

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 041968

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.20

(21) Номер заявки
202090092

(22) Дата подачи заявки
2018.06.21

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 239/80 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 285/16 (2006.01)
C07F 9/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)

(54) НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ STING ЧЕЛОВЕКА

(31) 1709959.9; 201711021858; 201811014462

(32) 2017.06.22; 2017.06.22; 2018.04.16

(33) GB; IN; IN

(43) 2020.05.14

(86) PCT/GB2018/051730

(87) WO 2018/234808 2018.12.27

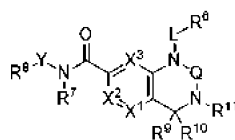
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КУРАДЕВ ФАРМА ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Банерджи Монали, Миддия Сандип,
Базу Сурав, Гхош Раджиб (IN),
Прид Давид (GB), Ядав Дхармендра,
Шривастава Ритеш, Сурия Арджун
(IN)

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

(56) US-A1-2017146519

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I), содержащей их фармацевтической композиции и их применению. Данные соединения могут быть применены для модуляции белка Стимулятора Генов Интерферона (STING) и, таким образом, для лечения заболевания, выбранного из рака, бактериальной инфекции, вирусной инфекции, грибковой инфекции, паразитарной инфекции, иммуно-опосредованного расстройства, заболевания центральной нервной системы, заболевания периферической нервной системы, нейродегенеративного заболевания, расстройства настроения, расстройства сна, цереброваскулярного заболевания, заболевания периферических артерий или заболевания сердечно-сосудистой системы. Также данное изобретение относится к соединениям формулы (II)



Данное изобретение относится к малым молекулам для применения в модуляции белка Стимулятора Генов Интерферона (STING). Соответственно, данные малые молекулы могут быть предназначены для применения в лечении заболеваний, таких как рак и бактериальные инфекции, и так далее. Данное изобретение относится к указанным соединениям *per se*, фармацевтическим композициям и применению указанных соединений в лечении заболеваний.

Иммунная система человека, как правило, может быть разделена на две части, упоминаемые как "врожденная иммунная система" и "адаптивная иммунная система". Врожденная часть в основном отвечает за начальную воспалительную реакцию через ряд факторов, таких как цитокины, хемокины и факторы комплемента. Данные факторы воздействуют на целый ряд различных типов клеток, в том числе тучные клетки, макрофаги, дендритные клетки и природные клетки-киллеры. Адаптивная часть включает отсроченный и более продолжительный ответ на вызов с помощью продуцирования антител вместе с CD8+ и CD4+ Т-клеточными ответами, которые являются критическими для иммунологической памяти.

В течение многих лет проводились исследования о том, как иммунная система способна распознавать и устранять злокачественные опухоли (Parish и др., *Immunol. and Cell Biol.*, 2003, 81, 106-113). Одним из основоположников в данной области является Уильям Коли, который в конце 1800-х годов отмечал, что у пациента, стардающего от рака, наблюдалась полная ремиссия его рака после острой инфекции бактерии *Streptococcus pyogenes*. Последующие исследования с токсином Коли и с Бацилой Кальметта-Герена (БЦЖ) для иммунотерапии рака привели к некоторому клиническому успеху, но отнюдь не предложили панацею лечения опухолей (Coley, *Am. J. Med. Sci.*, 1893, 105, 487-511). В 1900-е годы, мнения о пользе иммунотерапии колебались, при этом теории приобретенной иммунологической толерантности (Burnet, *Lancet*, 1967, 1, 1171-1174 и Matzinger, *Ann. Rev. Immunol.*, 1994, 12, 991-1045 и Smyth и др., *Nat. Immunol.*, 2001, 2, 293-299), и ассоциированных с опухолью антигенов (Rosenberg и др., *Immunity*, 1999, 10, 281-287) получили поддержку с выявлением врожденной системы иммунитета как важного медиатора иммунитета (Lanier, *Nat. Med.* 2001, 7, 1178-1180 и Mayardomo и др., *Nat. Med.* 1995, 1, 1297-1302 и Medzhitov и др., *Trends Microbiol.*, 2000, 8, 452-456 и Akira и др., *Nat. Immunol.*, 2001, 2, 675-680). Обнаружение ассоциированных с патогеном молекулярных паттернов (PAMP-англ.: pathogen-associated molecular patterns), таких как нуклеиновые кислоты, в настоящее время признается в качестве основной стратегии, по которой врожденная иммунная система обнаруживает микробы и ассоциированные с опухолью антигены для последующего инициирования защитной реакции (Barbalat и др., *Annu. Rev. Immunol.*, 2011, 29, 185-214).

Как описано выше, врожденный иммунитет иницируется, когда PAMP или ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны (DAMP-англ.: damage-associated molecular patterns) обнаруживаются рецепторами распознавания паттернов, которые включают TLR, NOD-подобные рецепторы и RIG-I-подобные рецепторы. Данные рецепторы распознавания паттернов реагируют на DAMP и PAMP положительной регуляцией интерферонов типа 1 и цитокинов. Цитозольные нуклеиновые кислоты являются известными PAMP/DAMP и связываются с белком STING для стимулирования врожденной иммунной системы и вызывания противоопухолевого ответа. Связывание дцДНК синтазой циклического ГМФ-АМФ (цГМФ) (сGAS) инициирует образование циклических динуклеотидов (CDN - англ.: cyclic dinucleotides). CDN являются вторичными сигнальными молекулами мессенджерами, продуцируемыми различными бактериями и состоят из двух рибонуклеотидов, которые соединены с помощью фосфодиэфирной связи для образования циклической структуры. CDN цикло-ди(ГМФ), цикло-ди(АМФ) и гибридные цикло-(АМФ/ГМФ) производные все связываются со STING с последующей активацией интерферонового пути (Gao и др., *Cell*, 2013, 153, 1094-1107; Zhang и др., *Mol. Cell*, 2013, 51, 226-235). Каноническая 5'-3' фосфодиэфирная связь признается вместе с различными другими изомерами связи (в частности, 5'-2' связь, например, $c[G(2',5')pA(3',5')p]$), которые все связываются со STING с различной аффинностью (Shi и др., *PNAS*, 2015, 112, 1947-8952). Данные наблюдения были подтверждены структурными исследованиями (Gao и др., *Cell*, 2013, 154, 748-762) различных изомеров связи CDN связывающихся с белками STING человека и мыши.

Один из возможных механизмов, с помощью которого традиционные вакцинные адъюванты, такие как квасцы, потенцируют иммунный ответ, представляет собой высвобождение DAMP. Адъюванты, такие как квасцы, вызывают высвобождение ДНК клетки-хозяина, которая может промотировать Th2 ответ, индуцировать Т-клеточные ответы и продуцирование IgG1 и IgE. В идеале, адъюванты должны быть молекулярно определены и способны повысить величину и временные рамки специфического иммунного ответа на антиген, что обеспечивает защиту от внутриклеточных патогенов и/или уменьшает опухолевую нагрузку.

Активация белка STING может создать активированную или примированную иммунную систему, аналогично той, что генерируется адъювантом. Это может вызывать защитное или профилактическое состояние при заражении или повторном заражении внутриклеточными патогенами или опухолями, что ингибирует рост или распространение внутриклеточных патогенов или опухолей.

Также следует понимать, что при введении активатора STING терапевтически в систему, в которой присутствуют опухоли/патогены, он может действовать с пользой двумя различными, но связанными, способами. Во-первых, прямое уменьшение опухолей/уничтожение патогена путем положительной регу-

ляции интерферонов типа I и цитокинов для непосредственного воздействия на опухоль/патоген, как описано выше. Во-вторых, активатор STING будет также индуцировать продолжительный иммунный ответ, таким образом на повторное заражение или повторную инокуляцию патогеном или опухолью будет оказано сопротивление как путем общей активации иммунной системы, так и путем латентной антиген-специфической реакции на указанный патоген или опухоль.

Иммунологический надзор опухоли действительно происходит, например, при том, что прогрессирующие опухоли были иммуноселектированы для избегания элиминации иммунной системой, и все-таки, решающая роль, которую врожденная иммунная система играет в клиренсе опухоли, ставит первоначальные выводы Коли в новом свете. В настоящее время очевидно, что фрагменты циклических нуклеотидов, олигонуклеотидов и двухцепочечных мотивов, все могут активировать врожденную иммунную систему через Toll-подобные рецепторы (Horscroft, *J. Antimicrob. Ther.*, 2012, 67 (4), 789-801 и Diebold и др., *Science*, 2004, 303, 1529-1531), RIG-I-подобные рецепторы (Pichlmair и др., *Science*, 2006, 314, 997-1001) и адаптерные белки стимуляторы генов IFN (STING) (Burdette и др., *Nat. Immunol.*, 2013, 14 (1), 19-26).

Данное развитие знаний стимулировало значительные исследования возможных терапевтических применений иммуномодуляции с помощью некоторых из данных целевых классов.

В качестве ключевой сигнальной молекулы во врожденном ответе на цитозольные молекулы нуклеиновых кислот STING возник совсем недавно (Burdette и Vance, *Nat. Immunol.*, 2013, 14, 19-26). STING играет роль в индукции транскрипции интерферонов типа I и сорегулирующих генов в ответе на нуклеиновые кислоты в цитозоле. Исследования, проведенные среди STING-дефицитных мышей, подтвердили роль STING во врожденных реакциях на цитозольные нуклеиновые кислоты-лиганды, в частности, двухцепочечную ДНК и бактериальные нуклеиновые кислоты, основанные на циклической динуклеотидной структуре (Ishikawa и др., *Nature*, 2009, 461, 788-792). STING играет ключевую роль во врожденном ответе на многие бактериальные, вирусные и эукариотические патогены (Watson и др., *Cell*, 2012, 150, 803-815; de Almeida и др., *PLoS One*, 2011, 6, e23135; Holm и др., *Nat. Immunol.*, 2012, 13, 737-743; Stein и др., *J. Virol.*, 2012, 86, 4527-4537; Sharma и др., *Immunity*, 2011, 35, 194-207).

STING широко экспрессируется по всему телу в иммунных клетках и не-иммунных клетках, например, в селезенке, сердце, вилочковой железе, плаценте, легких и периферических лейкоцитах, что указывает на роль в срабатывании врожденной иммунной системы в ответ на PAMP/DAMP (Sun и др., *PNAS*, 2009, 106, 8653-8658). Его экспрессия в иммунных клетках приводит к быстрой амплификации исходного иммунного сигнала и созревания APC. Он экспрессируется в нескольких трансформированных клеточных линиях, включающих эмбриональные клетки почки человека HEK293, аденокарциномные альвеолярные базальные эпителиальные клетки человека A549, моноциты THP-1 и лейкозные моноциты лимфомы U937.

STING также играет центральную роль в некоторых аутоиммунных расстройствах, инициированных несоответствующим распознаванием собственной ДНК (Gall и др., *Immunity*, 2012, 36, 120-131) и было предложено, что он распознает события слияния мембран, связанные со входом вируса способом, не зависящим от распознавания нуклеиновых кислот (Holm и др., *Nat. Immunol.*, 2012, 13, 737-743).

STING состоит из N-концевого трансмембранного домена, центрального глобулярного домена и C-концевого хвоста. Данный белок образует симметричный димер в лиганд-связанном состоянии, со связыванием циклических динуклеотидов в связывающем кармане в зоне контакта димера. Связывание CDN со STING активирует каскад событий, в результате чего данный белок рекрутирует и активирует киназу IκB (IKK) и TANK-связывающую киназу (TBK1), которые после их фосфорилирования активируют ядерные факторы транскрипции (NFκB) и интерферон регуляторный фактор 3 (IRF3), соответственно. Данные активированные белки перемещаются в ядро для индукции транскрипции генов, которые кодируют интерферон типа I и цитокины для вызывания межклеточной защиты иммунной системы. Известны вариации последовательности между белками STING человека и мыши, а также между белками STING внутри популяции людей. Некоторые встречающиеся в природе варианты аллелей были идентифицированы.

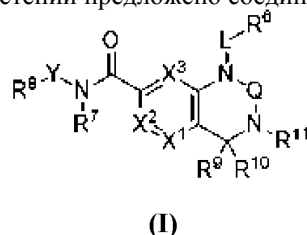
Производные класса CDN в настоящее время разрабатываются в качестве противоопухолевых агентов при внутриопухолевой инъекции (Corrales и др., *Cell Rep.*, 2015, 19, 1018-1030). Малая молекула на основе ксантена 5,6-диметил-ксантенонуксусная кислота (DMXAA) была первоначально идентифицирована как малая молекула, обладающая иммуномодулирующей активностью путем индукции цитокинов и разрушающая васкуляризацию опухоли в мышинных моделях ксенотрансплантата (Baguley и Ching, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2002, 54, 1503-1511). Данная многообещающая эффективность привела к его исследованиям в клинических испытаниях Фазы II с немелкоклеточным раком легкого, но впоследствии провалила его конечные критерии оценки. Механизм активности DMXAA против опухолей мыши, в конце концов, приписали его активности в качестве активатора STING мыши. Его провал в клинических испытаниях на людях был связан с тем, что DMXAA был способен активировать только STING мыши, но не STING человека (Laga и др., *J. Clin. Oncol.*, 2011, 29, 2965-2971; Cordon и др., *J. Immunol.*, 2013, 190, 5216-5225). Данное отсутствие активности у человека препятствовало всем дальнейшим попыткам раз-

вивать данный агент в качестве терапии опухолей. Недавно, для похожей малой молекулы, 10-карбоксиметил-9-акриданона (CMA) (Caviar и др., EMBO J., 2013, 32, 1440-1450) было обнаружено связывание со STING мыши, но также не со STING человека. Как для DMXAA, так и для CMA было показано связывание двух молекул каждого лиганда с димером STING в области, близкой к зоне контакта димера.

Соответственно, в данной области техники существует необходимость улучшенных терапий для лечения заболеваний, таких как рак, которые могут быть рефрактерными к традиционным терапевтическим подходам. Иммунологические стратегии перспективны для лечения рака, и существует необходимость в разработке улучшенных композиций и способов в данной области. В частности, существует необходимость в соединениях, которые модулируют белок STING человека, а также в способах лечения заболеваний, которые могут иметь преимущество от такой модуляции.

Данное изобретение возникло из работы авторов в попытке идентифицировать модуляторы белка STING.

В первом аспекте в данном изобретении предложено соединение формулы (I)



где X^1 представляет собой CR^1 или N;

X^2 представляет собой CR^2 или N;

X^3 представляет собой CR^3 или N;

Q представляет собой C=O или SO₂;

L представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₃-C₆ циклоалкил, C=O, SO₂, -CH₂C(O)-, -CH₂CONH- или -CONH-;

R¹, R² и R³ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена и необязательно замещенного C₁-C₆ алкила;

R⁶ представляет собой кольцо, необязательно замещенное одной или более группами R¹², где кольцо выбрано из группы, состоящей из моно- или бициклического C₆-C₁₀ арила, моно- или бициклического 5-10 членного гетероарила, C₃-C₆ циклоалкила и моно- или бициклического 3-8-членного гетероцикла;

Y представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, C₁-C₃ полифторалкил, необязательно замещенный C₃-C₆ циклоалкил или необязательно замещенный моно- или бициклический 3-8-членный гетероцикл;

R⁷ представляет собой H или необязательно замещенный C₁-C₆ алкил;

R⁸ представляет собой моно- или бициклический необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил, моно- или бициклический необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный моно- или бициклический C₃-C₆ циклоалкил или необязательно замещенный моно- или бициклический 3-8-членный гетероцикл;

R⁹ и R¹⁰ каждый независимо выбраны из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила, H, галогена, C₁-C₃ полифторалкила или C₃-C₆ циклоалкила;

R¹¹ выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, H, гидроксила, C₁-C₃ полифторалкила, необязательно замещенного C₃-C₆ циклоалкила, необязательно замещенного C₂-C₆ алкинила, необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси, моно- или бициклического необязательно замещенного C₆-C₁₀ арила и моно- или бициклического необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила;

одна или каждая R¹² группа независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH, OP(O)(OH)₂, NR¹³R¹⁴, CONR¹³R¹⁴, CN, COOR¹³, азида, SO₂R¹³, OSO₂R¹³, NR¹³SO₂R¹⁴, NR¹³C(O)R¹⁴, O(CH₂)_nOC(O)R¹³, NR¹³(CH₂)_nOC(O)R¹⁴, OC(O)R¹³, OC(O)OR¹³, OC(O)NR¹³R¹⁴, OC(O)O(CH₂)_nCOOR¹⁴, OC(O)NR¹³(CH₂)_nCOOR¹⁴, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного арилокси, необязательно замещенного гетероарилокси, необязательно замещенного моно- или бициклического C₆-C₁₀ арила, необязательно замещенного моно- или бициклического 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C₃-C₆ циклоалкила и необязательно замещенного моно- или бициклического 3-8-членного гетероцикла;

R¹³ и R¹⁴ каждый независимо выбраны из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного моно- или бициклического C₃-C₆ циклоалкила, моно- или бициклического необязательно замещенного C₆-C₁₀ арила, моно- или бициклического необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила и необязательно замещенного моно- или бициклического 3-8-членного гетероцикла;

R^{1a} и R^{2a} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена и C₁-C₆ алкила; и n

представляет собой целое число от 0 до 6;

где термин необязательно замещенный арилокси относится к группе Ar-O-, где Ar представляет собой моно- или бициклическую необязательно замещенную C₆-C₁₀ арильную группу; термин необязательно замещенный гетероарилокси относится к группе гетероарил-O-, где гетероарил представляет собой моно- или бициклический необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил; термин необязательно замещенный алкокси относится к группе R¹⁵-O-, где R¹⁵ представляет собой необязательно замещенную C₁-C₆ алкильную группу;

необязательно замещенный алкил является незамещенным или замещенным одним или более из галогена, OH, OP(O)(OH)₂, OSO₂R^{1a}, NHSO₂R^{1a}, C₁-C₆ алкокси, NR^{1a}R^{2a}, CONR^{1a}R^{2a}, CN, COOH, необязательно замещенного C₆-C₁₀ арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, C₃-C₆ циклоалкила и 3-8-членного гетероцикла;

необязательно замещенная циклоалкильная группа является незамещенной или замещенной одним или более из необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, галогена, CN, гидроксид, COOH, CONR^{1a}R^{2a}, NR^{1a}R^{2a}, NHCOR^{1a}, C₁-C₆ алкокси, азидо, C₁-C₃ полифторалкила, арилокси, гетероарилокси, 5-10-членного гетероарила, SO₂R^{1a}, моно- или бициклического необязательно замещенного C₆-C₁₀ арила, моно- или бициклического необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного моно- или бициклического 3-8-членного гетероцикла, C₃-C₆ циклоалкила;

необязательно замещенная алкенильная группа является незамещенной или замещенной одним или более из C₁-C₆ алкила, галогена, OH, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₃ полифторалкила, NR^{1a}R^{2a}, CONR^{1a}R^{2a}, SO₂R^{1a}, NHCOR^{1a}, CN, COOH, C₆-C₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₆ циклоалкила, арилокси, гетероарилокси и 3-8-членного гетероцикла;

необязательно замещенная алкинильная группа является незамещенной или замещенной одним или более из C₁-C₆ алкила, галогена, OH, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₃ полифторалкила, NR^{1a}R^{2a}, CONR^{1a}R^{2a}, SO₂R^{1a}, NHCOR^{1a}, CN, COOH, C₆-C₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₆ циклоалкила, арилокси, гетероарилокси и 3-8-членного гетероцикла;

необязательно замещенная арильная группа является незамещенной или замещенной одним или более из C₁-C₆ алкила, галогена, OH, OP(O)(OH)₂, C₁-C₆ алкокси, NR^{1a}R^{2a}, CONR^{1a}R^{2a}, CN, COOH, NO₂, азидо, C₁-C₃ полифторалкила, арилокси, гетероарилокси, 5-10-членного гетероарила, 3-8-членного гетероцикла, SO₂R^{1a}, NHCOR^{1a}, OC(O)OR^{1a}, OC(O)NR^{1a}R^{2a} и OC(O)R^{1a};

необязательно замещенная гетероарильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую ароматическую кольцевую систему, в которой по меньшей мере один атом кольца представляет собой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенная гетероарильная группа является незамещенной или замещенной одним или более из C₁-C₆ алкила, галогена, OH, CN, NR^{1a}R^{2a}, азидо, COOH, C₁-C₆ алкоксикарбонила, C₁-C₃ полифторалкила, CONR^{1a}R^{2a}, NO₂, NHCOR^{1a} и SO₂R^{1a};

необязательно замещенная гетероциклическая группа представляет собой моноциклическую, бициклическую или мостиковую молекулу, в которой по меньшей мере один атом кольца представляет собой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенная гетероциклическая группа является незамещенной или замещенной одним или более из C₁-C₆ алкила, галогена, C₁-C₆ алкокси, OH, NR^{1a}R^{2a}, COOH, C₁-C₆ алкоксикарбонила, CONR^{1a}R^{2a}, NO₂, NHCOR^{1a}, моно- или бициклического необязательно замещенного C₆-C₁₀ арила и SO₂R^{1a};

где термин алкоксикарбонил относится к группе алкил-O-C(O)-, где алкил представляет собой C₁-C₆ алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Авторы данного изобретения также обнаружили, что соединения формулы (I) являются пригодными в лечении или в качестве лекарственного средства.

