((5-метилпиридин-3-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(изоксазол-3-иламино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

8-метил-7-(фениламино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(бензилокси)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

2-(((4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-(фениламино)хиназолин-4(3Н)-она;

2-(((*транс*-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-(фениламино)хиназолин-4(3Н)-она;

2-(((*цис*-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-(фениламино)хиназолин-4(3Н)-она;

2-(((*цис*-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3Н)-она;

2-(((*транс*-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(циклопентиламино)-2-(((транс-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(циклопентиламино)-2-(((цис-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

2-(((*транс*-4-(гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)-7-(фениламино)хиназолин-4(3Н)-она;

2-(((*цис*-4-(гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)-7-(фениламино)хиназолин-4(3Н)-она;

2-(((*цис*-4-(гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)-7-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3Н)-она;

2-(((*транс*-4-(гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)-7-(пиридин-3-иламино)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(циклогексиламино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(диметиламино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(метиламино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-морфолино-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(циклопентиламино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(изопропиламино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-((пиридин-4-илметил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-((пиридин-2-илметил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(бензиламино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-((1-фенилэтил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)-7-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(циклобутиламино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-((пиридин-3-илметил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(циклопропиламино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(циклогексил(метил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-[(1-бензил-3-пиперидил)амино]-2-(тетрагидропиран-4-илсульфанилметил)-3Н-хиназолин-4-она;

7-(3-пиперидиламино)-2-(тетрагидропиран-4-илсульфанилметил)-3Н-хиназолин-4-она;

7-((1-бензилпиперидин-4-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(пиперидин-4-иламино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(пирролидин-3-иламино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил) хиназолин-4(3Н)-она;

7-((1-ацетилпиперидин-3-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-((1-ацетилпирролидин-3-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

8-метил-7-фенокси-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(циклогексиламино)-2-(((*транс*-4-(гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(циклогексиламино)-2-(((*цис*-4-(гидроксиметил)циклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

8-метил-2-(((1-((1-метил-1Н-имидазол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

N-(4-((4-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-ил)метил)фенил)ацетамида;

2-(((1-(4-(диметиламино)бензил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она;

4-((4-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-ил)метил)бензонитрила;

2-(((1-((1Н-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она;

8-метил-2-(((1-((1-метил-1Н-индазол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-хиназолин-4(3Н)-она;

2-(((1-((1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она;

8-метил-2-(((1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

8-метил-2-(((1-((3-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

8-метил-2-(((1-фенэтилпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

8-метил-2-(((1-((1-метил-1Н-индазол-6-ил)метил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

8-метил-2-(((1-((3-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

N-(3-((4-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-ил)метил)фенил)ацетамида;

2-(((1-((1H-пирроло[3,2-c]пиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

2-(((1-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-илметил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

2-(((1-((1-бензил-1H-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

2-(((1-((1-бензил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

2-(2-((4-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-ил)метил)феноксиацетонитрила;

8-метил-2-(((1-((2-оксоиндолин-6-ил)метил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

2-(((1-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

8-метил-2-(((1-((4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)метил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

(S)-2-(((1-(2,3-дигидроксипропил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

(R)-2-(((1-(2,3-дигидроксипропил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

(S)-8-метил-2-(((1-(пирролидин-2-илметил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

2-(((1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

2-(((1-(2-аминоэтил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

N-(2-(4-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-ил)этил)пиколинамида;

2-(((1-(3-аминопропил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

2-(((1-глицилпиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

2-(((1-(3-аминопропаноил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

2-(((1-(3-(диметиламино)пропаноил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

(R)-1-(4-амино-5-(4-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-ил)-5-оксопенил)гуанидина;

(S)-1-(4-амино-5-(4-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-ил)-5-оксопенил)гуанидина;

2-(((1-(L-лизил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

2-(((1-(D-лизил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

8-метил-2-(((1-(3-(пиридин-2-ил)пропаноил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

8-метил-2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

8-метил-2-(((1-(пиридин-2-илсульфонил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-5-фтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она; и

7-(циклобутиламино)-5-фтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

N-(((транс)-4-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)метил)ацетамида;

7-(циклопентиламино)-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-2-((((1R,4R)-4-(гидроксиметил)циклогексил)тио)-метил)хиназолин-4(3H)-она;

2-((((*транс*)-4-(2-аминоэтил)циклогексил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

2-(((3-(аминометил)циклобутил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

2-((((*транс*)-3-(2-аминоэтил)циклопентил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-5-фтор-2-((((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она;

(S)-7-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-она;

2-((азепан-4-илтио)метил)-7-(циклопентиламино)хиназолин-4(3H)-она;

2-(((3-(аминометил)циклопентил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

7-((3-метилизоксазол-5-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

(R)-7-((1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклобутиламино)-2-((((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-((1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

(R)-7-((1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)амино)-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентилокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

8-метил-2-((оксепан-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-2-((((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-5-(трифторметил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклобутиламино)-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она; и

(R)-7-((1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она.

61. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из:

7-изобутил-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-5-метил-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

*цис*-4-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексан-1-карбоксамида;

*транс*-4-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексан-1-карбоксамида;

5-хлор-7-(циклопентиламино)-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-5-метокси-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

метил 4-(((7-(циклопентиламино)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-карбоксилата;

2-((*транс*)-4-(((8-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)ацетамида;

7-(циклопентиламино)-5-фтор-2-(((*транс*-3-фторпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-5-фтор-2-((((3S,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-5-фтор-2-((((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-5-фтор-2-((((*цис*)-3-фторпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-5-фтор-2-((((3R,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-5-фтор-2-((((3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-5-фтор-2-(((1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

2-((циклогексилтио)метил)-7-(циклопентиламино)-5-фторхиназолин-4(3H)-она;

*цис*-4-(((7-(циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

*транс*-4-(((7-(циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

*транс*-4-(((7-(циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексан-1-карбоксамида;

7-(циклопропилметокси)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

4-(((7-(циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)-N, N-диметилпиперидин-1-карбоксамида;

2-(((*цис*-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3Н)-она;

7-(циклопентиламино)-5-фтор-2-(((*транс*-3-(трифторметил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(циклопентиламино)-5-фтор-2-(((*цис*-4-фторпирролидин-3-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(циклопентиламино)-5-(гидроксиметил)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(циклопентиламино)-5-(фторметил)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(циклопентиламино)-6-фтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(циклопентиламино)-5-фтор-2-(((*транс*-2-(трифторметил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(циклопентиламино)-5-фтор-2-(((*цис*-2-(трифторметил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(циклопропилметокси)-2-((пиперидин-4-илтио)метил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4(3Н)-она;

7-((циклобутилметил)амино)-6-метокси-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-((2,2-дифторциклопентил)амино)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(циклопентиламино)-5,6-дифтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

5-фтор-7-((*транс*-4-морфолиноциклогексил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

5-фтор-7-((*цис*-4-морфолиноциклогексил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(циклопропилметокси)-5-фтор-2-(((*транс*-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

5-фтор-7-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(циклобутилметокси)-5-метил-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-

ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-7-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-она;

(R)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-7-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-она;

(S)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-7-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-5-фтор-2-(((*транс*-6-фторазепан-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-5-фтор-2-(((*цис*-6-фторазепан-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

2-((((*цис*)-6-(аминометил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)тио)метил)-7-(циклопентиламино)-5-фторхиназолин-4(3H)-она;

2-(((*транс*-4-(аминометил)-4-фторциклогексил)тио)метил)-7-(циклопентиламино)-5-фторхиназолин-4(3H)-она;

2-(((*цис*-4-(аминометил)-4-фторциклогексил)тио)метил)-7-(циклопентиламино)-5-фторхиназолин-4(3H)-она;

6-фтор-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-5-фтор-2-(((1-метилпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклогексиламино)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклогексиламино)-5-фтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклогексиламино)-5-фтор-2-((((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

(R)-5-фтор-7-((1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклобутиламино)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-((2-циклопентилэтил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-хлор-7-(циклопентиламино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-2-(((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-5-фтор-2-(((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-((2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-5-метил-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-2-(((1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-2-(((1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

2-(((*цис*-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)тио)метил)-8-метилхиназолин-4(3H)-она;

7-((циклобутилметил)амино)-5-фтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(((2,2-дифторциклопропил)метил)амино)-5-фтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-5-фтор-2-(((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-2-(((1-(2,2-дифторпропил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-((циклопропилметил)амино)-5-фтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-((3,3-дифторциклопентил)амино)-5-фтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

2-(((*транс*-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-(((R)-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)амино)хиназолин-4(3H)-она;