Таким образом, во втором аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

Авторы данного изобретения также обнаружили, что соединения формулы (I) являются пригодными для модуляции белка Стимулятора Генов Интерферона (STING).

Предпочтительно, соединение формулы (I) предназначено для применения в активации или агонизме белка STING.

Предпочтительно, соединения по данному изобретению модулируют основные полиморфы человека белка STING человека. Есть несколько описанных полиморфов STING, но 5 полиморфов, перечисленных ниже, являются основными, которые содержатся почти у 99% от общего населения людей. Соответственно, белок STING может являться полиморфом дикого типа (WT/R232), полиморфом HAQ, полиморфом REF (H232), полиморфом AQ или полиморфом Q. Как показано на фиг. 1, полиморф дикого типа имеет аргинин в положениях 71, 232 и 293 и глицин в положении 230, полиморф HAQ имеет гистидин в положении 71, аланин в положении 230, аргинин в положении 232 и глутамин в положении 293, полиморф REF имеет аргинин в положениях 71 и 293, глицин в положении 230 и гистидин в положении 232, полиморф AQ имеет аргинин в положениях 71 и 232, аланин в положении 230 и глутамин в положении

293, и полиморф Q имеет аргинин в положениях 71 и 232, глицин в положении 230 и глутамин в положении 293.

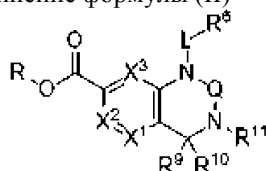
Путем модулирования белка STING возможно лечить, облегчать или предупреждать рак, бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, паразитарную инфекцию, грибковую инфекцию, иммуноопосредованное расстройство, заболевание центральной нервной системы, заболевание периферической нервной системы, нейродегенеративное заболевание, расстройство настроения, расстройство сна, цереброваскулярное заболевание, заболевание периферических артерий или заболевание сердечно-сосудистой системы.

Соответственно, в третьем аспекте предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или композиции для лечения, облегчения или предупреждения заболевания, выбранного из рака, бактериальной инфекции, вирусной инфекции, паразитарной инфекции, грибковой инфекции, иммуноопосредованного расстройства, заболевания центральной нервной системы, заболевания периферической нервной системы, нейродегенеративного заболевания, расстройства настроения, расстройства сна, цереброваскулярного заболевания, заболевания периферических артерий или заболевания сердечно-сосудистой системы.

Предпочтительно, указанное заболевание представляет собой рак.

Белок STING может являться полиморфом дикого типа, полиморфом HAQ, полиморфом RKF, полиморфом AQ или полиморфом Q.

В шестом аспекте предложено соединение формулы (II)



Формула (II)

где X^1 , X^2 , X^3 , Q, L, R^6 , R^9 , R^{10} и R^{11} являются такими, как определено в любом из пп.1-28; и R представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, или его фармацевтически приемлемая соль.

Следует понимать, что термин "предупреждение" может означать "уменьшение вероятности".

Указанное нейродегенеративное заболевание может представлять собой болезнь Альцгеймера или деменцию. Вирусное заболевание может представлять собой гепатит. Указанная паразитарная инфекция может представлять собой малярию. Указанное расстройство настроения может представлять собой депрессию. Указанное расстройство сна может представлять собой бессонницу.

В одном предпочтительном варианте реализации изобретения указанное заболевание представляет собой рак. Указанный рак может быть выбран из группы, включающей колоректальный рак, плоскоклеточный рак пищевода и дыхательных путей, рак легких, рак головного мозга, рак печени, рак желудка, саркому, лейкоз, лимфому, множественную миелому, рак яичника, рак матки, рак молочной железы, меланому, рак простаты, рак мочевого пузыря, карциному поджелудочной железы или карциному почки.

В альтернативном предпочтительном варианте реализации изобретения, указанное заболевание представляет собой вирусную инфекцию. Указанная вирусная инфекция может представлять собой инфекцию вируса гепатита С (ВГС).

Авторы данного изобретения полагают, что ряд соединений, которые подпадают под объем формулы (I), являются новыми и инновационными сами по себе.

Следующие определения используются в связи с соединениями по данному изобретению, если в контексте не указано иное.

В описании и формуле изобретения в данном описании слово "содержать", "включать" и другие формы данного слова, такие как "содержащий", "включающий", "содержит" и "включает" означает включение, но не ограничение, и не предназначено для исключения, например, других добавок, компонентов, целых чисел или стадий.

Как используется в описании и прилагаемой формуле изобретения, все формы единственного числа включают множественное число, если в контексте четко не указано иное. Таким образом, например, ссылка на "композицию" включает смеси двух или более таких композиций.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что впоследствии описанное событие, операция или обстоятельства могут или не могут иметь место и что описание включает случаи, когда событие, операция или обстоятельство имеет место, и случаи, когда его нет.

Термин "алкил", как используется в данном документе, если не указано иное, относится к насыщенному линейному или разветвленному углеводороду. В определенных вариантах реализации изобретения алкильная группа представляет собой первичный, вторичный или третичный углеводород. В определенных вариантах реализации изобретения, алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода, т.е. C_1 - C_6 алкил. C_1 - C_6 алкил включает, например, метил, этил, н-пропил (1-пропил) и изопропил (2-пропил, 1-метилэтил), бутил, пентил, гексил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, неопентил и изогексил. Алкильная группа может быть незамещенной или замещенной одним или более из

галогена, OH , $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, OSO_2R^1 , NHSO_2R^1 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, NR^1R^2 , CONR^1R^2 , CN , COOH , необязательно замещенного $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила и 3-8-членного гетероцикла. Соответственно, следует понимать, что необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил может представлять собой необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, т.е. $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом галогена и необязательно дополнительно замещенный одним или более из OH , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, NR^1R^2 , CONR^1R^2 , CN , COOH , необязательно замещенного $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила и 3-8-членного гетероцикла. Следует понимать, что необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил может представлять собой необязательно замещенный полифторалкил. R^1 и R^2 каждый независимо может быть выбран из группы, включающей H , галоген, и необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил.

Термин "галоген" включает фтор ($-\text{F}$), хлор ($-\text{Cl}$), бром ($-\text{Br}$) и йод ($-\text{I}$).

Термин "полифторалкил" может означать $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкильную группу, в которой два или более атомов водорода заменены атомами фтора. Данный термин может включать перфторалкильные группы, т.е. $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкильную группу, в которой все атомы водорода заменены атомами фтора. Соответственно, термин $\text{C}_1\text{-C}_3$ полифторалкил включает, но не ограничивается ими, дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил, 3,3,3-трифторпропил, 2,2,3,3,3-пентафторпропил и 2,2,2-трифтор-1-(трифторметил)этил.

"Алкокси" относится к группе $\text{R}^{15}\text{-O-}$, где R^{15} представляет собой необязательно замещенную $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильную группу, необязательно замещенную $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкильную группу, необязательно замещенный $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил или необязательно замещенный $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил. Типичные $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксигруппы включают, но не ограничиваясь ими, метокси, этокси, n -пропокси (1-пропокси), n -бутокси и трет-бутокси. Алкоксильная группа может быть незамещенной или замещенной одним или более из галогена, OH , $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $\text{OSO}_2\text{R}^{13}$, $\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{R}^{13}$, алкокси, NR^1R^2 , CONR^1R^2 , CN , COOH , арила, гетероарила, циклоалкила и гетероцикла. R^1 и R^2 каждый независимо может быть выбран из группы, включающей H , галоген, и необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил.

"Тиоалкил" относится к группе $\text{R}^{15}\text{-S-}$, где R^{15} представляет собой необязательно замещенную $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильную группу или необязательно замещенную $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкильную группу. Тиоалкильная группа может быть незамещенной или замещенной одним или более из галогена, OH , $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ алкокси, NR^1R^2 , CONR^1R^2 , CN , COOH , арила, гетероарила, циклоалкила и гетероцикла. R^1 и R^2 каждый независимо может быть выбран из группы, включающей H , галоген, и необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил.

"Арил" относится к ароматической 5-10-членной углеводородной группе. Примеры $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ арильной группы включают, но не ограничиваясь ими, фенил, α -нафтил, β -нафтил, бифенил, тетрагидронафталил и инданил. Арильная группа может быть незамещенной или замещенной одним или более из необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, галогена, OH , $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, NR^1R^2 , CONR^1R^2 , CN , COOH , NO_2 , азидо, $\text{C}_1\text{-C}_3$ полифторалкила, арилокси, гетероарилокси, 5-10-членного гетероарила, 3-8-членного гетероцикла, SO_2R^1 , NHCOR^1 , $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^1$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ и $\text{OC}(\text{O})\text{R}^1$. R^1 и R^2 каждый независимо может быть выбран из группы, включающей H , галоген, и необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил.

Термин "бицикло" или "бициклический", как используется в данном документе, относится к молекуле, которая содержит два конденсированных кольца, где кольца представляют собой циклоалкил, гетероциклический или гетероарил. В одном варианте реализации изобретения указанные кольца конденсированы через связь между двумя атомами. Указанный бициклический фрагмент, образованный из них, имеет общую связь между кольцами. В другом варианте реализации изобретения указанный бициклический фрагмент образован путем конденсирования двух колец через последовательность атомов двух колец, для формирования головы мостика. Аналогичным образом, "мостик" обозначает неразветвленную цепь из одного или нескольких атомов, соединяющую две головы мостика в полициклическом соединении. В другом варианте реализации изобретения бициклическая молекула представляет собой "спиро" или "спироциклический" фрагмент. Spiroциклическая группа может представлять собой $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил или моно- или бициклический 3-8-членный гетероцикл, который связан через один атом углерода спироциклического фрагмента с одним атомом углерода карбоциклического или гетероциклического фрагмента. В одном варианте реализации изобретения спироциклическая группа представляет собой циклоалкил и связана с другим циклоалкилом. В другом варианте реализации изобретения спироциклическая группа представляет собой циклоалкил и связана с гетероциклическим. В дополнительном варианте реализации изобретения спироциклическая группа представляет собой гетероциклический и связана с другим гетероциклическим. В еще одном варианте реализации изобретения спироциклическая группа представляет собой гетероциклический и связана с циклоалкилом. Spiroциклическая группа может быть незамещенной или замещенной одним или более из необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, галогена, OH , необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, NR^1R^2 , CONR^1R^2 , CN , COOH , NO_2 , азидо, $\text{C}_1\text{-C}_3$ полифторалкила и NHCOR^1 . R^1 и R^2 каждый независимо может быть выбран из группы, включающей H , галоген, и необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил.

"Алкоксикарбонил" относится к группе алкил- O-C(O)- , где алкил представляет собой необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил. Алкоксикарбонильная группа может быть незамещенной или замещенной од-

ним или более из галогена, OH, NR^1R^2 , CN, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, COOH, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила или $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила. R^1 и R^2 каждый независимо может быть выбран из группы, включающей H, галоген, и необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил.

"Арилокси" относится к группе Ag-O- где Ag представляет собой моно- или бициклическую необязательно замещенную $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ арильную группу, как определено выше.

"Циклоалкил" относится к неароматической, насыщенной, частично насыщенной, моноциклической, бициклической или полициклической углеводородной 3-6-членной кольцевой системе. Репрезентативные примеры $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила включают, но не ограничиваясь ими, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил. Циклоалкильная группа может быть незамещенной или замещенной одним или более из необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, галогена, CN, гидроксид, COOH, CONR^1R^2 , NR^1R^2 , NHCOR^1 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, азидо, $\text{C}_1\text{-C}_3$ полифторалкила, арилокси, гетероарилокси, 5-10-членного гетероарила, SO_2R^1 , моно- или бициклического необязательно замещенного $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ арила, моно- или бициклического необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного моно- или бициклического 3-8-членного гетероцикла, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила. R^1 и R^2 каждый независимо может быть выбран из группы, включающей H, галоген, и необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил.

"Гетероарил" относится к моноциклической или бициклической ароматической 5-10-членной кольцевой системе, в которой по меньшей мере один атом кольца представляет собой гетероатом. Один или каждый гетероатом может быть независимо выбран из группы, включающей кислород, серу и азот. Примеры 5-10-членных гетероарильных групп включают фуран, тиофен, индол, азаиндол, оксазол, тиазол, изоксазол, изотиазол, имидазол, N-метилимидазол, пиридин, пиримидин, пиазин, пиррол, N-метилпиррол, пиазол, N-метилпиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,2,4-триазол, 1-метил-1,2,4-триазол, 1H-тетразол, 1-метилтетразол, бензоксазол, бензотиазол, бензофуран, бензизоксазол, бензимидазол, N-метилбензимидазол, азабензимидазол, индазол, хиназолин, хинолин и изохинолин. Бициклические 5-10-членные гетероарильные группы включают группы, где фенильное, пиридиновое, пиримидиновое, пиазиновое или пиридазиновое кольцо конденсировано с 5- или 6-членным моноциклическим гетероарильным кольцом. Гетероарильная группа может быть незамещенной или замещенной одним или более из необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, галогена, OH, CN, NR^1R^2 , азидо, COOH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксикарбонил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ полифторалкила, CONR^1R^2 , NO_2 , NHCOR^1 и SO_2R^1 . R^1 и R^2 каждый независимо может быть выбран из группы, включающей H, галоген, и необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил.

"Гетероцикл" или "гетероциклил" относится к 3-8-членным моноциклическим, бициклическим или мостиковым молекулам, в которых по меньшей мере один атом кольца представляет собой гетероатом. Один или каждый гетероатом может быть независимо выбран из группы, включающей кислород, серу и азот. Гетероцикл может быть насыщенным или частично насыщенным. Типичные 3-8-членные гетероциклические группы включают, но не ограничиваются ими, азиридин, оксиран, оксирен, тииран, пирролин, пирролидин, дигидрофуран, тетрагидрофуран, дигидротиофен, тетрагидротиофен, дитиолан, пиперидин, 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-1-ил, тетрагидропиран, пиран, морфолин, пиперазин, тиан, тин, пиперазин, азапан, диазепан, оксазин. Гетероциклильная группа может быть незамещенной или замещенной одним или более из необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, OH, NR^1R^2 , COOH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксикарбонил, CONR^1R^2 , NO_2 , NHCOR^1 , моно- или бициклического необязательно замещенного $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ арила и SO_2R^1 . R^1 и R^2 каждый независимо может быть выбран из группы, включающей H, галоген, и необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил.

"Алкенил" относится к олефиновым ненасыщенным углеводородным группам, которые могут быть неразветвленными или разветвленными. В определенных вариантах реализации изобретения, алкенильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода, т.е. она представляет собой $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил. $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил включает, например, винил, аллил, пропенил, бутенил, пентенил и гексенил. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной одним или более из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, галогена, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_3$ полифторалкила, NR^1R^2 , CONR^1R^2 , SO_2R^1 , NHCOR^1 , CN, COOH, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, арилокси, гетероарилокси и 3-8-членного гетероцикла. R^1 и R^2 каждый независимо может быть выбран из группы, включающей H, галоген, и необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил.

"Алкинил" относится к ацетиленовым ненасыщенным углеводородным группам, которые могут быть неразветвленными или разветвленными. В определенных вариантах реализации изобретения, алкинильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода, т.е. она представляет собой $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил. $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил включает, например, пропаргил, пропирил, бутинил, пентинил и гексинил. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной одним или более из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, галогена, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_3$ полифторалкила, NR^1R^2 , CONR^1R^2 , SO_2R^1 , NHCOR^1 , CN, COOH, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, арилокси, гетероарилокси и 3-8-членного гетероцикла. R^1 и R^2 каждый независимо может быть выбран из группы, включающей H, галоген, и необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил.

"Алкилсульфонил" относится к группе алкил- $\text{SO}_2\text{-}$, где алкил представляет собой необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, как определено выше.

"Гетероарилокси" относится к группе гетероарил-O- где гетероарил представляет собой моно- или

бициклический необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, как определено выше.

"Гетероциклиокси" относится к группе гетероцикл-О-, где гетероцикл представляет собой необязательно замещенный моно- или бициклический 3-8-членный гетероцикл, как определено выше.

Комплекс соединения формулы (I), можно понимать, как многокомпонентный комплекс, в котором лекарственное средство и по меньшей мере один другой компонент присутствует в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Комплекс может быть иным, чем соль или сольват. Комплексы данного типа включают клатраты (комплексы включения лекарственного средства) и сокристаллы. Последние обычно определяются как кристаллические комплексы нейтральных молекулярных составляющих, которые связаны друг с другом посредством нековалентных взаимодействий, но также могут быть комплексом нейтральной молекулы с солью. Сокристаллы могут быть получены путем кристаллизации из расплава, путем перекристаллизации из растворителей, или путем физического измельчения компонентов вместе - см. Chem Commun, 17, 1889-1896, O. Almarsson и M.J. Zaworotko (2004), включенные в данный документ посредством ссылки. Для общего обзора многокомпонентных комплексов, см. J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288, Haleblan (Август 1975), включенный в данный документ посредством ссылки.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" можно понимать, как относящийся к любой соли соединения, предложенного в данном документе, которая сохраняет свои биологические свойства и которая не является токсичной или иным образом нежелательной для фармацевтического применения. Такие соли могут быть получены из множества органических и неорганических противоионов, хорошо известных в данной области техники. Такие соли включают, но не ограничиваясь ими: (1) соли присоединения кислоты, образованные с органическими или неорганическими кислотами, такими как соляная, бромистоводородная, серная, азотная, фосфорная, сульфаминовая, уксусная, адипиновая, аспарагиновая, трифторуксусная, трихлоруксусная, пропионовая, гексановая, циклопентилпропионовая, гликолевая, глутаровая, пировиноградная, молочная, малоновая, янтарная, сорбиновая, аскорбиновая, яблочная, малеиновая, фумаровая, винная, лимонная, бензойная, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойная, пикриновая, коричная, миндальная, фталевая, лауриновая, метансульфоновая, этансульфоновая, 1,2-этандисульфоновая, 2-гидроксиэтансульфоновая, бензолсульфоновая, 4-хлорбензолсульфоновая, 2-нафталинсульфоновая, 4-толуолсульфоновая, камфорная, камфорсульфоновая, 4-метилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая, глюкогептоновая, 3-фенилпропионовая, триметилуксусная, трет-бутилуксусная, лаурилсульфоновая, глюконовая, бензойная, глутаминовая, гидроксинафтойная, салициловая, стеариновая, циклогексилсульфаминовая, хинная, муконовая кислота и подобные кислоты; или (2) соли присоединения основания, образованные, когда кислый протон, присутствующий в исходном соединении, либо (а) заменен ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия, или гидроксидами щелочных металлов или щелочноземельных металлов, такими как гидроксид натрия, калия, кальция, магния, алюминия, лития, цинка и гидроксид бария, аммиак или (b) комплексы с органическим основанием, таким как алифатические, алициклические, или ароматические органические амины, такие как аммиак, метиламин, диметиламин, диэтиламин, пиколлин, этаноламин, диэтианоламин, триэтианоламин, этилендиамин, лизин, аргинин, орнитин, холин, N, N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, диэтианоламин, прокаин, N-бензилфенетиламин, N-метилглюкамин, пиперазин, трис(гидроксиметил)аминометан, гидроксид тетраметиламмония и тому подобное.