(R)-2-(((1-ацетилпиперидин-4-ил)тио)метил)-7-((1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)амино)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-2-(((*транс*-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-(((R)-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)амино)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-2-(((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)тио)метил)-5-фторхиназолин-4(3H)-она;

7-((циклопропилметил)амино)-5-фтор-2-(((*транс*-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)-7-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-2-(((1-(1,1-диоксидотиетан-3-ил)пиперидин-4-ил)тио)метил)-5-фторхиназолин-4(3H)-она;

7-((циклопропилметил)амино)-5-фтор-2-(((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопропилметокси)-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-5-фтор-2-(((1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-7-((2-морфолиноэтил)амино)-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-

4(3H)-она;

7-(циклопропилметокси)-5-фтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-5-фтор-2-(((1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклобутилметокси)-5-фтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-5-фтор-2-(((1-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентилметокси)-5-фтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

2-(4-(((7-(циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида;

7-(((2,2-дифторциклопропил)метил)амино)-5-метил-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

2-(4-(((7-(циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)пиперидин-1-ил)ацетонитрила;

2-(*транс*-4-(((7-(циклопентиламино)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)ацетамида;

5-фтор-7-((2-морфолиноэтил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-7-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)хиназолин-4(3H)-она;

7-((циклобутилметил)амино)-6-фтор-2-((пиперидин-4-илтио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклогексиламино)-6-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопропилметокси)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-((циклопропилметил)амино)-6-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-6-фтор-2-(((*транс*-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-5,6-дифтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопропилметокси)-5-фтор-2-(((*цис*-3-фторпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-((циклобутилметил)амино)-2-(((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)тио)метил)-6-фторхиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопропилметокси)-5-фтор-2-(((*транс*-3-фторпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)-7-((1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4(3Н)-она;

7-((1-(2,2-дифторпропил)пиперидин-4-ил)метокси)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-((1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)метокси)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

5-фтор-7-((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

5-фтор-7-((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-((циклобутилметил)амино)-6-фтор-2-(((*цис*-3-фторпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(циклобутилметокси)-2-(((1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)тио)метил)-5-фторхиназолин-4(3Н)-она;

5-фтор-7-((*транс*-2-фторциклопентил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

5-фтор-7-изобутокси-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(циклобутилметокси)-5-фтор-2-(((1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(циклобутилметокси)-2-(((2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)-5-фторхиназолин-4(3Н)-она;

7-(циклобутилметокси)-2-((циклогексилтио)метил)-5-фторхиназолин-4(3Н)-она;

2-((циклогексилтио)метил)-7-(циклопентиламино)-5,6-дифторхиназолин-4(3Н)-она;

*транс*-4-(((7-(циклобутилметокси)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексан-1-карбоксамида;

7-((1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-3-ил)метокси)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(циклопентиламино)-5,6-дифтор-2-(((*транс*-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(циклопентилметокси)-5-фтор-2-(((*транс*-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-((2,2-дифторциклопропил)метокси)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

7-(циклопентиламино)-2-(((1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)тио)метил)-5,6-дифторхиназолин-4(3Н)-она;

7-((3,3-дифторциклобутил)метокси)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

5-фтор-2-(((*транс*-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метокси)хиназолин-4(3Н)-она;

5-фтор-7-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она; и

5-фтор-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)-7-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)хиназолин-4(3Н)-она.

62. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из:

(R)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)-7-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)хиназолин-4(3Н)-она;

(S)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)-7-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)хиназолин-4(3Н)-она;

5,6-дифтор-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)-7-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)хиназолин-4(3Н)-она;

(S)-5,6-дифтор-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)-7-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)хиназолин-4(3Н)-она;

(R)-5,6-дифтор-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)-7-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)хиназолин-4(3Н)-она;

5-фтор-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)хиназолин-4(3Н)-она;

5-фтор-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)метокси)хиназолин-4(3Н)-она;

5-фтор-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)метокси)хиназолин-4(3Н)-она;

5-фтор-7-(((*транс*)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

5-фтор-7-(((3S,4S)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

5-фтор-7-(((3R,4R)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

5,6-дифтор-7-(((*цис*)-3-метоксициклобутил)амино)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

N-((*цис*)-4-(((7-(циклопропилметокси)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)ацетамида;

N-((*транс*)-4-(((7-(циклопропилметокси)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)ацетамида;

7-(((*цис*)-3-этоксициклобутил)амино)-5,6-дифтор-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