Фармацевтически приемлемые соли могут включать, натрий, калий, кальций, магний, аммоний, тетраалкиламмоний и тому подобное, и когда соединение содержит основную функциональную группу, соли нетоксичных органических или неорганических кислот, такие как гидрогалогениды, например, гидрохлорид, гидробромид и гидроиодид, карбонат или гидрокарбонат, сульфат или гидросульфат, борат, фосфат, гидрофосфат, дигидрофосфат, пироглутамат, сахарат, стеарат, сульфамат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, ацетат, трифторацетат, трихлорацетат, пропионат, гексаноат, циклопентилпропионат, гликолят, глутарат, пируват, лактат, малонат, сукцинат, таннат, тартрат, тозилат, сорбат, аскорбат, малат, малеат, фумарат, тартрат, камфорсульфонат, цитрат, циклаамат, бензоат, изетионат, эзилат, формиат, 3-(4-гидроксibenзоил)бензоат, пикрат, циннамат, манделат, фталат, лаурат, метансульфонат (мезилат), метилсульфат, нафтилат, 2-напсилат, никотинат, этансульфонат, 1,2-этандисульфонат, 2-гидроксиэтансульфонат, бензолсульфонат (безилат), 4-хлорбензолсульфонат, 2-нафталинсульфонат, 4-толуолсульфонат, камфорат, камфорсульфонат, 4-метилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоксилат, глюкогептонат, 3-фенилпропионат, триметилацетат, трет-бутилацетат, лаурилсульфат, глюцептат, глюконат, глюкуроонат, гексафторфосфат, гибензат, бензоат, глутамат, гидроксинафтоат, салицилат, стеарат, циклогексилсульфамат, хинат, муконат, ксинафоат и тому подобное.

Гемисоли кислот и оснований могут быть также образованы, например, гемисульфатные соли.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что указанные выше соли включают те, в которых противоион является оптически активным, например, D-лактат, или рацемическим, например, DL-тартрат.

Для обзора подходящих солей, см "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" Stahl и Wermuth (Wiley-VCH, Вейнгейм, Германия, 2002).

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) могут быть получены одним или бо-

лее способами:

путем приведения в контакт соединения формулы (I) с желаемой кислотой или основанием;
 путем удаления лабильной защитной группы, чувствительной к кислоте или основанию, из пригодного прекурсора соединения формулы (I) с использованием желаемой кислоты или основания; или
 путем преобразования одной соли соединения формулы (I) в другую путем реакции с соответствующей кислотой или основанием или с помощью пригодной ионообменной колонки.

Все три реакции, как правило, проводят в растворе. Полученную соль можно осадить и собирать путем фильтрации или можно извлекать путем упаривания растворителя. Степень ионизации полученной соли может варьировать от полностью ионизированной до почти не ионизированной.

Термин "сольват" можно понимать как относящийся к соединению, предложенному в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, которое дополнительно содержит стехиометрическое или не стехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными межмолекулярными силами. В случае, когда растворитель представляет собой воду, сольват представляет собой гидрат. Фармацевтически приемлемые сольваты по данному изобретению включают те, в которых растворитель кристаллизации может быть изотопно замещен, например D₂O, d₆-ацетон и d₆-ДМСО.

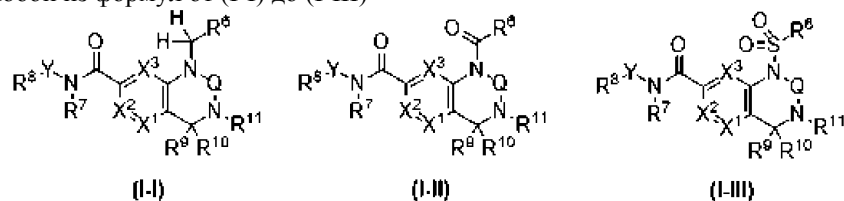
В настоящее время принятой системой классификации органических гидратов является та, которая определяет гидраты изолированного сайта, канала или координированные с ионом металла - см. Polymorphism in Pharmaceutical Solids, K.R. Morris (Ред. H.G. Brittain, Marcel Dekker, 1995), включенный в данный документ посредством ссылки. Гидраты изолированного сайта представляют собой те, в которых молекулы воды изолированы от прямого контакта друг с другом с помощью промежуточных органических молекул. В гидратах канала молекулы воды лежат в каналах кристаллической решетки, где они находятся рядом с другими молекулами воды. В гидратах, координированных с ионом металла, молекулы воды связаны с ионом металла.

Когда растворитель или вода сильно связаны, комплекс будет иметь хорошо определенную стехиометрию независимо от влажности. Однако, когда растворитель или вода слабо связаны, как в сольватах канала и гигроскопичных соединениях, содержание воды/растворителя будет зависеть от влажности и условий сушки. В таких случаях, нестехиометрия будет нормой.

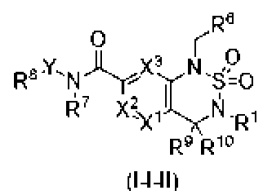
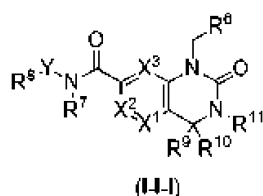
Соединения по данному изобретению могут существовать в континууме твердых состояний, начиная от полностью аморфного до полностью кристаллического, в том числе полиморфах указанного кристаллического материала. Термин "аморфный" относится к состоянию, в котором материал не имеет дальнего порядка на молекулярном уровне и, в зависимости от температуры, может проявлять физические свойства твердого тела или жидкости. Как правило, такие материалы не дают характерной рентгеновской дифракционной картины и хотя проявляют свойства твердого вещества, более формально описаны в виде жидкости. При нагревании происходит переход от твердых к жидким свойствам, который характеризуется фазовым переходом, как правило, второго порядка ("стеклование"). Термин "кристаллический" относится к твердой фазе, в которой материал имеет регулярную упорядоченную внутреннюю структуру на молекулярном уровне и дает характерную рентгеновскую дифракционную картину с четкими пиками. Такие материалы при достаточном нагревании также проявляют свойства жидкости, но переход от твердого тела к жидкости характеризуется фазовым переходом, как правило, первого рода ("точка плавления").

Соединения по данному изобретению могут также существовать в мезоморфном состоянии (мезофазный или жидкий кристалл) при приведении к подходящим условиям. Мезоморфное состояние является промежуточным между истинным кристаллическим состоянием и истинным жидким состоянием (расплав или раствор). Мезоморфизм, возникающий в результате изменения температуры описывается как "термотропный" и возникающий в результате добавления второго компонента, такого как вода или другой растворитель, описывается как "лиотропный". Соединения, которые обладают потенциалом для формирования лиотропных мезофаз описаны как "амфифильные" и состоят из молекул, которые обладают ионными (такие как -COO⁻Na⁺, -COO⁻K⁺ или -SO₃⁻Na⁺) или неионогенными (такие как -N⁺N(CH₃)₃) полярными концевыми группами. Для дополнительной информации, см. Crystals and the Polarizing Microscope, N. H. Hartshorne и A. Stuart, 4^е издание (Edward Arnold, 1970), включенный в данный документ посредством ссылки.

L может представлять собой CH₂, C=O или SO₂. Таким образом, указанное соединение может быть представлено любой из формул от (I-I) до (I-III)



Q может представлять собой C=O или SO₂. Таким образом, используя (I-I), указанное соединение может быть представлено любой из формул от (I-I-I) до (I-I-II)

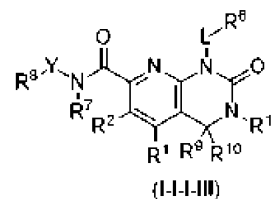
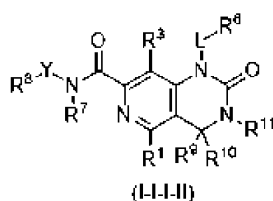
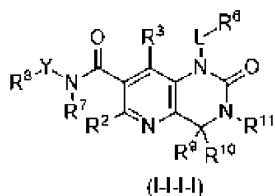


Подразумевается, что в приведенных выше структурах L представляет собой $-\text{CH}_2-$. Однако аналогичные формулы, где L представляет собой $\text{C}=\text{O}$ или SO_2 , также находятся в пределах объема данного изобретения и также включены в данный документ.

В одном варианте реализации изобретения X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 , и X^3 представляет собой CR^3 . R^1 , R^2 и R^3 каждый независимо может быть выбран из группы, включающей H, галоген, и необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил. Предпочтительно, R^1 , R^2 и R^3 каждый независимо выбран из группы, включающей H, галоген, и $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил. Более предпочтительно, R^1 , R^2 и R^3 каждый независимо выбран из группы, включающей H, галоген, и метил. Наиболее предпочтительно, R^1 , R^2 и R^3 каждый представляет собой H.

В альтернативном варианте реализации изобретения один или два из X^1 , X^2 и X^3 представляет собой N. Соответственно, X^1 может представлять собой N, X^2 может представлять собой CR^2 , и X^3 может представлять собой CR^3 , X^1 может представлять собой CR^1 , X^2 может представлять собой N, и X^3 может представлять собой CR^3 , или X^1 может представлять собой CR^1 , X^2 может представлять собой CR^2 , и X^3 может представлять собой N.

Следовательно, указанное соединение может быть представлено любой из формул от (I-I-I) до (I-I-III)



Следует понимать, что в формуле от (I-I-I) до (I-I-III) Q представляет собой $\text{C}=\text{O}$. Однако аналогичные формулы, где Q представляет собой SO_2 , также находятся в пределах объема данного изобретения.

Предпочтительно, X^2 представляет собой CR^2 . Соответственно, X^1 может представлять собой CR^1 или N, и X^3 может представлять собой CR^3 или N. X^1 может представлять собой N, X^2 может представлять собой CR^2 , и X^3 может представлять собой CR^3 , или X^1 может представлять собой CR^1 , X^2 может представлять собой CR^2 , и X^3 может представлять собой N, или X^1 может представлять собой N, X^2 может представлять собой CR^2 , и X^3 может представлять собой N. Предпочтительно, R^2 представляет собой H, галоген или $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил. Более предпочтительно, R^2 представляет собой H, галоген или метил.

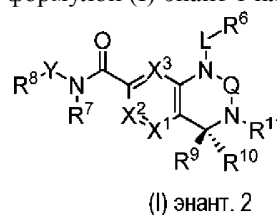
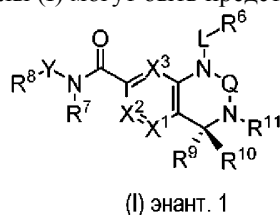
Наиболее предпочтительно, R^2 каждый представляет собой H.

Предпочтительно, R^1 и/или R^3 в вариантах реализации изобретения, в которых они присутствуют, независимо представляют собой H, галоген или $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил. Более предпочтительно, R^1 и/или R^3 в вариантах реализации изобретения, в которых они присутствуют, независимо представляют собой H, галоген или метил. Наиболее предпочтительно, R^1 и/или R^3 в вариантах реализации изобретения, в которых они присутствуют, представляют собой H.

Соединения формулы (I) могут содержать один или несколько стереогенных центров и поэтому могут существовать в виде оптических изомеров, таких как энантиомеры и диастереомеры. Все такие изомеры и их смеси включены в объем данного изобретения.

В вариантах реализации изобретения, где R^9 отличается от R^{10} , соединение формулы (I), будет содержать первый стереогенный центр. Следует понимать, что первый стереогенный центр или стереоцентр, представляет собой атом углерода, к которому R^9 и R^{10} ковалентно присоединены.

Соединения формулы (I) могут быть представлены формулой (I)-энант 1 или (I)-энант 2



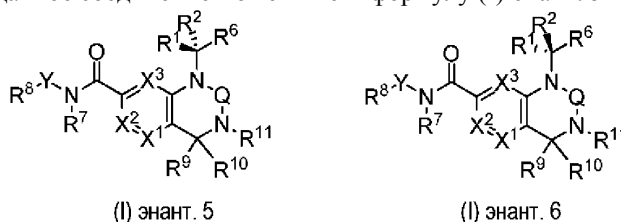
Предпочтительно, первый стереогенный центр определен как S энантиомер.

Предпочтительно, по меньшей мере один из R^9 и R^{10} представляет собой необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, галоген, H, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил или $\text{C}_1\text{-C}_3$ полифторалкил. Более предпочтительно, по меньшей мере один из R^9 и R^{10} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, H или $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, еще более

предпочтительно C_1 - C_3 алкил, H или C_3 - C_6 циклоалкил и, наиболее предпочтительно, по меньшей мере один из R^9 и R^{10} представляет собой H, метил, этил, изопропил или циклопропил. В одном варианте реализации изобретения R^9 и R^{10} оба представляют собой H. Однако в наиболее предпочтительном варианте реализации изобретения один из R^9 и R^{10} представляет собой метил, а другой представляет собой H. В одном варианте реализации изобретения R^9 и R^{10} оба представляют собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил или H. В одном варианте реализации изобретения оба R^9 и R^{10} представляют собой C_1 - C_6 алкил, более предпочтительно C_1 - C_3 алкил, еще более предпочтительно метил, этил или изопропил и, наиболее предпочтительно, оба R^9 и R^{10} представляют собой метил. Однако, в наиболее предпочтительном варианте реализации изобретения один из R^9 и R^{10} представляет собой метил, а другой представляет собой H.

В одном варианте реализации изобретения данное соединение представляет собой соединение формулы (I)-энант 1, R^9 представляет собой H и R^{10} представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, галоген, C_3 - C_6 циклоалкил или C_1 - C_3 полифторалкил. Предпочтительно, R^{10} представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 циклоалкил, более предпочтительно R^{10} представляет собой C_1 - C_3 алкил или C_3 - C_6 циклоалкил и, наиболее предпочтительно, R^{10} представляет собой метил, этил, изопропил или циклопропил. В наиболее предпочтительном варианте реализации изобретения R^{10} представляет собой метил.

В альтернативном варианте или дополнительно, L представляет собой разветвленную алкильную группу. Соответственно, данное соединение может иметь формулу (I)-энант. 5 или (I)-энант. 6:



Обычные способы получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого прекурсора или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

В альтернативном варианте, рацемат (или рацемический прекурсор) может быть приведен в контакт с подходящим оптически активным соединением, например, спиртом, или, в случае, когда соединение формулы (I) содержит кислотную или основную группу, основание или кислоту, такие, как 1-фенилэтиламин или винная кислота. Полученная смесь диастереомеров может быть разделена с помощью хроматографии и/или фракционной перекристаллизации, и один или оба диастереоизомера преобразуют в соответствующий чистый энантиомер (энантиомеры) с помощью средств, хорошо известных специалисту в данной области техники.

Хиральные соединения по данному изобретению (и их хиральные прекурсоры) могут быть получены в энантиомерно-обогащенной форме с использованием хроматографии, как правило, ВЭЖХ, на асимметричной смоле с подвижной фазой, состоящей из углеводорода, как правило, гептана или гексана, содержащей от 0 до 50% по объему изопропанола, как правило, от 2 до 20%, и от 0 до 5% по объему алкиламина, как правило, 0,1% диэтиламина. Упаривание элюата дает обогащенную смесь.

Смеси стереоизомеров могут быть разделены обычными способами, известными специалистам в данной области техники; см., например, "Stereochemistry of Organic Compounds" E.L. Eliel и S.H. Wilen (Wiley, Нью-Йорк, 1994).

В одном варианте реализации изобретения R^{11} выбран из группы, включающей необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, H, гидроксил, C_1 - C_3 полифторалкил, необязательно замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкокси и необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил. Предпочтительно, R^{11} выбран из группы, включающей C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_4 алкенил и H. Более предпочтительно, R^{11} представляет собой C_1 - C_3 алкил или H, и, наиболее предпочтительно, представляет собой метил или H.

Предпочтительно, R^{11} представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_1 - C_3 полифторалкил. Более предпочтительно, R^{11} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_3 - C_6 циклоалкил, еще более предпочтительно, C_1 - C_3 алкил, C_2 - C_3 алкенил или C_3 - C_6 циклоалкил и, наиболее предпочтительно, R^{11} представляет собой метил, этил, изопропил или циклопропил.

В наиболее предпочтительном варианте реализации изобретения R^{11} представляет собой метил.

Наиболее предпочтительно, Q представляет собой C=O.

L может представлять собой C=O или SO₂. Тем не менее, в предпочтительном варианте реализации изобретения L представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, -CH₂C(O)- или -CH₂CONH-. Предпочтительно, L представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_3 алкил, более предпочтительно, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, C(Me)H, CF₂ или C(H)F и, наиболее предпочтительно, -CH₂-.

Предпочтительно, R^6 представляет собой кольцо, необязательно замещенное одной или несколькими группами R^{12} , где кольцо выбрано из группы, включающей моно- или бициклический C_5 - C_{10} арил,

моно- или бициклический 5-10-членный гетероарил и C_3 - C_6 циклоалкил. Более предпочтительно, R^6 представляет собой кольцо, необязательно замещенное одной или несколькими группами R^{12} , где кольцо выбрано из группы, включающей моно- или бициклический C_5 - C_{10} арил и моно- или бициклический 5-10-членный гетероарил. Наиболее предпочтительно, R^6 представляет собой моно- или бициклический C_5 - C_{10} арил, необязательно замещенный одной или несколькими R^{12} группами.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^6 не замещен.

В альтернативном варианте, R^6 может включать кольцо, замещенное от 1 до 5 R^{12} группами. Соответственно, указанное кольцо может быть замещено 1, 2, 3, 4 или 5 R^{12} группами.

Группа R^{12} может представлять собой галоген. Указанный галоген может представлять собой фтор, хлор, бром или йод, более предпочтительно, фтор, хлор или бром, еще более предпочтительно, фтор или хлор и, наиболее предпочтительно, фтор.

Группа R^{12} может представлять собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил и, более предпочтительно, необязательно замещенный C_1 - C_3 алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный алкил может быть не замещен. Соответственно, группа R^{12} может представлять собой метил, этил, н-пропил (1-пропил) и изопропил (2-пропил, 1-метилэтил), бутил, пентил, гексил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, неопентил, изогексил или неогексил. В альтернативном варианте, указанный алкил может быть замещен одной или более групп, выбранных из галогена, OH, NH_2 и CN.

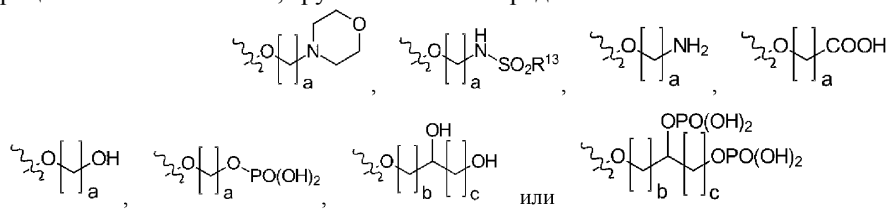
Предпочтительно, указанный галоген представляет собой хлор или фтор и, наиболее предпочтительно, фтор. В предпочтительном варианте реализации изобретения группа R^{12} представляет собой необязательно замещенный метил или этил. Указанный необязательно замещенный алкил может представлять собой фторированный метил или этил. В предпочтительном варианте реализации изобретения группа R^{12} представляет собой метил, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, или $-CH(OH)CH_3$.

Группа R^{12} может представлять собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкокси. Соответственно, группа R^{12} может представлять собой R^{15} -O-, где R^{15} представляет собой необязательно замещенную C_1 - C_6 алкильную группу. Предпочтительно, R^{15} представляет собой необязательно замещенную C_1 - C_3 алкильную группу. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный C_1 - C_6 алкокси может быть не замещен. Соответственно, группа R^{12} может представлять собой метокси, этокси, н-пропокси (1-пропокси), н-бутокси и трет-бутокси. В предпочтительном варианте реализации изобретения группа R^{12} представляет собой метокси или $-OCH_2CH_2CH_2$. В альтернативном варианте, указанный C_1 - C_6 алкокси может быть замещен одной или несколькими группами, выбранными из $-OH$, $-NH_2$, CN, $OP(O)(OH)_2$, $COOH$, галогена, OSO_2R^{1a} , $N(H)SO_2R^{1a}$, C_3 - C_6 циклоалкила и 3-8-членного гетероцикла. R^{1a} может быть выбран из группы, включающей H и необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. Предпочтительно, R^{1a} выбран из группы, включающей H и C_1 - C_6 алкил, более предпочтительно H и C_1 - C_3 алкил. В предпочтительном варианте реализации изобретения R^{1a} представляет собой Me. Указанный C_3 - C_6 циклоалкил может представлять собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. 3-8-членный гетероцикл может быть выбран из списка, включающего азиридин, оксиран, оксирен, тиран, пирролин, пирролидин, дигидрофуран, тетрагидрофуран, дигидротииофен, тетрагидротииофен, дитиолан, пиперидин, 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-1-ил, тетрагидропиран, пиран, морфолин, пиперазин, тиан, тин, пиперазин, азапан, диазепан или оксазин. Предпочтительно, указанный 3-8-членный гетероцикл представляет собой морфолин.