5-фтор-2-((((*цис*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)тио)метил)-7-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)хиназолин-4(3Н)-она;

7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метокси)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3Н)-она;

2-((((*транс*)-4-(аминометил)-4-фторциклогексил)тио)метил)-7-

(циклобутилметокси)-5-фторхиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-7-(((3S,4S)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-7-(((3R,4R)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-((циклопропилметил)амино)-5,6-дифтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5,6-дифтор-7-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-((циклобутилметил)амино)-2-(((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)тио)метил)-5,6-дифторхиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-7-(((*транс*)-2-фторциклопентил)амино)-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-7-(((*цис*)-2-фторциклопентил)амино)-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-7-(оксетан-3-илметокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-((1,4-диоксан-2-ил)метокси)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-((2,2-дифторциклогексил)амино)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5,6-дифтор-7-(((*транс*)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5,6-дифтор-7-(((*цис*)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

(R)-5,6-дифтор-7-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(((R)-1-ацетилпирролидин-3-ил)амино)-5,6-дифтор-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-((2,2-дифторциклопентил)амино)-5-фтор-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метокси)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-7-(((*транс*)-3-фторпиперидин-4-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-хлор-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5,6-дифтор-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-((1-(3,3,3-

трифторпропил)пиперидин-4-ил)амино)хиназолин-4(3H)-она;

7-((5,5-диметилтетрагидрофуран-3-ил)метокси)-5-фтор-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-2-((((*транс*)-4-метоксициклогексил)тио)метил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-2-((((*цис*)-4-метоксициклогексил)тио)метил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-2-(((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-7-(((*цис*)-2-гидроксициклопентил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

(*транс*)-4-((5,6-дифтор-4-оксо-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)амино)циклогексан-1-карбонитрила;

(*цис*)-4-((5,6-дифтор-4-оксо-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)амино)циклогексан-1-карбонитрила;

5,6-дифтор-7-(((*транс*)-3-метоксициклобутил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5,6-дифтор-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-(((*цис*)-3-метоксициклобутил)амино)хиназолин-4(3H)-она;

5-метил-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-2-((((*цис*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-она;

2-(((4,4-дифторциклогексил)тио)метил)-5-фтор-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-она;

7-((1-ацетилпирролидин-3-ил)метокси)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(2-циклогексилэтил)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(((1-ацетилпиперидин-4-ил)метил)амино)-5,6-дифтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-7-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)тио)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-7-(((*цис*)-4-фторпирролидин-3-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-7-(((*цис*)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-2-((((*цис*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)тио)метил)-7-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-она;

5,6-дифтор-2-((((*цис*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)тио)метил)-7-(((*цис*)-3-

метоксициклобутил)амино)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-2-((((*транс*)-4-(трифторметокси)циклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-бром-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-7-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-она;

5,6-дифтор-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-(((*транс*)-4-метоксициклогексил)амино)хиназолин-4(3H)-она;

N-((*транс*)-4-(((7-(циклопропилметокси)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)пропионамида;

5,6-дифтор-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-(((*цис*)-4-метоксициклогексил)амино)хиназолин-4(3H)-она;

N-(4-(((7-(циклопропилметокси)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)-1-метилциклогексил)ацетамида;

5,6-дифтор-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)-7-(((R)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-2-((((*транс*)-3-гидроксициклобутил)тио)метил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-она;

4-оксо-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-7-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)-3,4-дигидрохиназолин-5-карбонитрила;

5,6-дифтор-7-(неопентиламино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-7-(((*цис*)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-7-(((*транс*)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

N-((*цис*)-3-(((5-фтор-4-оксо-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклобутил)ацетамида;

5-фтор-7-(((*цис*)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

N-((*транс*)-4-(((5,6-дифтор-7-(((*цис*)-3-метоксициклобутил)амино)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)ацетамида;

7-((1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)метокси)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

N-((*транс*)-4-(((5-фтор-4-оксо-7-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)ацетамида;

N-((*транс*)-4-(((7-(циклобутиламино)-5,6-дифтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)ацетамида;

N-((*транс*)-3-(((5-фтор-4-оксо-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклобутил)ацетамида;

7-(1-циклопентилэтокси)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-5,6,7,8-

тетрагидрохиназолин-4(3H)-она;

N-((*транс*)-4-(((7-(Циклопропилметокси)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)циклопропанкарбоксамида;

7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метокси)-5-фтор-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-7-((1-изобутирилпиперидин-4-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-7-((1-пропионилпиперидин-4-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-7-(пиперидин-4-илметокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5,6-дифтор-7-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-((1-ацетилпиперидин-3-ил)метокси)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5,6-дифтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-7-(((*цис*)-3-(трифторметокси)циклобутил)амино)хиназолин-4(3H)-она;

7-амино-5,6-дифтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопропилметокси)-2-((((*транс*)-4-(диметиламино)циклогексил)тио)метил)-5-фтор-7,8-дигидрохиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-2-((((*цис*)-3-гидроксициклобутил)тио)метил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-она;

5,6-дифтор-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5,6-дифтор-7-((2-метокси-2-метилпропил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5,6-дифтор-7-((((*цис*)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метокси)-5-фтор-2-((((*цис*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

метил 4-(((5-фтор-4-оксо-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-3,4-дигидрохиназолин-7-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата;

5-фтор-2-((((*транс*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)тио)метил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-5-фтор-2-((((*транс*)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(циклопентиламино)-5-фтор-2-((((*цис*)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-7-((4-метилморфолин-2-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-

ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-7-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-7-(неопентилокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метокси)-5-фтор-2-((((*транс*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-2-((((*цис*)-4-(трифторметокси)циклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-(((1-ацетилпиперидин-4-ил)метил)амино)-5,6-дифтор-2-((((*транс*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5,6-дифтор-7-(метиламино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)-7-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)хиназолин-4(3H)-она;

7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метокси)-5-фтор-2-((((*цис*)-4-гидроксициклогексил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метокси)-5-хлор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5-фтор-7-((1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

5,6-дифтор-7-((((*транс*)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она;

N-((*транс*)-4-(((5-фтор-4-оксо-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)метил)тио)циклогексил)ацетамида; и

7-((3,3-дифтор-1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тио)метил)хиназолин-4(3H)-она.

63. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-62 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

64. Способ ингибирования активности PARP14, включающий контактирование соединения по любому из пп.1-62 или его фармацевтически приемлемой соли с указанным PARP14.

65. Способ снижения IL-10 в клетке, включающий контактирование соединения по любому из пп.1-62 или его фармацевтически приемлемой соли с указанной клеткой.

66. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в лечении, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-62 или его фармацевтически приемлемой соли.

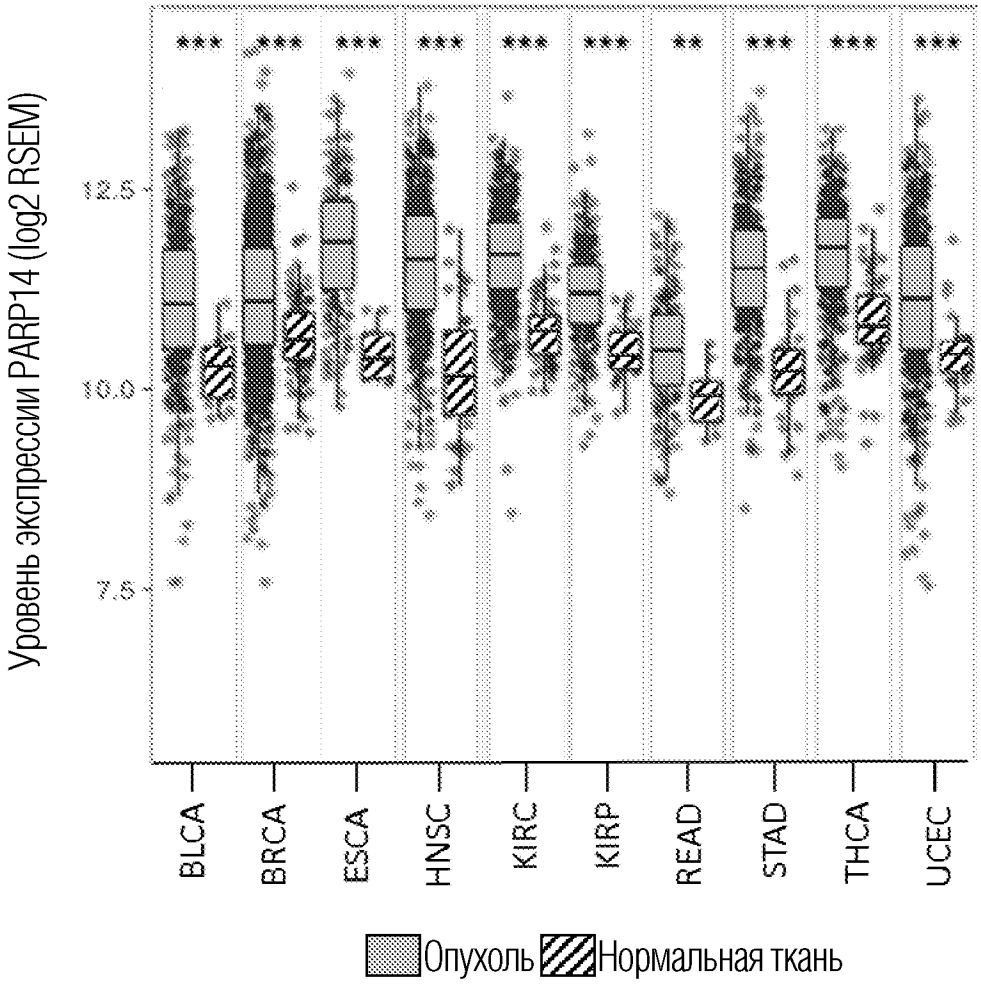
67. Способ по п.66, где указанный рак представляет собой множественную миелому, DLBCL, гепатоцеллюлярную карциному, рак мочевого пузыря, рак пищевода,