В одном варианте реализации изобретения группа R^{12} представляет собой необязательно замещенный алкокси, т.е. $-OR^{15}$. R^{15} может представлять собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

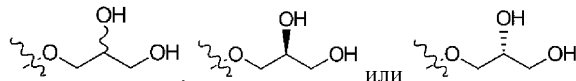
В одном варианте реализации изобретения R^{15} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный галогеном, предпочтительно, хлором или фтором и, наиболее предпочтительно, фтором. В предпочтительном варианте реализации изобретения группа R^{15} представляет собой галогенированный метил, более предпочтительно, фторированный метил и наиболее предпочтительно, $-CHF_2$ или $-CF_3$. Соответственно, группа R^{12} может представлять собой $-OCHF_2$ или $-OCF_3$.

В альтернативном варианте R^{15} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей OH, $OP(O)(OH)_2$, $NHSO_2R^{1a}$, $COOH$ и 3-8-членный гетероцикл. Соответственно, группа R^{12} может представлять собой



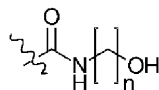
где a представляет собой целое число от 1 до 6, и b и c оба представляют собой целые числа 0 и 5, где сумма b и c представляет собой целое число от 0 до 5. Соответственно, a может быть равным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 и предпочтительно равно 1, 2 или 3. Соответственно, b и c могут быть равными 0, 1, 2, 3, 4 или 5. Предпочтительно, b и c оба представляют собой целые числа 0 и 2, где сумма b и c представляет собой целое число от 0 до 2. В предпочтительном варианте реализации изобретения b равно 1 и c равно 1.

Группа R^{12} может представлять собой



Группа R^{12} может представлять собой $NR^{13}R^{14}$. R^{13} и R^{14} каждый независимо может быть выбран из группы, включающей Н и необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. Предпочтительно, R^{13} и R^{14} каждый независимо выбран из группы, включающей Н и необязательно замещенный C_1 - C_3 алкил. В одном варианте реализации изобретения R^{13} и R^{14} оба представляют собой Н. Соответственно, группа R^{12} может представлять собой NH_2 . В альтернативном варианте по меньшей мере один из R^{13} и R^{14} может представлять собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, предпочтительно, необязательно замещенный C_1 - C_3 алкил. Указанный один или каждый алкил может быть не замещен. Соответственно, один или каждый алкил может представлять собой метил, этил, н-пропил (1-пропил) и изопропил (2-пропил, 1-метилэтил), бутил, пентил, гексил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, неопентил, изогексил или неогексил. Соответственно, группа R^{12} может представлять собой $N(H)Me$ или $N(Me)_2$. В альтернативном варианте, указанный один или каждый алкил может быть замещен галогеном, $-OH$, CN , или NH_2 группой. В одном варианте реализации изобретения группа R^{12} может представлять собой $-NH(CH_2)_mOH$, где m представляет собой целое число от 1 до 6, более предпочтительно, от 1 до 3. В предпочтительном варианте реализации изобретения m равно 2 или 3.

Группа R^{12} может представлять собой $CONR^{13}R^{14}$. R^{13} и R^{14} каждый независимо может быть выбран из группы, включающей Н и необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. Предпочтительно, R^{13} и R^{14} каждый независимо выбран из группы, включающей Н и необязательно замещенный C_1 - C_3 алкил. В одном варианте реализации изобретения R^{13} и R^{14} оба представляют собой Н. Соответственно, группа R^{12} может представлять собой $CONH_2$. В альтернативном варианте по меньшей мере один из R^{13} и R^{14} может представлять собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, предпочтительно, необязательно замещенный C_1 - C_3 алкил. Предпочтительно, указанный алкил замещен OH группой. Соответственно, в одном варианте реализации изобретения группа R^{12} может представлять собой



где n представляет собой целое число от 1 до 6. Предпочтительно, n представляет собой целое число от 1 до 3, и, наиболее предпочтительно, n равно 2.

Группа R^{12} может представлять собой $COOR^{13}$. R^{13} может быть выбран из группы, включающей Н и необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. Предпочтительно, R^{13} выбран из группы, включающей Н и C_1 - C_6 алкил, более предпочтительно Н и C_1 - C_3 алкил. В предпочтительном варианте реализации изобретения R^{13} представляет собой Н или Me .

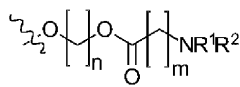
Группа R^{12} может представлять собой OSO_2R^{13} . R^{13} может быть выбран из группы, включающей Н и необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. Предпочтительно, R^{13} выбран из группы, включающей Н и C_1 - C_6 алкил, более предпочтительно Н и C_1 - C_3 алкил. В предпочтительном варианте реализации изобретения R^{13} представляет собой Me .

Группа R^{12} может представлять собой $NR^{13}SO_2R^{14}$. R^{13} и R^{14} может быть независимо выбран из группы, включающей Н и необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. Предпочтительно, R^{13} и R^{14} выбраны из группы, включающей Н и C_1 - C_6 алкил, более предпочтительно Н и C_1 - C_3 алкил. В предпочтительном варианте реализации изобретения R^{13} представляет собой Н и R^{14} представляет собой Me .

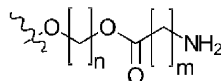
Группа R^{12} может представлять собой $NR^{13}C(O)R^{14}$. R^{13} и R^{14} может быть независимо выбран из группы, включающей Н и необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. Предпочтительно, R^{13} и R^{14} выбраны из группы, включающей Н и необязательно замещенный C_1 - C_3 алкил. Указанный один или каждый алкил может быть замещен галогеном, $-OH$, CN , или NH_2 группой. В одном предпочтительном варианте реализации изобретения R^{13} представляет собой Н и R^{14} представляет собой необязательно замещенный метил. Предпочтительно, R^{14} представляет собой Me или $-CH_2NH_2$. Соответственно, группа R^{12} может представлять собой $-NHC(O)CH_3$ или $-NHC(O)CH_2NH_2$.

Группа R^{12} может представлять собой $O(CH_2)_nOC(O)R^{13}$. n предпочтительно представляет собой целое число от 1 до 6, более предпочтительно, от 1 до 3. В предпочтительном варианте реализации изобретения n равно 2. R^{13} может представлять собой Н или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. В одном варианте реализации изобретения R^{13} представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, более предпочтительно, необязательно замещенный C_1 - C_3 алкил и, наиболее предпочтительно, необязательно замещенный метил. Указанный алкил может быть замещен галогеном, OH , CN , NR^1R^2 или необязательно замещенным моно- или бициклическим C_5 - C_{10} арилом. Предпочтительно, указанный алкил замещен NR^1R^2 . Предпочтительно, R^1 и R^2 каждый независимо выбраны из группы, включающей Н и C_1 - C_6 алкил, более предпочтительно Н и C_1 - C_3 алкил. Наиболее предпочтительно, R^1 и R^2 оба представляют собой Н.

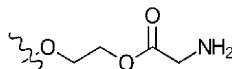
Соответственно, группа R^{12} может представлять собой



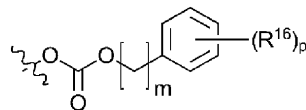
где m представляет собой целое число от 1 до 6, более предпочтительно, от 1 до 3 и, наиболее предпочтительно, равное 1. Более предпочтительно, группа R^{12} может представлять собой



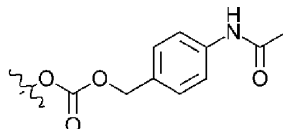
и, наиболее предпочтительно, представляет собой



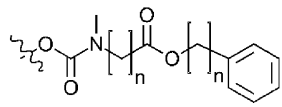
Группа R^{12} может представлять собой $OC(O)OR^{13}$. R^{13} может представлять собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил. В одном варианте реализации изобретения R^{13} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, более предпочтительно, необязательно замещенный C_1-C_3 алкил и, наиболее предпочтительно, необязательно замещенный метил. Указанный алкил может быть замещен галогеном, OH, CN, NR^1R^2 или необязательно замещенным моно- или бициклическим C_5-C_{10} арилом. Предпочтительно, указанный алкил замещен необязательно замещенным моно- или бициклическим C_5-C_{10} арилом. Указанный необязательно замещенный моно- или бициклический C_5-C_{10} арил предпочтительно представляет собой необязательно замещенный фенил. Соответственно, группа R^{12} может представлять собой



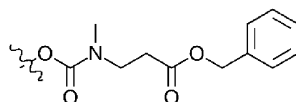
где m представляет собой целое число от 1 до 6, p представляет собой целое число от 0 до 5 и один или каждый R^{16} независимо выбран из группы, включающей необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, галоген, OH, $OP(O)(OH)_2$, необязательно замещенный C_1-C_6 алкокси, NR^1R^2 , $CONR^1R^2$, CN, COOH, NO_2 , азио, C_1-C_3 полифторалкил, арилокси, гетероарилокси, 5-10-членный гетероарил, 3-8-членный гетероцикл, SO_2R^1 , $NHCOR^1$ и $-OC(O)O-$ (необязательно замещенный C_1-C_6 алкил). В предпочтительном варианте реализации изобретения m равно 1. В предпочтительном варианте реализации изобретения p равно 1. В предпочтительном варианте реализации изобретения R^{16} представляет собой $NHCOR^1$. Предпочтительно, R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, более предпочтительно, C_1-C_3 алкил и, наиболее предпочтительно, метил. Соответственно, в предпочтительном варианте реализации изобретения группа R^{12} может представлять собой



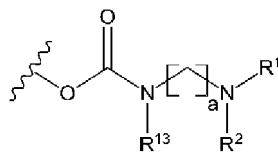
Группа R^{12} может представлять собой $OC(O)NR^{13}(CH_2)_nCOOR^{14}$. R^{13} может представлять собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, предпочтительно, H или C_1-C_6 алкил, более предпочтительно, H или C_1-C_3 алкил и, наиболее предпочтительно, метил. Предпочтительно, n представляет собой целое число от 1 до 6. Соответственно, n может быть равным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 и, наиболее предпочтительно, равно 1, 2 или 3. В предпочтительном варианте реализации изобретения n равно 2. R^{14} может представлять собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил. В одном варианте реализации изобретения R^{14} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, более предпочтительно, необязательно замещенный C_1-C_3 алкил и, наиболее предпочтительно, необязательно замещенный метил. Указанный C_1-C_6 алкил может быть замещен необязательно замещенным моно- или бициклическим C_5-C_{10} арилом. Указанный необязательно замещенный моно- или бициклический C_5-C_{10} арил предпочтительно представляет собой необязательно замещенный фенил. В одном варианте реализации изобретения моно- или бициклический C_5-C_{10} арил не замещен. Соответственно, в предпочтительном варианте реализации изобретения группа R^{12} может представлять собой



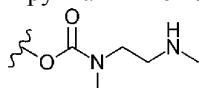
где каждое n независимо представляет собой целое число от 0 до 6, предпочтительно, от 1 до 6, более предпочтительно, от 1 до 3. В наиболее предпочтительном варианте реализации изобретения группа R^{12} может представлять собой



Группа R^{12} может представлять собой $OC(O)NR^{13}R^{14}$. R^{13} может представлять собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, предпочтительно, H или C_1-C_6 алкил, более предпочтительно, H или C_1-C_3 алкил и, наиболее предпочтительно, метил. R^{14} может представлять собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, предпочтительно, H или необязательно замещенный C_1-C_3 алкил, более предпочтительно, необязательно замещенный C_1-C_2 алкил. Алкил может быть замещен одним или более из галогена, OH, $OP(O)(OH)_2$, C_1-C_6 алкокси, NR^1R^2 , $CONR^1R^2$, CN или COOH. В предпочтительном варианте реализации изобретения указанный алкил замещен NR^1R^2 . R^1 и R^2 каждый независимо может быть выбран из группы, включающей H, галоген, и необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, более предпочтительно, H или C_1-C_6 алкил, еще более предпочтительно, H или C_1-C_3 алкил, и наиболее предпочтительно, H или метил. В предпочтительном варианте реализации изобретения R^1 представляет собой H и R^2 представляет собой метил. Соответственно, в предпочтительном варианте реализации изобретения группа R^{12} может представлять собой



где a представляет собой целое число от 1 до 6, более предпочтительно, от 1 до 3. В более предпочтительном варианте реализации изобретения группа R^{12} может представлять собой

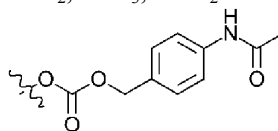


Группа R^{12} может представлять собой необязательно замещенный моно- или бициклический C_5-C_{10} арил. Указанный необязательно замещенный моно- или бициклический C_5-C_{10} арил может представлять собой необязательно замещенный фенил. Моно или бициклическая C_5-C_{10} арильная группа может быть замещенной одним или более из необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, галогена, OH, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси или CN. В одном варианте реализации изобретения моно- или бициклический C_5-C_{10} арил замещен C_1-C_6 алкилом, более предпочтительно, C_1-C_3 алкилом и, наиболее предпочтительно, метилом. В одном варианте реализации изобретения моно- или бициклический C_5-C_{10} арил замещен галогеном, более предпочтительно, фтором или хлором и, наиболее предпочтительно, фтором.

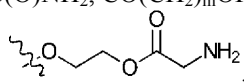
Группа R^{12} может представлять собой необязательно замещенный C_3-C_6 циклоалкил. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный C_3-C_6 циклоалкил может быть не замещен. Соответственно, указанный C_3-C_6 циклоалкил может представлять собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил. В предпочтительном варианте реализации изобретения группа R^{12} представляет собой циклопропил.

В альтернативном варианте или дополнительно, группа R^{12} может представлять собой CN, OH, $OP(O)(OH)_2$ или азидо.

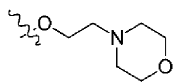
Предпочтительно, R^6 представляет собой моно- или бициклический C_5-C_{10} арил или моно- или бициклический 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R^{12} группами. Более предпочтительно, R^6 представляет собой фенил или пиридинил, необязательно замещенный одной или несколькими R^{12} группами. Предпочтительно, указанный моно- или бициклический C_5-C_{10} арил или указанный моно- или бициклический 5-10-членный гетероарил замещен одной или несколькими R^{12} группами. Указанная одна или несколько групп R^{12} могут представлять собой такие, как определено выше. Более предпочтительно, одна или каждая группа R^{12} независимо выбрана из галогена, метила, CF_3 , OH, CH_2OH , $OP(O)(OH)_2$, OMe, $OCHF_2$, OCF_3 , OCH_2CHCH_2 , $O(CH_2)_mOH$, $O(CH_2)_mOP(O)(OH)_2$,



$OCH_2C(OH)HCH_2OH$, NH_2 , $NHMe$, $C(O)NH_2$, $CO(CH_2)_mOH$,

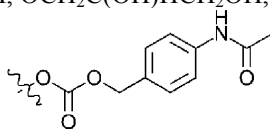


$OCH_2CH_2NS(O)_2Me$ и



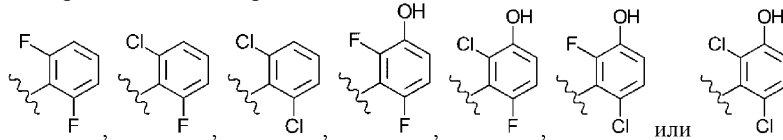
где m представляет собой целое число от 1 до 6. Более предпочтительно, m представляет собой целое число от 1 до 3. Более предпочтительно, одна или несколько групп R^{12} предпочтительно содержат один или более атом галогена. Одна или несколько групп R^{12} могут содержать один или 2 атома галогена. Предпочтительно, указанные один или более атомов галогена включают один или более атомов хлора и/или атомов фтора, наиболее предпочтительно один или более атомов фтора. Одна или несколько групп

R^{12} могут дополнительно включать одну или несколько групп, выбранных из метила, OH, OMe, $C(O)NH_2$, OCH_2CH_2OH , $OCH_2CH_2CH_2OH$, $OCH_2C(OH)NCH_2OH$,



NH_2 и $OCH_2CH_2NS(O)_2Me$.

В одном варианте реализации изобретения R^6 может включать



Предпочтительно, R^7 представляет собой H или C_1 - C_3 алкил и, наиболее предпочтительно, R^7 представляет собой H.

Предпочтительно, Y представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, более предпочтительно, C_1 - C_3 алкил, еще более предпочтительно $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(F)-$ и $-CF_2-$ и, наиболее предпочтительно, $-CH_2-$.

Предпочтительно, R^8 представляет собой моно- или бициклический необязательно замещенный C_5 - C_{10} арил, моно- или бициклический необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный C_3 - C_6 циклоалкил или необязательно замещенный C_3 - C_6 гетероцикл.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^8 может быть необязательно замещен C_3 - C_6 циклоалкилом или C_3 - C_6 гетероциклилом. Указанный R^8 может содержать C_6 циклоалкил или 6 членный гетероцикл. Указанный C_6 циклоалкил или 6 членный гетероцикл может быть замещен необязательно замещенным C_1 - C_6 алкилом или моно- или бициклическим необязательно замещенным C_5 - C_{10} арилом. Предпочтительно, указанный C_6 циклоалкил или 6 членный гетероцикл замещен фенилом или C_1 - C_3 алкилом, замещенным фенилом, более предпочтительно, указанный C_6 циклоалкил или 6 членный гетероцикл замещен фенилом или $-CH_2$ -фенилом.

Тем не менее, в предпочтительном варианте реализации изобретения, R^8 представляет собой моно- или бициклический необязательно замещенный C_5 - C_{10} арил или моно- или бициклический необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил. R^8 может представлять собой необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный пиридин, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фуранил, необязательно замещенный бензофуранил, необязательно замещенный тиафен, необязательно замещенный пиридофуран, необязательно замещенный бензоксазол или необязательно замещенный бензотиазол. Моно или бициклический C_5 - C_{10} арил или моно- или бициклический 5-10-членный гетероарил может быть замещен 1-5 заместителями. Соответственно, моно- или бициклический C_5 - C_{10} арил или моно- или бициклический 5-10-членный гетероарил может быть замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями. В одном варианте реализации изобретения моно- или бициклический C_5 - C_{10} арил или моно- или бициклический 5-10-членный гетероарил замещен 3 заместителями. Один или каждый заместитель может быть независимо выбран из группы, включающей C_1 - C_6 алкил, галоген, OH, C_1 - C_6 алкокси, $CONR^1R^2$, CN, ази́до, NO_2 , NH_2 , OCH_2CH_2OH , $OCH_2C(O)OH$, $OP(O)(OH)_2$ и необязательно замещенный моно- или бициклический 3-8-членный гетероцикл. Указанный необязательно замещенный моно- или бициклический 3-8-членный гетероцикл предпочтительно представляет собой 6 членный гетероцикл, более предпочтительно, представляет собой необязательно замещенный пиперазинил и, наиболее предпочтительно, представляет собой N-метилпиперазинил. Предпочтительно, моно- или бициклический C_5 - C_{10} арил или моно- или бициклический 5-10-членный гетероарил может быть замещен по меньшей мере одним C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси или атомом галогена, еще более предпочтительно, по меньшей мере одним C_1 - C_3 алкилом, C_1 - C_3 алкокси или атомом галогена и, наиболее предпочтительно, по меньшей мере одним метилом, OMe и/или атомом фтора.

В предпочтительном варианте реализации изобретения R^8 представляет собой необязательно замещенный бензофуранил. Предпочтительно, R^8 представляет собой незамещенный бензофуранил.

В альтернативном предпочтительном варианте реализации изобретения R^8 представляет собой необязательно замещенный фуранил. Указанный фуранил может представлять собой незамещенный фуранил. В альтернативном варианте, указанный фуранил может быть замещен. Предпочтительно, указанный фуранил является замещенным по меньшей мере одним из C_1 - C_3 алкила или галогена, более предпочтительно, по меньшей мере одним из метила или фтора и, наиболее предпочтительно, одной метильной группой.

В альтернативном предпочтительном варианте реализации изобретения R^8 представляет собой необязательно замещенный фенил. Указанный фенил может быть незамещен. В альтернативном варианте, указанный фенил может быть замещен. Предпочтительно, указанный фенил является замещенным по меньшей мере одним из C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 алкокси или галогена, более предпочтительно, по меньшей мере одним из метила, метокси или фтора и, наиболее предпочтительно, 1, 2 или 3 атомами фтора.

В предпочтительном варианте реализации изобретения X^1 представляет собой CR^1 ; X^2 представляет собой CR^2 ; X^3 представляет собой CR^3 ; Q представляет собой CO; L представляет собой $-CH_2-$; Y представляет собой $-CH_2-$; и R^7 представляет собой H.