рак головы и шеи, рак почки, рак простаты, рак прямой кишки, рак желудка, рак щитовидной железы, рак матки, рак молочной железы, глиому, фолликулярную лимфому, рак поджелудочной железы, рак легкого, рак толстой кишки или меланому.

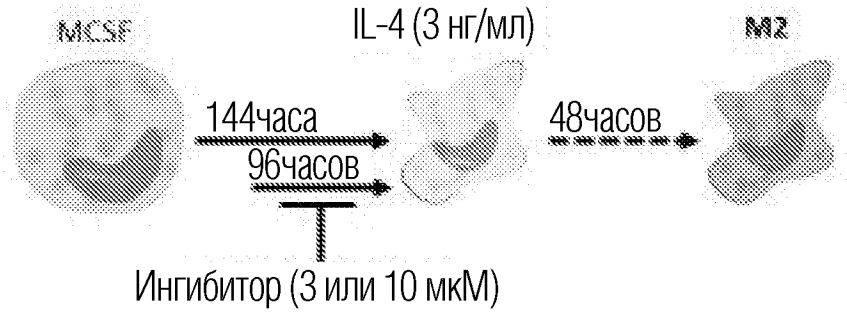
68. Способ лечения воспалительного заболевания у пациента, нуждающегося в лечении, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-62 или его фармацевтически приемлемой соли.