В дополнительном предпочтительном варианте реализации изобретения X^1 представляет собой N; X^2 представляет собой CR^2 ; X^3 представляет собой CR^3 ; Q представляет собой CO; L представляет собой $-CH_2-$; Y представляет собой $-CH_2-$; и R^7 представляет собой H.

В дополнительном предпочтительном варианте реализации изобретения X^1 представляет собой CR^1 ; X^2 представляет собой CR^2 ; X^3 представляет собой CR^3 ; Q представляет собой CR^4R^5 ; L представляет собой C=O; Y представляет собой $-CH_2-$; и R^7 представляет собой H.

В дополнительном предпочтительном варианте реализации изобретения X^1 представляет собой CR^1 ; X^2 представляет собой CR^2 ; X^3 представляет собой CR^3 ; Q представляет собой CR^4R^5 ; L представляет собой SO_2 ; Y представляет собой $-CH_2-$; и R^7 представляет собой H.

В дополнительном предпочтительном варианте реализации изобретения X^1 представляет собой CR^1 . Предпочтительно, X^2 представляет собой CR^2 . Предпочтительно, X^3 представляет собой CR^3 . Предпочтительно, Q представляет собой C=O или CR^4R^5 . Предпочтительно, L представляет собой необязательно замещенный C_1-C_3 алкил. Наиболее предпочтительно, L представляет собой C_1-C_2 алкил. Предпочтительно, Y представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, более предпочтительно, C_1-C_3 алкил и, наиболее предпочтительно, C_1-C_2 алкил. Предпочтительно, R^1 , R^2 и R^3 каждый независимо выбран из группы, включающей H, галоген, CN, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, C_1-C_3 полифторалкил и необязательно замещенный моно- или бициклический C_3-C_6 циклоалкил. Предпочтительно, R^4 и R^5 каждый независимо выбран из группы, включающей H и C_1-C_6 алкил. Предпочтительно, R^6 представляет собой кольцо, необязательно замещенное одной или несколькими группами R^{12} , где кольцо выбрано из группы, включающей моно- или бициклический C_5-C_{10} арил, моно- или бициклический 5-10-членный гетероарил и C_3-C_6 циклоалкил. Предпочтительно, R^7 представляет собой H. Предпочтительно, R^8 представляет собой моно- или бициклический необязательно замещенный C_5-C_{10} арил или моно- или бициклический необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил. Предпочтительно, R^9 и R^{10} каждый независимо выбран из группы, включающей необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, H, галоген, CN, гидроксил, азида, NR^1R^2 , C_1-C_3 полифторалкил, необязательно замещенный C_3-C_6 циклоалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкокси или необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил. Предпочтительно, R^{11} выбран из группы, включающей необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, H, гидроксил, NR^1R^2 , C_1-C_3 полифторалкил, необязательно замещенный C_3-C_6 циклоалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкокси или необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил. Предпочтительно, первый стереогенный центр определен как S энантиомер.

В более предпочтительном варианте реализации изобретения X^1 представляет собой CH. Предпочтительно, X^2 представляет собой CH. Предпочтительно, X^3 представляет собой CH. Предпочтительно, Q представляет собой C=O. Предпочтительно, L представляет собой C_1-C_2 алкил. Более предпочтительно, L представляет собой $-CH_2-$. Предпочтительно, Y представляет собой C_1-C_2 алкил. Более предпочтительно, Y представляет собой $-CH_2-$. Предпочтительно, R^6 представляет собой кольцо, необязательно замещенное одной или несколькими группами R^{12} , где кольцо выбрано из группы, включающей моно- или бициклический C_5-C_{10} арил и моно- или бициклический 5-10-членный гетероарил. Предпочтительно, R^6 представляет собой фенил или пиридинил, необязательно замещенный одной или несколькими R^{12} группами. Предпочтительно, R^6 замещен по меньшей мере одной R^{12} группой, выбранный из группы, включающей галоген, -OH, необязательно замещенный C_1-C_4 алкокси, amino, необязательно замещенный C_1-C_3 алкил или $C(O)NH_2$. Наиболее предпочтительно, R^6 замещен одним или двумя атомами галогена. Предпочтительно, один или каждый галоген независимо представляет собой хлор или фтор. Необязательно, указанный C_5-C_{10} арил может также быть замещен гидроксилом. Предпочтительно, R^7 представляет собой H. Предпочтительно, R^8 представляет собой моно- или бициклический необязательно замещенный C_5-C_{10} арил или моно- или бициклический необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил. Наиболее предпочтительно, R^8 представляет собой необязательно замещенное фенильное кольцо. Предпочтительно, R^8 замещен по меньшей мере одним атомом галогена. Предпочтительно, R^8 является замещенным 1, 2 или 3 атомами галогена, более предпочтительно, 2 или 3 атомами галогена. Предпочтительно, один или каждый галоген представляет собой фтор. Предпочтительно, R^9 и R^{10} каждый независимо выбран из группы, включающей необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_4 алкенил, H, галоген, CN и азида. Более предпочтительно, R^9 и R^{10} каждый независимо выбран из группы, включающей C_1-C_3 алкил и H. Более предпочтительно, R^9 и R^{10} каждый независимо выбран из группы, включающей CH_3 и H. Предпочтительно, R^{11} выбран из группы, включающей необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_2-C_4 алкенил и H. Более предпочтительно, R^{11} выбран из группы, включающей C_1-C_3 алкил и H. Более предпочтительно, R^{11} выбран из группы, включающей CH_3 и H. Предпочтительно, первый стереогенный центр определен как S энантиомер.

Следует понимать, что "агонист", "эффе́ктор" или активатор, в отношении лиганда и STING, включает молекулу, комбинацию молекул или комплекс, который стимулирует STING. Наоборот, "антагонист", в отношении лиганда и STING, включает молекулу, комбинацию молекул или комплекс, который

ингибирует, противодействует, отрицательно регулирует и/или десенсибилизирует STING. "Антагонист" включает любой реагент, который ингибирует конститутивную активность STING. Конститутивная активность представляет собой такую, что проявляется при отсутствии взаимодействия лиганд/STING. "Антагонист" также включает любой реагент, который ингибирует или предотвращает стимулируемую (или регулируемую) активность STING.

Предпочтительно, соединение формулы (I) является активатором белка STING.

Следует понимать, что соединения, описанные в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть применены в лекарственном средстве, которое может быть применено в монотерапии (т.е., с применением отдельного соединения) для модуляции белка STING и/или лечения, ослабления или предупреждения заболевания.

В альтернативном варианте, указанные соединения или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, таутомерные формы или полиморфные формы могут быть применены в качестве вспомогательного средства, или в комбинации с известными терапиями для модуляции белка STING и/или лечения, ослабления или предупреждения заболевания.

Соответственно, в одном аспекте, второй терапевтический агент может быть введен с соединением формулы (I). Соединение формулы (I) может быть введено до, после и/или вместе со вторым терапевтическим агентом. Второй терапевтический агент может включать противовирусный агент, противовоспалительный агент, традиционную химиотерапию, вакцину против рака и/или гормональную терапию. В альтернативном варианте или дополнительно, второй терапевтический агент может включать костимуляторную B7 молекулу, интерлейкин-2, интерферон- γ , ГМКСФ (GM-CSF), антагонист CTLA-4 (такой, как ипилимумаб и тремилумаб), ингибитор IDO или ингибитор IDO/TDO (такой, как эпакадостат и GDC-0919), ингибитор PD-1 (такой как ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, AMP-224 и MDX-1106), ингибитор PD-L1 (такой как дурвалумаб, авелумаб и атезолизумаб), лиганд OX-40, ингибитор LAG3, лиганд CD40, лиганд 41BB/CD137, лиганд CD27, Бациллу Кальметта-Герена (БЦЖ), липосомы, квасцы, полный или неполный адъювант Фрейнда, агонист TLR (такой как Poly I:C, MPL, LPS, бактериальный флагеллин, имиквимод, резиквимод, локсорибин и динуклеотид CpG) и/или детоксифицированные эндотоксины.

Способы совместного введения с дополнительным терапевтическим средством хорошо известны в данной области техники (Hardman и др. (ред.), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10-е изд., 2001, McGraw-Hill New York, Нью-Йорк; Poole и Peterson (ред.), Pharmacotherapeutics for Advanced Practice: A Practical Approach, 2001, Lippincott, Williams and Wilkins, Филадельфия, Пенсильвания; Chabner и Longo (ред.), Cancer Chemotherapy and Biotherapy, 2001, Lippincott, Williams and Wilkins, Филадельфия, Пенсильвания).

В одном аспекте, указанное заболевание представляет собой рак, и химиотерапевтический агент может быть введен с соединением формулы (I). Химиотерапевтический агент может быть выбран из группы, дополнительно включающей вакцину против рака, нацеленное лекарственное средство, нацеленное антитело, фрагмент антитела, антиметаболит, противоопухолевый агент, антифолат, токсин, алкилирующий агент, агент, разрушающий цепь ДНК, агент, связывающийся с малой бороздкой ДНК, аналог пиримидина, ингибитор рибонуклеотид редуктазы, агент, взаимодействующий с тубулином, противогормональный агент, иммуномодулятор, противоадриналиновый агент, цитокин, лучевую терапию, клеточную терапию, терапию клеточного истощения, такую как терапии В-клеточного истощения, и гормональную терапию. В альтернативном варианте или дополнительно, указанный химиотерапевтический агент может включать абиратерон, альтретамин, ангидровинбластин, ауристин, бексаротен, бикалутамид, блеомицин, кахектин, цемадотин, хлорамбуцил, циклофосфамид, доцетаксол, доксетаксел, карбоплатин, цисплатин, цитарабин, дактиномицин, даунорубин, децитабин, доксорубин, этопозид, 5-фторурацил, финастерид, флутамид, гидроксимочевину, стрептозоцин, митомицин, метотрексат, таксаны, тамоксифен, винбластин, винкристин и/или виндезин.

Соединение формулы (I) можно объединять в композиции, имеющие множество различных форм, зависящих, в частности, от способа которым данная композиция должна быть применена. Так, например, данная композиция может быть в форме порошка, таблетки, капсулы, жидкости, мази, крема, геля, гидрогеля, аэрозоля, спрея, мицеллярного раствора, трансдермального пластыря, липосомы суспензии или любой другой пригодной формой, которая может быть введена человеку или животному, нуждающемуся в лечении. Следует понимать, что носителем лекарственных средств в соответствии с данным изобретением должен быть такой, который хорошо переносится субъектом, которому его вводят.

Лекарственные средства, содержащие соединения, описанные в данном документе, могут быть применены в ряде способов. Пригодные способы введения включают пероральное, внутриопухолевое, парентеральное, местное, ингаляционное/интраназальное, ректальное/интравагинальное и внутриглазное/внутриушное введение.

Составы, пригодные для вышеупомянутых способов введения могут быть приготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Составы с модифицированным высвобождением включают замедленное, пролонгированное, импульсное, контролируемое, нацеленное и программируемое высвобождение.

Соединения по данному изобретению можно вводить перорально. Пероральное введение может включать глотание, с поступлением данного соединения в желудочно-кишечный тракт, или может быть применено трансбуккальное или сублингвальное введение посредством которого данное соединение поступает в кровоток непосредственно из полости рта. Составы, пригодные для перорального введения, включают твердые составы, такие как таблетки, капсулы, содержащие твердые частицы, жидкости или порошки, пастилки (включая наполненные жидкостью), жвачки, мульти- и наночастицы, гели, твердый раствор, липосому, пленки, вагинальные суппозитории, спреи, жидкие составы и буккальные/мукоадгезивные пластыри.

Жидкие составы включают суспензии, растворы, сиропы и эликсиры. Такие составы могут быть применены в качестве наполнителей в мягких или твердых капсулах и обычно содержат носитель, например, воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или подходящее масло и один или более эмульгирующих агентов и/или суспендирующих агентов. Жидкие составы также могут быть приготовлены путем растворения твердого вещества, например, из саше.

Соединения по данному изобретению также могут быть применены в быстрорастворимых, быстро-распадающихся лекарственных формах, таких как те, которые описаны в Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, Liang и Chen (2001).

Для лекарственных форм в виде таблеток, в зависимости от дозы, лекарственное средство может составлять от 1 до 80 мас.% лекарственной формы, как правило, от 5 до 60 мас.% лекарственной формы. В дополнение к лекарственному средству, таблетки обычно содержат разрыхлитель. Примеры разрыхлителей включают натрий крахмалгликолят, натрий карбоксиметилцеллюлозу, кальций карбоксиметилцеллюлозу, натрий кроскармеллозу, кросповидон, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, замещенную низшим алкилом, крахмал, прежелатинизированный крахмал и альгинат натрия. Как правило, разрыхлитель будет составлять от 1 до 25 мас.%, предпочтительно от 5 до 20 мас.% лекарственной формы.

Связующие вещества, как правило, применяют для придания когезионных свойств составу таблетки. Пригодные связующие вещества включают микрокристаллическую целлюлозу, желатин, сахара, полиэтиленгликоль, природные и синтетические камеди, поливинилпирролидон, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Таблетки могут также содержать разбавители, такие как лактоза (моногидрат, высушенный распылением моногидрат, безводную и тому подобное), маннит, ксилит, декстрозу, сахарозу, сорбит, микрокристаллическую целлюлозу, крахмал и дигидрат двухосновного фосфата кальция.

Таблетки также могут необязательно содержать поверхностно-активные агенты, такие как лаурилсульфат натрия и полисорбат 80, и вещества, способствующие скольжению, такие как диоксид кремния и тальк. Когда они присутствуют, поверхностно-активные вещества могут составлять от 0,2 до 5 мас.% таблетки и вещества, способствующие скольжению, могут составлять от 0,2 до 1 мас.% таблетки.

Таблетки также как правило содержат смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарилфумарат натрия и смеси стеарата магния с лаурилсульфатом натрия. Смазывающие вещества, как правило, составляют от 0,25 до 10 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 3 мас.% таблетки. Другие возможные ингредиенты включают антиоксиданты, красители, вкусовые добавки, консерванты и агенты, маскирующие вкус.

Типичные таблетки содержат вплоть до около 80% лекарственного средства, от около 10% до около 90 мас.% связующего вещества, от около 0 до около 85 мас.% разбавителя, от около 2 до около 10 мас.% разрыхлителя и от около 0,25 до около 10 мас.% смазывающего вещества. Смеси для таблеток могут быть спрессованы непосредственно или с помощью валика с образованием таблеток. В альтернативном варианте, смеси для таблеток или порции смесей могут быть гранулированными мокрым, сухим способом, или из расплава, застывшими из расплава, или экструдированными перед таблетированием. Конечный состав может содержать один или более слоев и может быть с покрытием или без; он даже может быть инкапсулирован. Составление таблеток обсуждается в "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Том. 1, H. Lieberman и L. Lachman (Marcel Dekker, Нью-Йорк, 1980).

Пригодные составы с модифицированным высвобождением для целей данного изобретения описаны в патенте США № 6106864. Детали других пригодных технологий высвобождения, таких как высоко-энергетические дисперсии и осмотические и покрытые частицы, можно найти в "Pharmaceutical Technology On-line", 25(2), 1-14, Verma и др. (2001). Использование жевательной резинки для достижения контролируемого высвобождения описано в WO 00/35298.

Соединения по данному изобретению также можно вводить непосредственно в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Пригодные способы парентерального введения включают внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, интратекальное, внутрижелудочковое, внутриуретральное, внутригрудное, внутричерепное, внутримышечное и подкожное. Пригодные устройства для парентерального введения включают игольные (в том числе микроигольные) инъекторы, безыгольные инъекторы и инфузионные методики.

Парентеральные композиции обычно представляют собой водные растворы, которые могут содержать наполнители, такие как соли, углеводы и буферные агенты (предпочтительно для pH от 3 до 9), но

для некоторых применений они могут быть более подходящим образом составлены в виде стерильного неводного раствора или в виде сухой формы для применения в сочетании с пригодным носителем, таким как стерильная апиогенная вода.

Приготовление парентеральных составов в стерильных условиях, например, путем лиофилизации, может быть легко осуществлено с использованием стандартных фармацевтических методик, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Растворимость соединений формулы (I), применяемых в приготовлении парентеральных растворов, может быть увеличена за счет использования соответствующих методов составления, таких как включение агентов, повышающих растворимость. Составы для парентерального введения могут быть приготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Составы с модифицированным высвобождением включают замедленное, пролонгированное, импульсное, контролируемое, нацеленное и программируемое высвобождение. Таким образом, соединения по данному изобретению могут быть составлены в виде твердого вещества, полутвердого вещества или тиксотропной жидкости для введения в виде имплантируемого депо, обеспечивающего модифицированное высвобождение активного соединения. Примеры таких составов включают покрытые лекарственным средством стенты и микросферы поли(DL-молочной и гликолевой) кислоты (PGLA).

Соединения по данному изобретению также можно вводить местно на кожу или слизистую оболочку, то есть дермально или трансдермально. Типичные составы для данной цели включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, перевязочные материалы, пены, пленки, кожные пластыри, капсулы-имплантаты, имплантаты, губки, волокна, бандажи и микроэмульсии. Могут быть также применены липосомы. Типичные носители включают спирт, воду, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Могут быть включены усилители проницаемости-см., например, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, Finnin и Morgan (Октябрь 1999).

Другие способы местного введения включают доставку путем электропорации, ионофореза, фонофореза, сонофореза и микроигльные или безигльные (например, Powderject™, Bioject™ и т. д.) инъекции.

Соединения по данному изобретению также можно вводить интраназально или путем ингаляции, как правило, в форме сухого порошка (либо отдельно, либо в виде смеси, например, в виде сухой смеси с лактозой, или в виде частиц смеси компонентов, например, смеси с фосфолипидами, такими как фосфатидилхолин) из ингалятора сухих порошков или в виде аэрозольного спрея из контейнера под давлением, насоса, спрея, атоизатора (предпочтительно атоизатора с использованием электрогидродинамики для получения мелкодисперсного тумана) или небулайзера, с использованием или без использования пригодного пропеллента, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Для интраназального применения порошок может содержать биоадгезивный агент, например хитозан или циклодекстрин.

Контейнер под давлением, насос, спрей, пульверизатор или небулайзер содержит раствор или суспензию соединения (соединений) по данному изобретению, содержащую, например, этанол, водный раствор этанола или подходящий альтернативный агент для диспергирования, солюбилизации или продления высвобождения активного ингредиента, пропеллент (пропелленты) в качестве растворителя и, необязательно, поверхностно-активное вещество, такое как триолеат сорбита, олеиновая кислота или олигомолекулярная кислота.

Перед применением в виде сухого порошка или суспензии лекарственное средство измельчают до размера, пригодного для доставки путем ингаляции (как правило, менее 5 микрон). Это может быть достигнуто любым подходящим способом измельчения, таким как спиральная струйная мельница, струйная мельница с жидким слоем, обработка сверхкритического флюида для образования наночастиц, гомогенизация высокого давления или распылительная сушка.

Капсулы (изготовленные, например, из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), блистеры и картриджи для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут содержать порошкообразную смесь соединения по изобретению, подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал, и модификатора производительности, такого как L-лейцин, маннит или стеарат магния. Лактоза может быть безводной или в форме моногидрата, предпочтительно последнее. Другие подходящие вспомогательные вещества включают декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу.

Пригодный состав в виде раствора для применения в атоизаторе с использованием электрогидродинамики для получения мелкодисперсного тумана может содержать от 1 мкг до 20 мг соединения по данному изобретению на одно срабатывание, и объем срабатывания может варьировать от 1 до 100 мкл. Типичный состав может содержать соединение формулы (I), пропиленгликоль, стерильную воду, этанол и хлорид натрия. Альтернативные растворители, которые могут быть использованы вместо пропиленгликоля, включают глицерин и полиэтиленгликоль.

Подходящие ароматизаторы, такие как ментол и левоментол, или подсластители, такие как сахарин или сахаринат натрия, могут быть добавлены к тем составам по данному изобретению, которые предназначены для ингаляционного/интраназального введения.

В случае сухих порошковых ингаляторов и аэрозолей единица дозировки определяется с помощью

клапана, который доставляет отмеренное количество. Единицы дозировки в соответствии с данным изобретением, как правило, выполнены с возможностью введения отмеренной дозы или "пшика", содержащего от 1 мкг до 100 мг соединения формулы (I). Общая суточная доза обычно будет находиться в диапазоне от 1 мкг до 200 мг, которые можно вводить в виде однократной дозы или, более предпочтительно, в виде разделенных доз в течение дня.

Соединения по данному изобретению можно вводить ректально или вагинально, например, в форме суппозитория, пессария, бактерицидного, вагинального кольца или клизмы. Масло какао является традиционной основой суппозитория, но различные альтернативы могут быть использованы в случае необходимости.

Соединения по данному изобретению также можно вводить непосредственно в глаз или в ухо, как правило, в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом, с отрегулированным pH, стерильном солевом растворе. Другие составы, пригодные для глазного и ушного введения, включают мази, биоразлагаемые (например, рассасывающиеся гелевые губки, коллаген) и не биоразлагаемые (например, силиконовые) имплантаты, капсулы-имплантаты, линзы и системы частиц или везикул, такие как нисомы или липосомы. Полимер, такой как сшитая полиакриловая кислота, поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, целлюлозный полимер, например гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или метилцеллюлоза, или гетерополисахаридный полимер, например геллановая камедь, может быть включен вместе с консервантом, таким как хлорид бензалкония. Такие составы также могут быть доставлены с помощью ионофореза.

Соединения по данному изобретению также могут быть введены непосредственно в область, представляющую интерес, путем инъекции раствора или суспензии, содержащей активное лекарственное вещество. Область, представляющая интерес, может являться опухолью, и указанное соединение может быть введено с помощью внутриопухолевой инъекции. Типичные составы для инъекций содержат пропиленгликоль, стерильную воду, этанол и хлорид натрия. Альтернативные растворители, которые могут быть использованы вместо пропиленгликоля, включают глицерин и полиэтиленгликоль.

Соединения по данному изобретению могут быть объединены с растворимыми макромолекулярными объектами, такими как циклодекстрин и его подходящие производные или полимеры, содержащие полиэтиленгликоль, для улучшения их растворимости, скорости растворения, маскировки вкуса, биодоступности и/или стабильности для применения в любом из указанных выше способов введения.

Комплексы лекарственное средство-циклодекстрин, например, проявили себя, в целом, полезными для большинства лекарственных форм и путей введения. Могут быть использованы как комплексы включения, так и невключения. В качестве альтернативы прямого комплексообразования с лекарственным средством, циклодекстрин может быть применен в качестве вспомогательной добавки, то есть в качестве носителя, разбавителя или солюбилизатора. Наиболее часто используемыми для данных целей являются альфа-, бета- и гамма-циклодекстрины, примеры которых можно найти в международных заявках на патент № WO 91/11172, WO 94/02518 и WO 98/55148.

Следует понимать, что количество соединения, которое требуется, определяется его биологической активностью и биодоступностью, что, в свою очередь, зависит от способа введения, физико-химических свойств соединения, и применяется ли оно в качестве монотерапии, или в комбинированной терапии. Частота введения будет также зависеть от периода полураспада соединения внутри субъекта, подлежащего лечению. Оптимальные дозы для введения могут быть определены специалистами в данной области техники, и будут варьироваться в зависимости от конкретного соединения в применении, прочности фармацевтической композиции, способа введения и прогрессирования заболевания. Дополнительные факторы, в зависимости от конкретного субъекта, подлежащего лечению, приведут к необходимости корректировки дозы, включая возраст субъекта, вес, пол, диету и время введения.

Как правило, для введения человеку, общая суточная доза соединений по данному изобретению находится, как правило, в диапазоне от 100 мкг до 10 г, например от 1 мг до 1 г, например от 10 до 500 мг. Например, пероральное введение может потребовать суммарной суточной дозы от 25 до 250 мг. Общая суточная доза может быть введена в виде разовой или разделенных доз, и может, по усмотрению врача, выходить за пределы типичного диапазона, приведенного в данном документе. Данные дозы основаны на среднем человеческом субъекте, имеющем массу от около 60 до 70 кг. Врач легко сможет определить дозы для субъектов, масса тела которых выходит за пределы данного диапазона, таких как дети и пожилые люди.

Однако специалистам в данной области техники понятно, что для агентов, которые модулируют иммунную систему, как доза, так и частота введения могут отличаться от более традиционных методов лечения. В частности, для агентов, которые стимулируют иммунную систему, например, посредством модуляции STING, они могут быть введены в малых дозах, и достаточно редко, например, два раза в неделю, раз в неделю или раз в месяц. Меньшие дозы могут также быть эффективными при введении местно на небольшой участок кожи.

Указанное соединение может быть введено до, во время или после начала заболевания, подлежащего лечению.

Известные методики, такие как те, которые, как правило, применяют в фармацевтической промыш-

ленности (например, эксперименты *in vivo*, клинические испытания, и т.д.), могут быть применены для составления конкретных составов, содержащих соединения по данному изобретению и точных терапевтических режимов (таких как, суточные дозы соединения и частота введения). Авторы данного изобретения полагают, что они являются первыми, кто описал фармацевтическую композицию для лечения заболевания, основанную на применении соединений по данному изобретению.

"Субъект" может представлять собой позвоночное, млекопитающее или домашнее животное. Таким образом, соединения, композиции и лекарственные средства в соответствии с данным изобретением могут быть применены для лечения любого млекопитающего, например, домашнего скота (например, лошади), домашних животных, или могут быть применены в других ветеринарных применениях. Наиболее предпочтительно, однако, что субъект является человеком.

Термин "терапевтически эффективное количество" соединения означает любое количество, которое, при введении субъекту, является количеством лекарственного средства, которое необходимо для лечения целевого заболевания или получения желаемого эффекта, т.е. модулирования белка STING.

Например, терапевтически эффективное количество применяемого соединения может представлять собой от около 0,01 мг до около 800 мг, и, предпочтительно, от около 0,01 мг до около 500 мг. Предпочтительно, количество соединения представляет собой от около 0,1 мг до около 250 мг, и, наиболее предпочтительно, от около 0,1 мг до около 20 мг.

Как используется в данном документе, термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает любое известное соединение или комбинацию известных соединений, которые известны специалистам в данной области техники и могут быть применены при разработке фармацевтических композиций.

В одном варианте реализации изобретения фармацевтически приемлемый носитель может представлять собой твердое вещество, и композиция может быть в форме порошка или таблетки. Твердый фармацевтически приемлемый носитель может включать одно или более веществ, которые также могут действовать как ароматизаторы, смазывающие вещества, солюбилизаторы, суспендирующие агенты, красители, наполнители, вещества, способствующие скольжению, компрессионные средства, инертные связующие, подсластители, консерванты, красители, покрытия или агенты, разрушающие таблетку. Носитель также может представлять собой инкапсулирующий материал. В порошках носитель представляет собой тонко измельченное твердое вещество, которое находится в смеси с тонко измельченными активными агентами (т.е. соединение в соответствии с первым, вторым и третьим аспектами) в соответствии с данным изобретением. В таблетках активное соединение может быть смешано с носителем, имеющим необходимые компрессионные свойства, в подходящих пропорциях и спрессовано в желаемую форму желаемого размера. Порошки и таблетки предпочтительно содержат до 99% активного соединения. Пригодные твердые носители включают, например, фосфат кальция, стеарат магния, тальк, сахара, лактозу, декстрин, крахмал, желатин, целлюлозу, поливинилпирролидон, воски с низкой температурой плавления и ионообменные смолы. В другом варианте реализации изобретения фармацевтически приемлемый носитель может представлять собой гель, и композиция может быть в форме крема или тому подобного.

Однако фармацевтически приемлемый носитель может представлять собой жидкость, и фармацевтическая композиция может быть в форме раствора. Жидкие носители применяют в приготовлении растворов, суспензий, эмульсий, сиропов, эликсиров и композиций под давлением. Соединение по данному изобретению может являться растворенным или суспендированным в фармацевтически приемлемом жидком носителе, таком как вода, органический растворитель, смесь обоих или фармацевтически приемлемые масла или жиры. Жидкий носитель может содержать другие пригодные фармацевтические добавки, такие как солюбилизаторы, эмульгаторы, буферы, консерванты, подсластители, вкусовые добавки, суспендирующие агенты, загустители, красители, регуляторы вязкости, стабилизаторы или осморегуляторы. Пригодные примеры жидких носителей для перорального и парентерального введения включают воду (частично содержащую добавки, как указано выше, например, производные целлюлозы, предпочтительно раствор натрия карбоксиметилцеллюлозы), спирты (включающие одноатомные спирты и многоатомные спирты, например, гликоли) и их производные, и масла (например, фракционированное кокосовое масло и арахисовое масло). Для парентерального введения, носитель может также представлять собой маслянистый сложный эфир, такой как этилолеат и изопропилмиристат. Стерильные жидкие носители применимы в стерильных жидких композициях для парентерального введения. Жидкий носитель для композиций под давлением может представлять собой галогенированный углеводород или другой фармацевтически приемлемый пропеллент.

Жидкие фармацевтические композиции, которые представляют собой стерильные растворы или суспензии, могут быть применены, например, в виде внутримышечной, интратекальной, эпидуральной, внутрибрюшинной, внутривенной и, в частности, подкожной инъекции. Указанное соединение может быть приготовлено в виде стерильной твердой композиции, которая может быть растворена или суспендирована в момент введения с использованием стерильной воды, физиологического раствора, или другой соответствующей стерильной инъекционной среды.

Соединения и композиции по данному изобретению могут быть введены в форме стерильного раствора или суспензии, содержащей другие растворенные вещества или суспендирующие агенты (например, достаточное количество соли или глюкозы, чтобы сделать раствор изотоническим), соли желчных

кислот, арабийскую камедь, желатин, сорбитан моноолеат, полисорбат 80 (олеатные сложные эфиры сорбита и его ангидридов, сополимеризованные с окисью этилена) и тому подобное. Соединения, применяемые в соответствии с данным изобретением, можно также вводить перорально либо в жидкой или твердой форме композиции. Композиции, пригодные для перорального введения, включают твердые формы, такие как пилюли, капсулы, гранулы, таблетки и порошки, и жидкие формы, такие как растворы, сиропы, эликсиры и суспензии. Формы, пригодные для парентерального введения включают стерильные растворы, эмульсии и суспензии.

Также в объем данного изобретения включены мягкие лекарства или локально-стабильные лекарства, которые представляют собой соединения формулы (I), которые содержат метаболически или гидролитически лабильные фрагменты, которые в естественных условиях преобразуются в неактивные производные. Способы, которыми активное лекарственное вещество преобразуется в неактивное производное, включают, но не ограничиваются ими, гидролиз сложного эфира, S-окисление, N-окисление, деалкилирование и метаболическое окисление, как описано, например, в Pearce и др., *Drug Metab. Dispos.*, 2006, 34, 1035-1040 и B. Testa, *Prodrug and Soft Drug Design*, в *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, Том 5, Elsevier, Оксфорд, 2007, стр. 1009-1041 и Bodor, N. *Chem. Tech.* 1984, 14, 28-38.

Специалистам в данной области техники будет известно, что активные ингредиенты лекарственного средства могут быть преобразованы в пролекарство, которое является метаболически лабильным производным, которое преобразуется в организме в активное лекарственное вещество. Также в объем данного изобретения включены пролекарства, которые представляют собой соединения формулы (I), которые содержат метаболически или гидролитически лабильные фрагменты, которые в естественных условиях преобразуются в активное лекарственное средство формулы (I). Способы, которыми пролекарство преобразуется в активное лекарственное вещество, включают, но не ограничиваются ими, гидролиз сложного эфира, гидролиз фосфатного сложного эфира, S-окисление, N-окисление, деалкилирование и метаболическое окисление, как описано, например, в Beaumont и др., *Curr. DrugMetab.*, 2003, 4, 461-485 и Huttenen и др., *Pharmacol. Revs.*, 2011, 63, 750-771. Вышеуказанные пролекарственные фрагменты могут, следовательно, охватывать функциональные группы, которые включают карбонаты, карбаматы, сложные эфиры, амиды, мочевины и лактамы. Такие пролекарственные производные могут предложить улучшенную растворимость, стабильность или проникаемость по сравнению с исходным лекарственным веществом, или могут лучше способствовать введению лекарственного соединения альтернативным способом введения, например, в виде раствора для внутривенного введения.

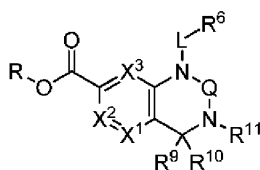
Объем данного изобретения включает все фармацевтически приемлемые изотопно меченые соединения по данному изобретению, где один или более атомов заменены атомами, имеющим тот же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличающуюся от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе.

Примеры изотопов, пригодных для включения в соединения по данному изобретению, включают изотопы водорода, такие как ^2H и ^3H , углерода, такие как ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C , хлора, такие как ^{36}Cl , фтора, такие как ^{18}F , йода, такие как ^{123}I и ^{125}I , азота, такие как ^{13}N и ^{15}N , кислорода, такие как ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O , фосфора, такие как ^{32}P , и серы, такие как ^{35}S .

Некоторые меченные изотопами соединения по данному изобретению, например, те, которые содержат радиоактивный изотоп, являются пригодными в исследованиях распределения лекарственных средств и/или субстратов в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, т.е. ^3H , и углерод-14, т.е. ^{14}C , особенно пригодны для данной цели ввиду легкости их включения и готовых средств обнаружения. Замещение изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может предоставить некоторые терапевтические преимущества в результате более высокой метаболической стабильности, например, увеличение времени полураспада *in vivo* или уменьшение требуемой дозы, и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Замещение изотопами, излучающих позитроны, такими, как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть пригодным в исследованиях позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения степени занятости рецептора субстратом.

Изотопно меченые соединения формулы (I) могут быть получены обычными способами, известными специалисту в данной области техники, или способами, аналогичными тем, которые описаны в сопутствующих "примерах" и "методиках" с применением соответствующих изотопно меченых реагентов вместо немеченых реагентов, использовавшихся ранее.

В соответствии с дополнительным аспектом, в данном изобретении предложено соединение формулы (II)



Формула (II)

где X^1 , X^2 , X^3 , Q, L, R^6 , R^9 , R^{10} и R^{11} являются такими, как определено в первом аспекте; и

R представляет собой H или C₁-C₆ алкил, или его фармацевтически приемлемая соль.

Следует понимать, что соединения формулы (II) могут быть использованы для синтеза соединений формулы (I).

Предпочтительно, X^2 представляет собой СН.

Предпочтительно, Q представляет собой C=O или SO₂. Более предпочтительно, Q представляет собой C=O.

Предпочтительно, L представляет собой C₁-C₆ алкил, более предпочтительно, C₁-C₃ алкил и, наиболее предпочтительно, -CH₂-.

Предпочтительно, R⁶ представляет собой необязательно замещенный C₅-C₁₀ арил. Более предпочтительно, R⁶ представляет собой замещенный фенил. Еще более предпочтительно, R⁶ представляет собой фенил, замещенный по меньшей мере одним атомом галогена и/или OH группой. Наиболее предпочтительно, R⁶ представляет собой фенил, замещенный одним или двумя атомами галогена. Предпочтительно, один или каждый галоген представляет собой хлор или фтор.

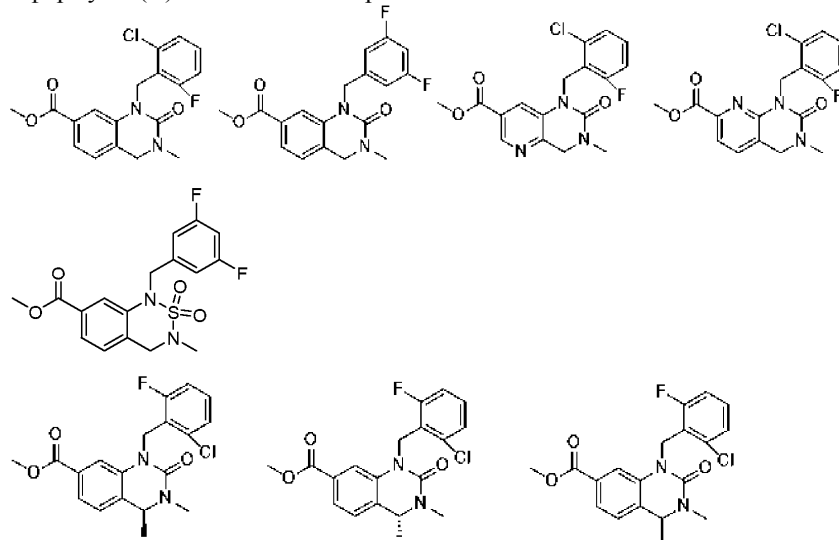
Предпочтительно, R представляет собой H или метил, этил, бензил или трет-бутил. Более предпочтительно, R представляет собой H или метил.

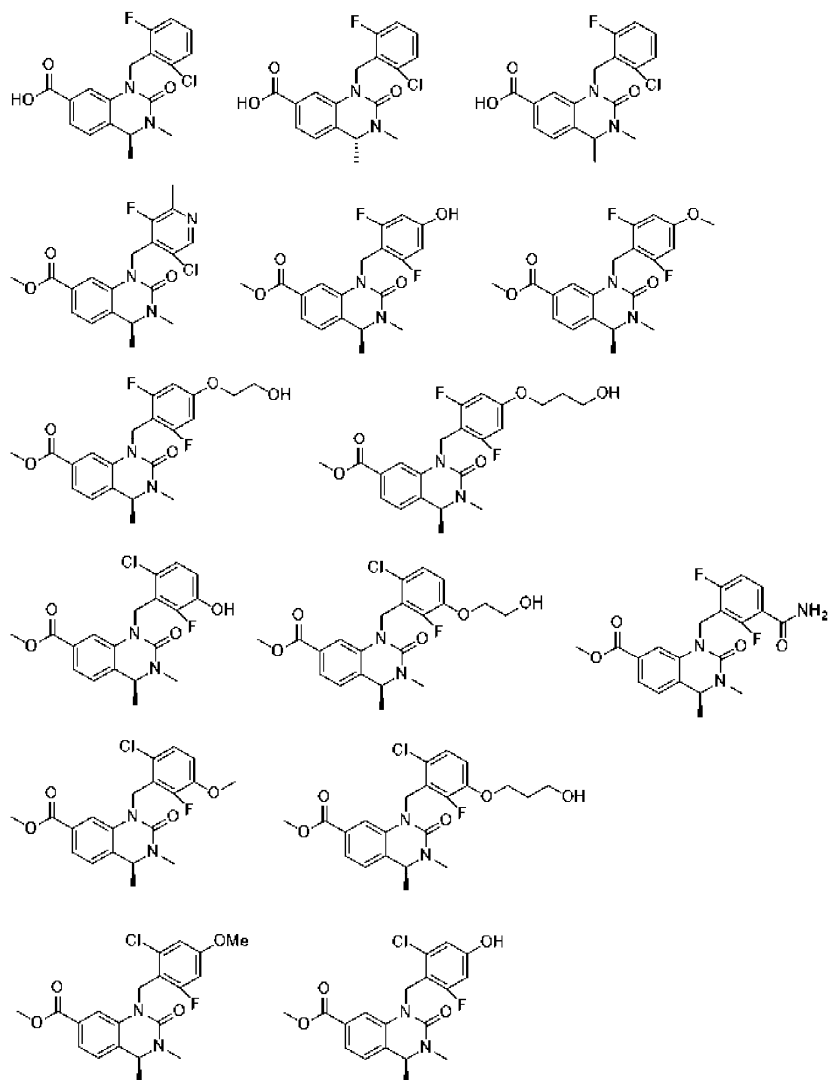
Предпочтительно, Y представляет собой C₁-C₆ алкил, более предпочтительно, C₁-C₃ алкил и, наиболее предпочтительно, -CH₂-.

Предпочтительно, R^7 представляет собой N .

Предпочтительно, R^8 представляет собой моно- или бициклический необязательно замещенный C_5 - C_{10} арил, моно- или бициклический необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный C_3 - C_6 циклоалкил или необязательно замещенный C_3 - C_6 гетероцикл. Предпочтительно, R^8 представляет собой моно- или бициклический C_5 - C_{10} арил или моно- или бициклический 5-10-членный гетероарил, замещенный 1-5 заместителями, и один или каждый заместитель независимо выбран из группы, включающей C_1 - C_6 алкил, галоген, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_3 полифторалкил, $CONR^1R^2$, CN и азидо. Более предпочтительно, R^8 может представлять собой необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный пиридин, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фуранил, необязательно замещенный бензофуранил, необязательно замещенный тиофен, необязательно замещенный пиридофуран, необязательно замещенный бензоксазол или необязательно замещенный бензотиазол. Предпочтительно, R^9 и R^{10} каждый независимо выбран из группы, включающей C_1 - C_6 алкил, H, галоген, CN и азидо. Более предпочтительно, R^9 и R^{10} каждый независимо выбран из группы, включающей C_1 - C_3 алкил и H. Более предпочтительно, R^9 и R^{10} каждый независимо выбран из группы, включающей CH_3 и H. Предпочтительно, R^{11} выбран из группы, включающей C_1 - C_6 алкил, H, C_1 - C_6 алкокси и C_2 - C_6 алкенил. Более предпочтительно, R^{11} выбран из группы, включающей C_1 - C_3 алкил и H. Более предпочтительно, R^{11} выбран из группы, включающей CH_3 и H.