По доверенности

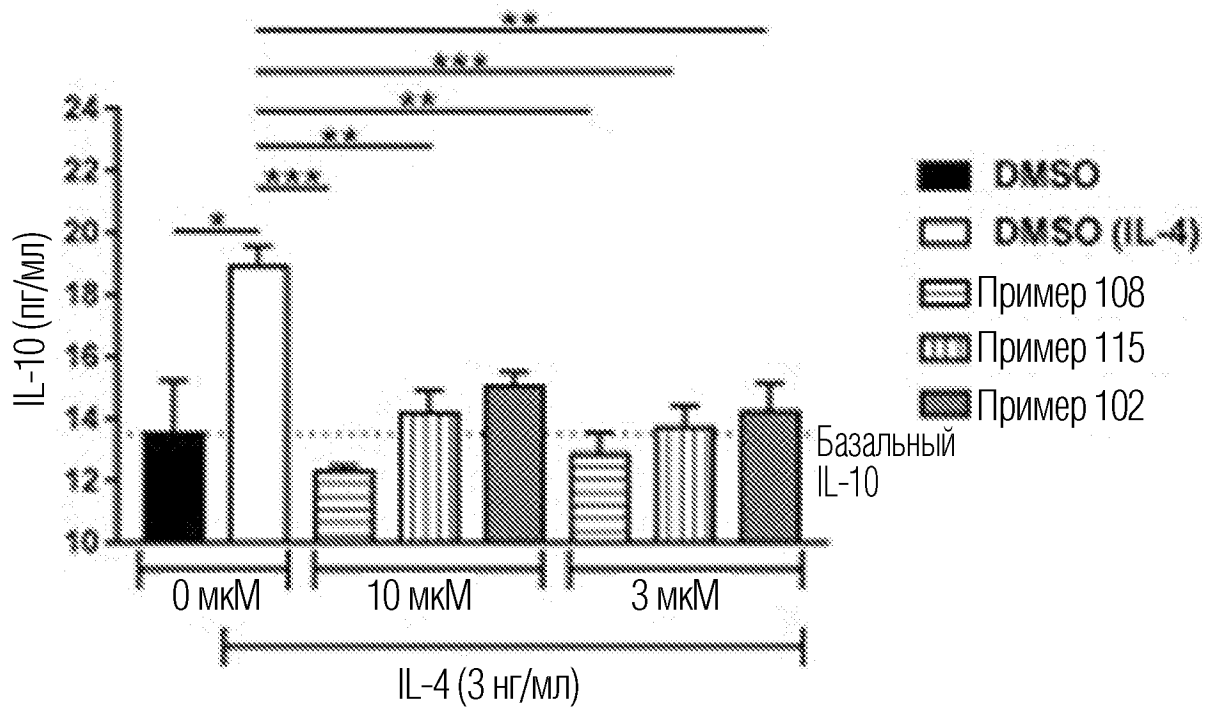
ФИГ. 1


Уровень экспрессии PARP14 (log2 RSEM)
12.5
10.0
7.5
***
***
***
***
***
***
**
***
***
***
BLCA
BRCA
ESCA
HNSC
KIRC
KIRP
READ
STAD
THCA
UCEC
Опухоль
Нормальная ткань

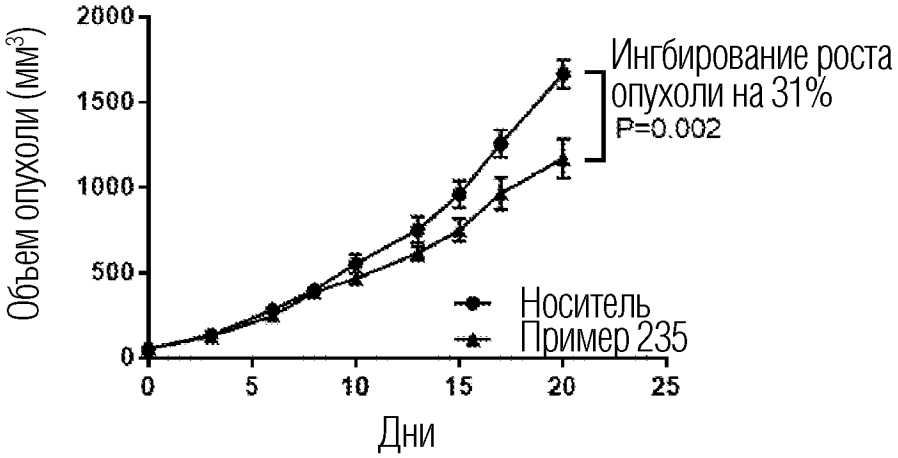
ФИГ. 2A

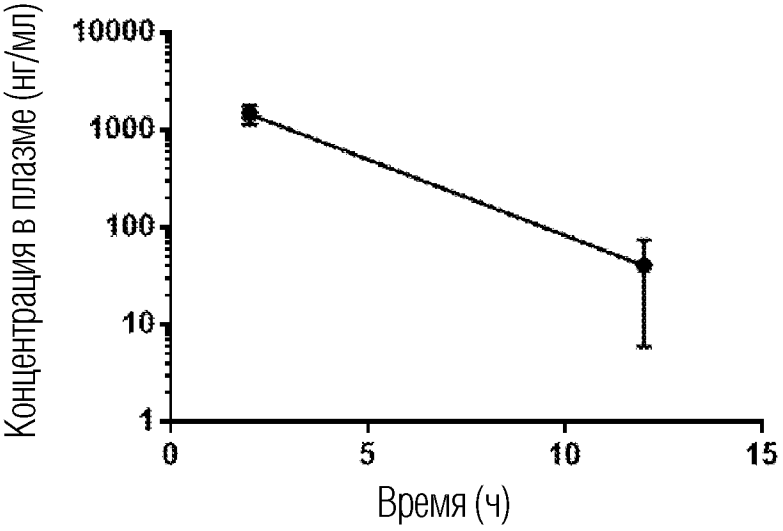

MCSF
IL-4 (3 нг/мл)
M2
144часа
96часов
48часов
Ингибитор (3 или 10 мкМ)