Соединение формулы (II) может быть выбрано из





Все признаки, описанные в данном документе (включая прилагаемую формулу изобретения, графические материалы и реферат), и/или все стадии любого описанного способа или процесса могут быть объединены с любым из указанных выше аспектов в любой комбинации, за исключением комбинаций, где, по меньшей мере, некоторые из таких признаков и/или стадий являются взаимоисключающими.

Для лучшего понимания данного изобретения, и для доказательства, что варианты реализации данного изобретения могут оказывать эффект, будет сделана ссылка, в качестве примера, на сопровождающие графические материалы, на которых:

на фиг. 1 показана частота аллелей основных полиморфизмов STING человека, полученных из базы данных 1000 Genome Project;

фиг. 2 представляет собой Вестерн-блоты белков STING человека в комбинации с соединениями по данному изобретению или контролем носителя (VC) и инкубированных с антителами, специфическими для фосфорилированного STING (pSTING), фосфорилированного IRF3 (pIRF3), Актина, общего STING (STING) и IRF3;

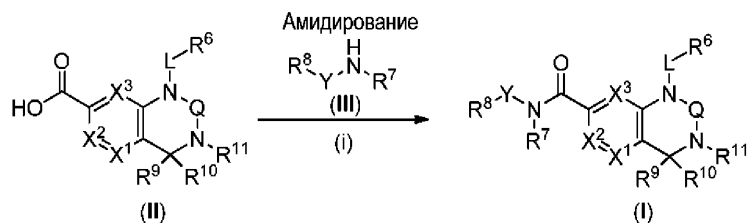
на фиг. 3 показаны результаты цитокинов, измеренных с помощью ИФА анализа МКПК человека, стимулированных соединениями по данному изобретению по сравнению с нестимулированным контролем (Нестим); и

на фиг. 4 показан рост опухоли в зависимости от времени (в днях) у мышей которым дозировали внутритопуховое соединения по данному изобретению или VC.

Общие схемы.

Общая схема 1.

Соединения формулы (I) могут быть получены из соединений формулы (II) и (III) путем реакции образования амидной связи, как показано ниже



Типичные условия включают активацию группы карбоновой кислоты соединения формулы (II) с использованием подходящего органического основания и подходящего агента для сочетания. Предпочтительные агенты для сочетания представляют собой EDCI с HOBT, T₃P, NATU, HBTU или BOP. Предпочтительные органические основания включают ДИПЭА или ТЭА в подходящем органическом растворителе, таком как ДХМ, ДМФА, ДМАА или MeCN. Реакционную смесь можно встряхивать или перемешивать при комнатной температуре.

Соединения формулы (II) и (III) являются коммерчески доступными или могут быть синтезированы специалистом в данной области техники. В частности, способы синтеза соединений формулы (II) описаны в общих схемах 2-4 (ниже).

Общая схема 2.

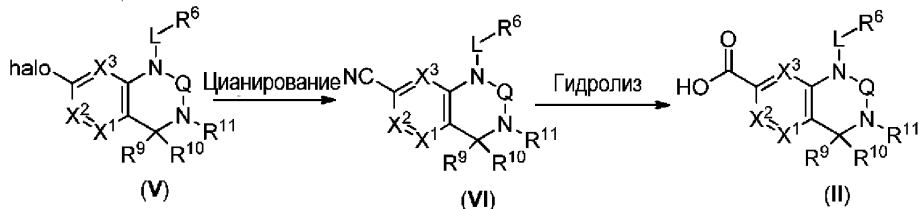
Соединения формулы (II) могут быть синтезированы из сложных эфиров формулы (IV), где R представляет собой метил, этил, бензил или трет-бутил, путем реакции гидролиза.



Соединение формулы (IV) могут приводить в контакт с пригодной щелочью или основанием для вступления в реакцию гидролиза с получением соединения формулы (II). Подходящие щелочи или основания могут представлять собой LiOH, KOH, NaOH или K₂CO₃, и реакция может быть проведена в водном растворе.

Общая схема 3.

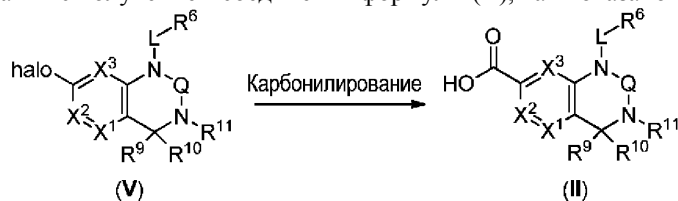
В альтернативном варианте, соединения формулы (II) могут быть получены из галогенида формулы (V), как показано в общей схеме ниже



Сначала соединение формулы (V) вступает в реакцию цианирования с получением соединения формулы (VI). Это может быть проведено с использованием CuCN или ZnCN₂ в полярном растворителе при повышенных температурах с подходящим катализатором. Полярный растворитель может представлять собой НМП, ДМФА, ДМАА или MeCN, и катализатор может представлять собой тетракистрифенилфосфинпалладий (0). Соединение формулы (VI) затем может вступать в реакцию гидролиза с получением соединения формулы (II). В частности, соединение формулы (II) может быть гидролизовано с использованием водного раствора щелочи, такой как NaOH, LiOH и KOH, или кислоты, такой как HCl, при повышенной температуре.

Общая схема 4.

В дополнительном альтернативном способе соединение формулы (V) может вступать в реакцию прямого карбонилирования с получением соединения формулы (II), как показано ниже

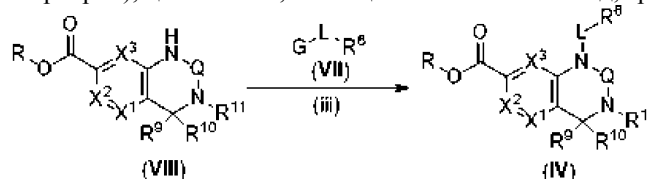


Данная реакция может быть проведена с использованием газообразного CO в присутствии подходящего катализатора в подходящем полярном растворителе. Данный катализатор может представлять собой Pd, Rh, Ir или Fe катализатор, и растворитель может представлять собой НМП, ДМФА, ДМАА или MeCN, и реакцию проводят в присутствии подходящего нуклеофила, такого как вода или спирты (для

получения соответствующих сложных эфиров).

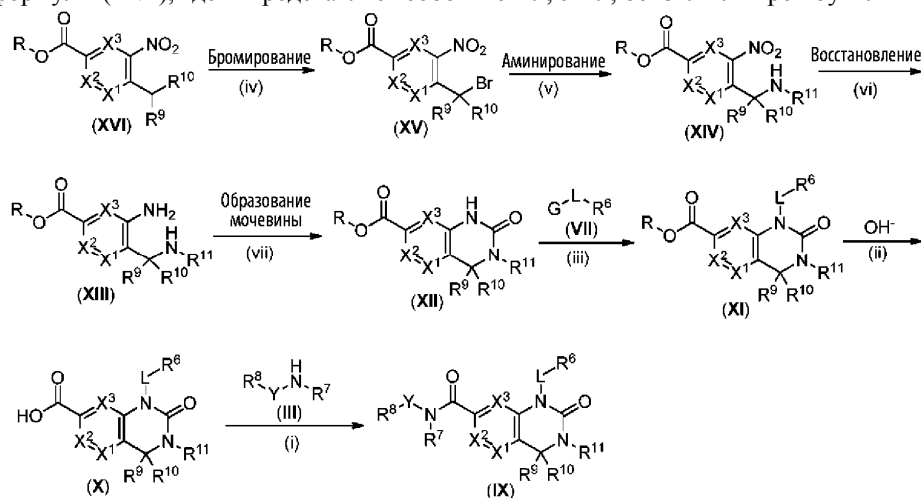
Общая схема 5.

Соединения формул (IV), (V) и (VI) могут быть синтезированы специалистами в данной области техники путем реакции алкилирования/ацилирования/сульфонилирования с соединением формулы (VII), где G представляет собой уходящую группу, такую как необязательно замещенный алкиларил (алкилгетероарил), алкил, арил (гетероарил), циклоалкил, алкилциклоалкил галогенид, трифлат или тозилат.



Общая схема 6.

Соединение формулы (IX) может быть получено в семистадийном процессе, как показано ниже, из соединения формулы (XVI), где R представляет собой метил, этил, бензил или трет-бутил



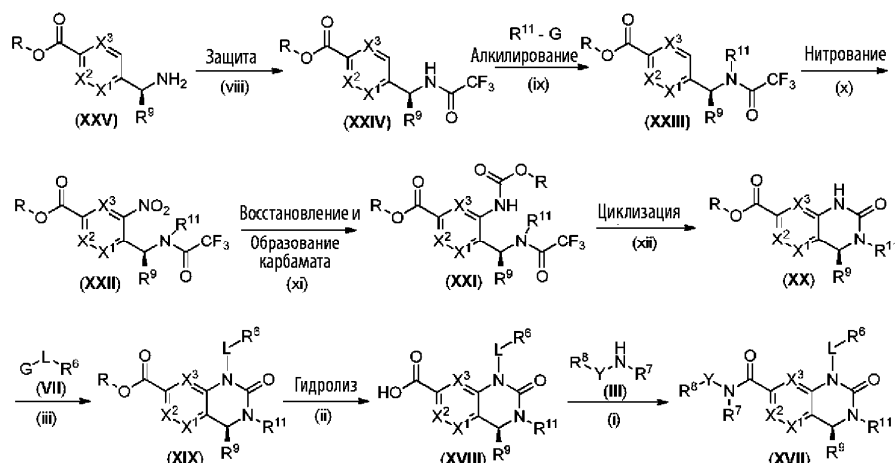
Сначала соединение формулы (XVI) может быть бромировано с использованием либо Br₂, либо источника брома, такого как NУШ.С, с получением соединения формулы (XV). Данное соединение может быть затем аминировано с использованием NH₂R⁹ с получением соединения формулы (XIV). Нитрогруппу соединения формулы (XV) могут затем восстанавливать пригодными восстановительными агентами с получением соединения формулы (XIII). Соединение формулы (XIII) могут затем приводить в контакт с пригодным источником карбонила с получением соединения формулы (XII). Источник карбонила может представлять собой 1,1-карбонилдиимидазол, фосген или трифосген.

Соединение формулы (XII) затем может вступать в реакцию алкилирования/ацилирования/сульфонилирования с получением соединения формулы (XI) как описано в Общей схеме 5. Данное соединение может вступать в реакцию гидролиза с получением соединения формулы (X) как описано в Общей схеме 2. В конце данное соединение могут приводить в контакт с соединением формулы (III) с получением соединения формулы (IX) как описано в Общей схеме 1.

Следует понимать, что соединение формулы (IX) представляет собой соединение формулы (I), где Q представляет собой C=O.

Общая схема 7.

Соединение формулы (XVII) может быть получено в восьмистадийном процессе, как показано ниже, из соединения формулы (XXV), где R представляет собой метил, этил, бензил или трет-бутил



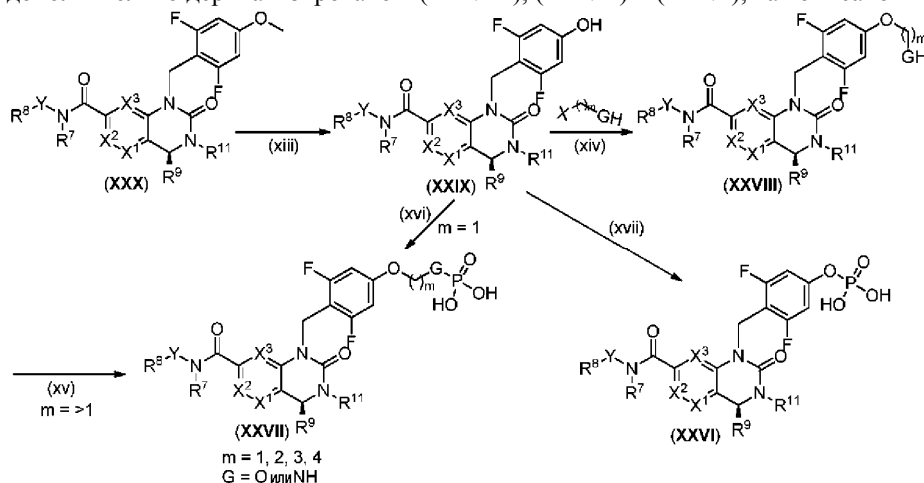
Сначала соединение формулы (XXV) может быть защищено ацелированием с использованием таких реагентов, как трифторуксусный ангидрид, ВОС ангидрид и уксусный ангидрид, с получением соединения формулы (XXIV). Данное соединение может быть алкилировано с использованием подходящего алкилгалогенида ($R^{11}-G$) в присутствии подходящего основания, такого как NaH , K_2CO_3 , $KHCO_3$, CS_2CO_3 или $tBuCOOK/Na$, с получением соединения формулы (XXIII). Последующая реакция нитрования может быть осуществлена с соединениями формулы (XXIII) с использованием нитрующей смеси с получением соединения формулы (XXII). Нитрогруппа соединений формулы (XXII) может затем быть восстановлена либо путем Pd-катализируемых методов гидрирования, либо с использованием метода с дитионитом натрия и TBASH, как описано в Общей методике 11, с получением соответствующего аминопроизводного, которое далее приводят в контакт с этилхлорформиатом в присутствии подходящего органического или неорганического основания, такого как пиридин или K_2CO_3 , с получением соединения формулы (XXI). Данное соединение может вступать в реакцию циклизации с получением соединения формулы (XX) с использованием подходящего основания и комбинации растворителей, такими как K_2CO_3 и метанол.

Соединение формулы (XX) затем может вступать в реакцию алкилирования/ацилирования/сульфонирования с получением соединения формулы (XIX) как описано в Общей схеме 5. Данное соединение может вступать в реакцию гидролиза с получением соединения формулы (XVIII) как описано в Общей схеме 2. В конце данное соединение могут затем приводить в контакт с соединением формулы (III) с получением соединения формулы (XVII) как описано в Общей схеме 1.

Следует понимать, что соединение формулы (XVII) представляет собой соединение формулы (I), где Q представляет собой $C=O$.

Общая схема 8.

Соединение формулы (XXX) может быть преобразовано в соединение формулы (XXIX), которое может быть дополнительно дериватизировано в (XXVIII), (XXVII) и (XXVI), как описано ниже

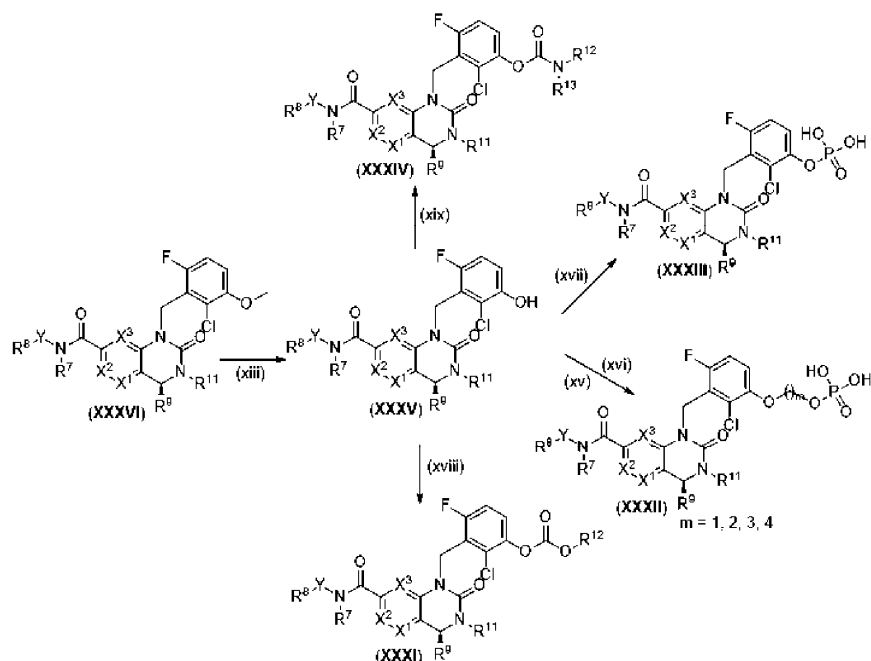


Сначала соединение формулы (XXX) может вступать в реакцию деметилирования с подходящими реагентами, такими как BBr_3 , BCl_3 , $AlCl_3$ или NBv в подходящих растворителях, таких как ДХМ, ДХЭ, толуол или вода, с получением соответствующих фенольных соединений формулы (XXIX). Затем данные соединения могут быть использованы в различных условиях для получения различных продуктов. Спирт или амин с длинной цепью может быть образован путем реакции (XXIX) с подходящим спиртом/амином или сложным эфиром, замещенным атомом галогена, с получением соединения формулы (XXVIII). Наконец, соединения формулы (XXIX) могут также быть преобразованы в их соответствующие

щие фосфатные пролекарства, такие как соединения формул (XXVII) и (XXVI) с использованием соответствующих реагентов фосфорилирования.

Общая схема 9.

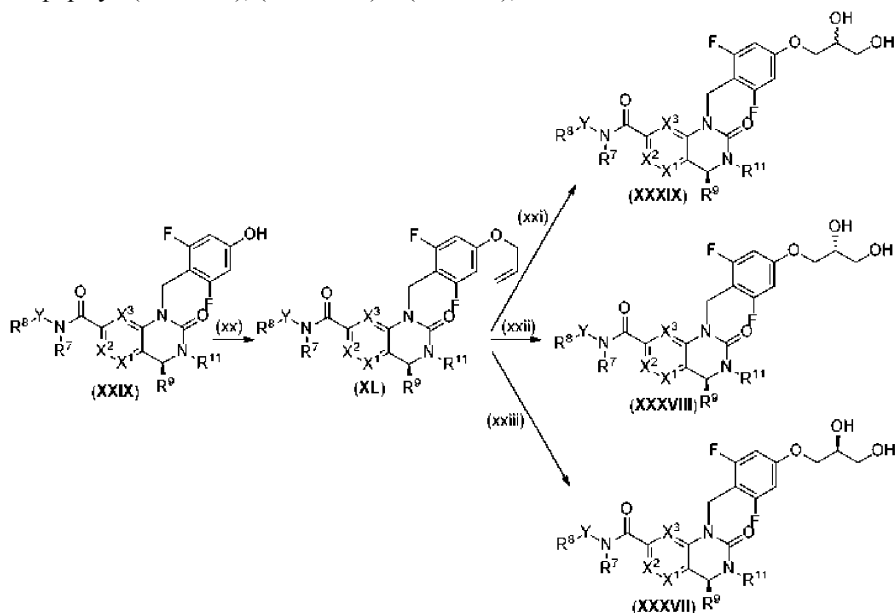
Соединения формулы (XXXV) может быть переведено во многие пролекарственные формы их исходников, как описано ниже



Сначала соединение формулы (XXXVI) может вступать в реакцию деметилирования с получением соединения формулы (XXXV) как описано в Общей схеме 9. Соединение формулы (XXXV) может затем быть дериватизировано в различные пролекарства, например, карбонат (XXXI), карбамат (XXXIV) и фосфаты (XXXIII) и (XXXII), с соответствующими реагентами фосфорилирования, как описано в Общих методиках 15-19.

Общая схема 10.