ФИГ. 2B


IL-10 (пг/мл)
24
22
20
18
16
14
12
10
DMSO
DMSO (IL-4)
Пример 108
Пример 115
Пример 102
Базальный IL-10
0 мкМ
10 мкМ
3 мкМ
IL-4 (3 нг/мл)

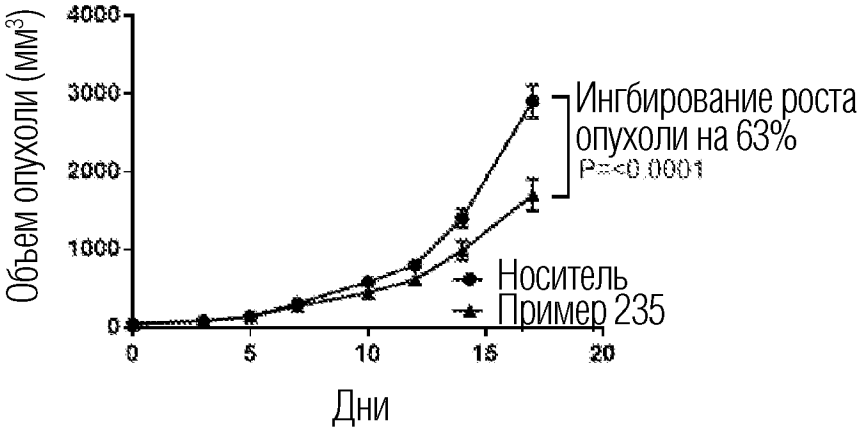
ФИГ. 3А


Объем опухоли (мм3)
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
Дни
Ингбирование роста опухоли на 31%
P=0.002
Носитель
Пример 235

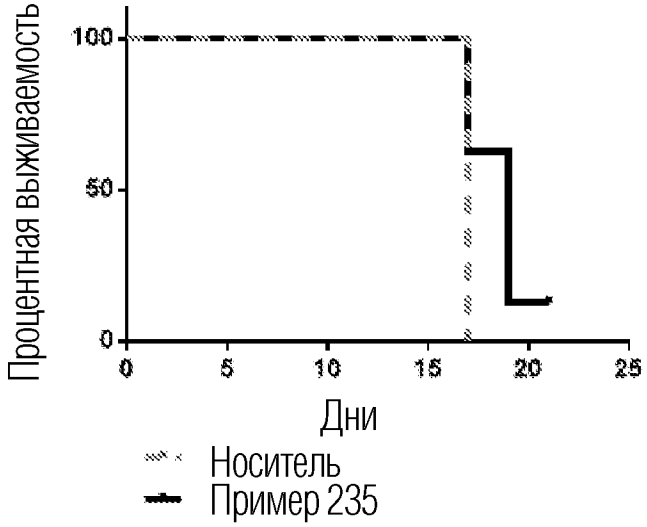

Концентрация в плазме (нг/мл)
10000
1000
100
10
1
0
5
10
15
Время (ч)

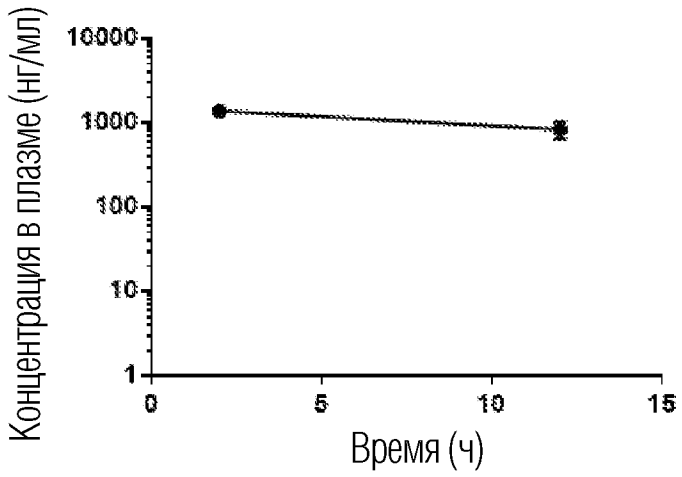
ФИГ. 3В

ФИГ. 4А




ФИГ. 4В




ФИГ. 4С