Соединение формулы (XXIX) может быть дополнительно преобразовано в дигидрокси производные соединения формул (XXXVII), (XXXVIII) и (XXXIX), как описано ниже

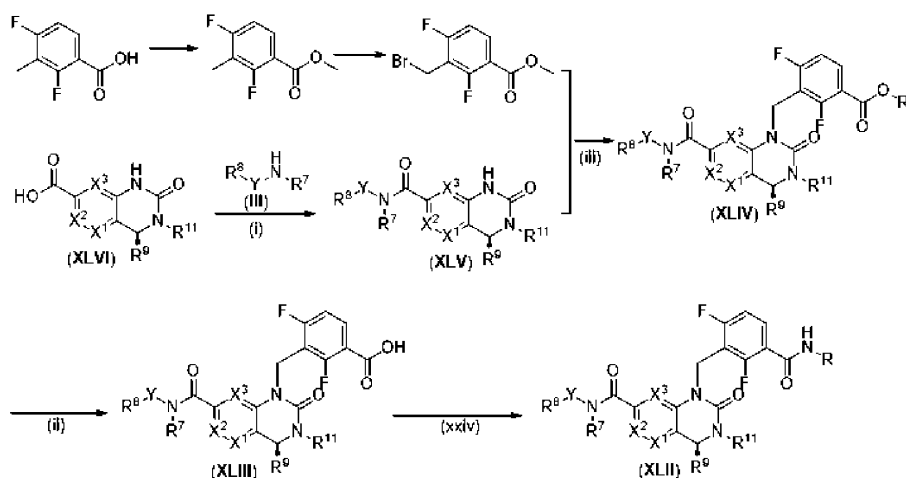


Сначала соединение формулы (XXIX) может быть преобразовано в аллильное производное формулы (XL) путем обработки аллилбромидом в присутствии слабого основания, такого как NaH, K_2CO_3 , $NaHCO_3$, tBuCOOK, или органического основания, такого как ТЭА или ДИПЭА. Затем данное соединение может вступать в реакцию дигидроксилирования с тетраоксидом осмия или $KMnO_4$ с получением соединения формулы (XXXIX) в виде рацемической смеси. Соединение формулы (XL) может также вступать в реакцию асимметрического дигидроксилирования с хиральным вспомогательным реагентом AD-mix- α и AD-mix- β с получением соответствующего R-энантиомера (XXXVIII) и S-энантиомера (XXXVII), соот-

ветственно.

Общая схема 11.

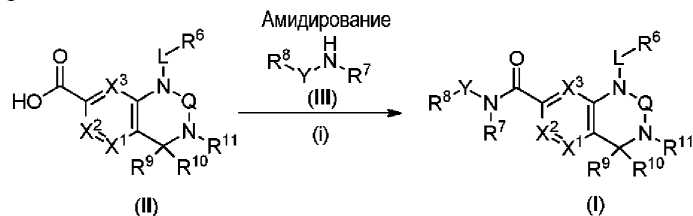
Соединение формулы (XLII) может быть получено в шестистадийном процессе, как показано ниже, из соединения формулы (XLVI) и 2,4-дифтор-3-метилбензойной кислоты, где R представляет собой метил, этил, этанол, бензил или трет-бутил



Сначала коммерчески доступную 2,4-дифтор-3-метилбензойную кислоту преобразуют в соответствующий метиловый эфир, который может быть обработан NBS в стадии бромирования с получением метил 3-(бромметил)-2,4-дифторбензоата. Затем соединение формулы (XLVI), которое может быть получено в соответствии со способами, описанными в Общей схеме 7, может вступить в реакцию амидирования с соответствующим амином с получением соединения формулы (XLV). Данное соединение может вступать в реакцию алкилирования с метил 3-(бромметил)-2,4-дифторбензоатом в присутствии слабого основания с получением соединения формулы (XLIV), которое при щелочном гидролизе может привести к соединению формулы (XLIII) как описано в Общей схеме 7. Наконец, соединение формулы (XLIII) может вступить в реакцию образования амида с соответствующим амином в присутствии подходящего реагента сочетания (такого как HATU, HBTU, CDI, HOBT, EDCI или TPP) с получением соединений формулы (XLII).

Общие методики синтеза

Общая методика 1



К перемешиваемому раствору карбоновой кислоты (II) (1,28 ммоль) в подходящем растворителе, таком как ДХМ, ДМФА, ДМАА или MeCN (10 мл) добавляли амин (III) (1,2 экв) и реагент сочетания, такой, как T₃P, HATU, EDCI, HOBT, BOP или HBTU (1,5 экв), с последующим добавлением к данному раствору по каплям органического основания, такого как ДИПЭА или ТЭА (2,0 экв), и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2-3 ч. Когда УЭЖХ или ТСХ показывала завершение реакции, реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водным раствором NaHCO₃, затем разбавленным водным раствором HCl, в конце соевым раствором и затем сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали с помощью Combi-flash с использованием смесей EtOAc/гексан в качестве элюента с получением соединения формулы (I) (выход 70-80%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Для синтеза всех амидов формулы (I) можно следовать аналогичной методике.

Общие методы очистки и анализа.

Все конечные соединения очищали с помощью Combi-flash или препаративной ВЭЖХ и анализировали на чистоту и идентичность с продуктом с помощью УЭЖХ или ЖХ-МС в соответствии с одним из приведенных ниже условий.

Преп-ВЭЖХ.

Препаративную ВЭЖХ проводили на приборе автоматической очистки Waters с использованием либо колонки YMC Triart C18 (250×20 мм, 5 мкм) или колонки Phenyl Hexyl (250×21,2 мм, 5 мкм), работающих при температуре от температуры окружающей среды до 50°C со скоростью потока 16,0-50,0

мл/мин.

Подвижная фаза 1: A=20 mM гидрокарбонат аммония в воде, B=ацетонитрил; профиль градиента: первоначальный состав подвижной фазы 80% A и 20% B, затем до 60% A и 40% B через 3 мин, затем до 30% A и 70% B через 20 мин, затем до 5% A и 95% B через 21 мин, выдерживают при данном составе в течение 1 мин для промывки колонки и затем возвращают исходный состав в течение 3 мин.

Подвижная фаза 2: A=10 mM ацетат аммония в воде, B=ацетонитрил; профиль градиента: первоначальный состав подвижной фазы 90% A и 10% B, затем до 70% A и 30% B через 2 мин, затем до 20% A и 80% B через 20 мин, затем до 5% A и 95% B через 21 мин, выдерживают при данном составе в течение 1 мин для промывки колонки и затем возвращают исходный состав в течение 3 мин.

Метод ЖХ-МС.

Общий метод 5 мин: колонка Zorbax Extend C18 (50×4,6 мм, 5 мкм) работающая при температуре окружающей среды и скорости потока 1,2 мл/мин. Подвижная фаза: A=10 mM ацетат аммония в воде, B=ацетонитрил; профиль градиента: от 90% A и 10% B до 70% A и 30% B через 1,5 мин, затем до 10% A и 90% B через 3,0 мин, выдерживают при данном составе в течение 1,0 мин и затем возвращают исходный состав в течение 2,0 мин.

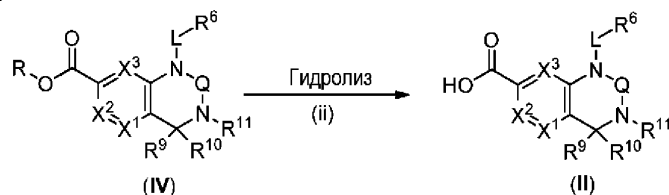
Метод УЭЖХ.

УЭЖХ проводили на приборе автоматической очистки Waters с использованием колонки Zorbax Extend C18 (50×4,6 мм, 5 мкм) работающей при температуре окружающей среды и скорости потока 1,5 мл/мин.

Подвижная фаза 1: A=5 mM ацетат аммония в воде, B=5 mM ацетат аммония в 90:10 ацетонитрил/вода; профиль градиента: от 95% A и 5% B до 65% A и 35% B через 2 мин, затем до 10% A и 90% B через 3,0 мин, выдерживают при данном составе в течение 4,0 мин и затем возвращают исходный состав в течение 5,0 мин.

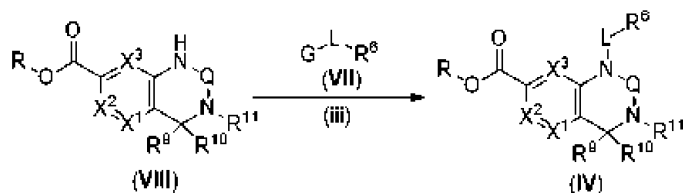
Подвижная фаза 2: A=0,05% муравьиная кислота в воде, B=ацетонитрил; профиль градиента: от 98% A и 2% B в течение 1 мин, затем 90% A и 10% B в течение 1 мин, затем 2% A и 98% B в течение 2 мин и затем возвращают исходный состав в течение 3 мин.

Общая методика 2



К перемешиваемому раствору сложного эфира (IV) (1,49 ммоль) в смеси MeOH или ТГФ (10 мл) и воды (5 мл) при комнатной температуре добавляли LiOH, NaOH или KOH (2,0 экв) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2-16 ч. ТСХ показала полное израсходование сложного эфира (IV), после чего растворитель упаривали при пониженном давлении и полученный остаток промывали эфиром. Остаток затем подкисляли 1 N HCl до pH 2-4, что приводило к образованию осадка, который фильтровали и промывали водой и затем сушили при пониженном давлении при температуре 50-60°C с получением желаемой карбоновой кислоты формулы (II) (выход 70-85%) в виде сероватого твердого вещества.

Общая методика 3



Вариант А.

К перемешиваемому раствору соединения формулы (VIII) (2,77 ммоль, 1,0 экв) в ДМФА или ТГФ (4 мл/ммоль) добавляли K₂CO₃, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, NaOH или NaNH (2,0 экв), в случае, когда использовали NaOH, также добавляли ТВАВ (0,1 экв) в качестве межфазного катализатора и затем добавляли соединение формулы (VII) (1,5 экв) и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 0,5-1 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc и органические слои промывали солевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄. Органические слои упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью Combi-flash с использованием смесей EtOAc/гексан в качестве элюента с получением соединений формулы (IV) (выход 80-90%) в виде бесцветного масла.

Вариант В.

В альтернативном варианте, к перемешиваемому раствору соединения формулы (VIII) (2,77 ммоль)

в ДХМ, MeCN или ТГФ (4 мл/ммоль) добавляли ТЭА или ДИПЭА (2,0 экв) и затем добавляли соединение формулы (VII) (1,5 экв) и все оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 0,5-1 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄. Органические слои упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью Combi-flash с использованием смесей EtOAc/гексан в качестве элюента с получением соединения формулы (IV) (выход 80-90%) в виде бесцветного масла.

Общая методика 4



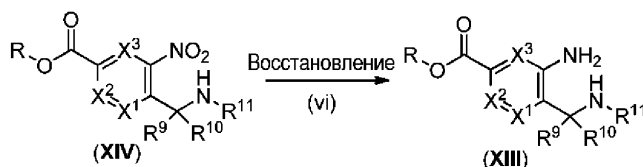
К перемешиваемому раствору соединения формулы (XLIII) (1,0 экв) в пригодном растворителе, таком как тетрагидрид углерода или трифторметилбензол, (100 мл) добавляли NBS (1,2 экв) и AIBN или пероксид бензоила (0,1 экв). Реакционную смесь нагревали при 70-100°C в течение 12-16 ч. После полного израсходования исходного материала реакционную смесь гасили насыщенным раствором Na₂S₂O₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором и затем сушили над безводным Na₂SO₄. Неочищенный продукт, полученный после упаривания органического слоя при пониженном давлении, очищали колоночной хроматографией с получением соединения формулы (XLII) с выходом 30-40%.

Общая методика 5



К перемешиваемому раствору соединения формулы (XLII) (9,124 ммоль, 1,0 экв) в пригодном растворителе, таком как ТГФ, добавляли соответствующий амин, такой как MeNH₂ (25 мл, 2 М раствор в ТГФ), при комнатной температуре в течение 10-16 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением соединения формулы (XLI) (выход 60-70%) в виде красного твердого смолянистого вещества.

Общая методика 6



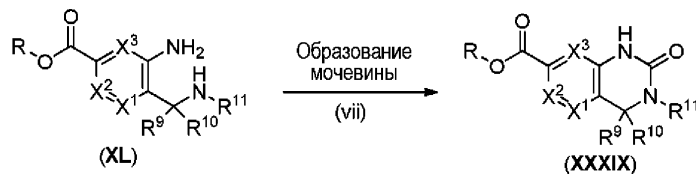
Вариант А. (Восстановление дитионатом натрия).

К перемешиваемому раствору соединения формулы (XIV) (1,0 ммоль, 1,0 экв) в смеси либо MeCN:H₂O, либо ТГФ:H₂O (12 мл/ммоль, 2:1) при комнатной температуре добавляли гидросульфит натрия (8,0 экв), тетрабутиламмоний гидросульфат (0,5 экв) и карбонат калия (6,0 экв) и затем смесь перемешивали в течение 1 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и/или ЖХ-МС. После завершения реакции растворители упаривали при пониженном давлении с получением маслянистой жидкости, которую растворяли в 1 Н HCl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄. Органические слои фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением соединения формулы (XIII) (выход 90-95%) в виде желтоватого твердого вещества.

Вариант В. (Восстановление Pd/C/H₂).

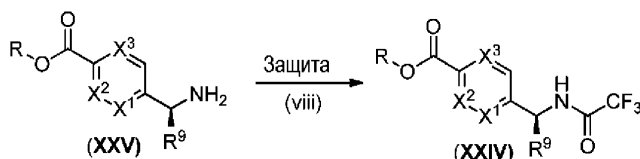
К перемешиваемому раствору соединения формулы (XIV) (12,85 ммоль, 1,0 экв) в EtOAc, MeOH или EtOH (9,4 мл/ммоль, 120 мл) при комнатной температуре добавляли 10% Pd-C (77,8 мг/ммоль, 50% мас./мас. в воде) в инертной атмосфере. Реакционную смесь продували газообразным H₂ под давлением шарика и затем оставляли дополнительно перемешиваться при комнатной температуре в течение 3-5 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и/или ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную массу разбавляли EtOAc, тщательно фильтровали через слой целита и промывали EtOAc 4-5 раз, пока маточный раствор не перестал показывать оставшихся соединений по ТСХ. Затем объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением соединения формулы (XIII) (выход 80-85%) в виде желтого полутвердого вещества. Продукт был достаточно чистым для использования на следующей стадии без любой дополнительной очистки.

Общая методика 7



К перемешиваемому раствору соединения формулы (XL) (3,61 ммоль, 1,0 экв) в подходящем растворителе, таком как ДХМ или ТГФ (5 мл/ммоль), при 0-5°C добавляли пригодный источник карбонила, замещенный пригодными уходящими группами, такой как 1,1-карбонилдиимидазол, фосген или трифосген (1,1 экв) и затем добавляли пригодное основание, такое как ТЭА или ДИПЭА (3,0 экв) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2-4 ч в инертной атмосфере. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 1% MeOH в ДХМ в качестве элюента с получением соединения формулы (XXXIX) (выход 20-30%) в виде сероватого твердого вещества.

Общая методика 8



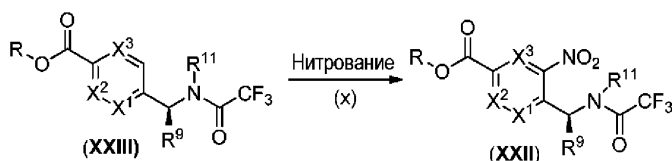
К перемешиваемому раствору соединения формулы (XXV) (0,279 ммоль, 1,0 экв) в толуоле (1,8 мл/ммоль) при 10-15°C по каплям в течение 20-30 мин добавляли трифторуксусный ангидрид (2,0 экв) и полученную реакционную смесь перемешивали при 25-30°C в течение 1-5 ч. Ход реакции контролировали с помощью УЭЖХ-МС. Реакционную смесь выливали на колотый лед и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , соевым раствором и затем сушили над безводным Na_2SO_4 . Отфильтрованные органические слои упаривали при пониженном давлении с получением соединения формулы (XXIV) (выход 90-96%) в виде белого твердого вещества. Продукт был достаточно чистым для использования на следующей стадии без любой дополнительной очистки.

Общая методика 9



К перемешиваемому раствору NaNH (1,2 экв, 60% суспензия в масле) в ДМФА (1,65 мл/ммоль) при 10-15°C по каплям с использованием капельной воронки в течение 20-30 мин добавляли смесь соединения формулы (XXIV) (0,272 моль, 1,0 экв) и алкил или арил галогенида ($\text{R}^{11}\text{-G}$) (2,0 экв) в ДМФА (1,1 мл/ммоль) и полученную реакционную смесь затем перемешивали при 20-25°C в течение 2 ч. Завершение реакции подтверждали с помощью УЭЖХ-МС. Реакционную смесь выливали в смесь воды и льда и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали 1 Н соляной кислотой, насыщенным раствором NaHCO_3 и затем соевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением соединения формулы (XXIII) (выход 90-96%) в виде сероватого твердого вещества. Продукт был достаточно чистым для использования на следующей стадии без любой дополнительной очистки.

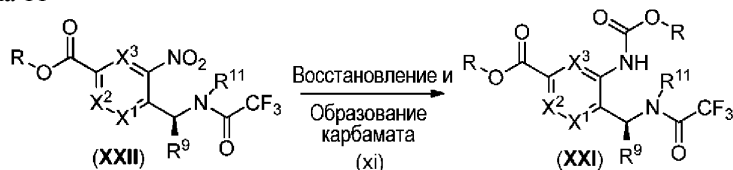
Общая методика 10



Соединение формулы (XXIII) (0,262 моль, 1,0 экв) порциями добавляли в предварительно приготовленную нитрирующую смесь концентрированной серной кислоты (2,17 мл/ммоль) и дымящей азотной кислоты (0,73 мл/ммоль) поддерживая внутреннюю температуру между 0-5°C в течение 30 мин. Полученную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1-2 ч. Завершение реакции подтверждали с помощью УЭЖХ-МС и после израсходования исходного материала реакционную смесь выливали в смесь воды и льда и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и затем насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали

при пониженном давлении с получением соединения формулы (XXII) (выход 92-98%) в виде густого коричневого масла. Продукт был достаточно чистым для использования на следующей стадии без любой дополнительной очистки.

Общая методика 11



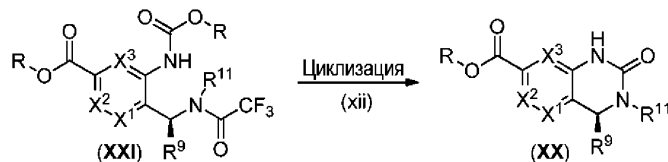
Вариант А:

К перемешиваемому раствору соединения формулы (XXII) (59,8 ммоль, 1,0 экв) в 1,4-диоксане (3,34 мл/ммоль, дегазированный азотом) добавляли 10% Pd-C (0,167 г, 50% мас./мас. в воде) в инертной атмосфере и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи под давлением шарика с газообразным H_2 . Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и УЭЖХ-МС, которая показала полную конверсию нитрогруппы в ее соответствующую аминогруппу. Затем шарик с газообразным H_2 удаляли и в реакционный сосуд добавляли твердый K_2CO_3 (1,66 экв) с последующим добавлением по каплям этилхлорформиата (1,34 экв) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение ночи. УЭЖХ-МС показала завершение реакции, затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и данный слой промывали ДХМ. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растворяли в EtOAc, промывали водой и затем соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде густого масла, который очищали растиранием в н-гексане и сушили с получением соединения формулы (XXI) (выход 80-85%) в виде белого твердого вещества.

Вариант В.

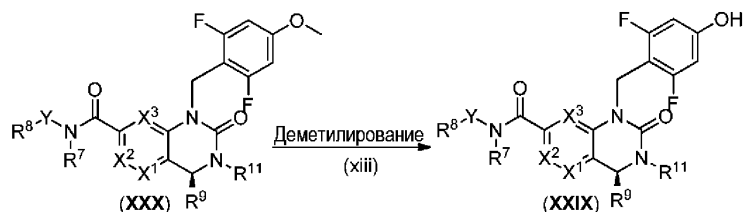
К перемешиваемому раствору соединения формулы (XXII) (251,47 ммоль, 1,0 экв) в ТГФ (6,68 мл/ммоль) при 10-15°C добавляли раствор K_2CO_3 (6,0 экв) в воде (3 мл/ммоль) и затем порциями добавляли дитионит натрия (8,0 экв), TBASH (0,5 экв) и воду (0,4 мл/ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20-25°C) дополнительно в течение 2-3 ч. Ход реакции контролировали с помощью УЭЖХ-МС и после завершения реакции реакционную смесь оставляли оседать для разделения органического и водного слоев. Водный слой затем экстрагировали ТГФ. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и затем добавляли пиридин (0,8 мл/ммоль). Органическую смесь затем упаривали при ~40°C при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растворяли в ДХМ (6,7 мл/ммоль) и добавляли вторую порцию пиридина (0,8 мл/ммоль) с последующим добавлением по каплям этил хлорформиата (5,0 экв) при 10-15°C. Полученную реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 2-3 ч. УЭЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли водой и оставляли оседать для разделения слоев. Водный слой промывали ДХМ и объединенные органические слои промывали 0,5 Н HCl, насыщенным раствором NaHCO_3 и в конце соевым раствором. Полученный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде желтоватого густого масла. Масло очищали растиранием с гексаном с получением соединения формулы (XXI) (выход 90-94%) в виде бледно-желтого липкого твердого вещества.

Общая методика 12



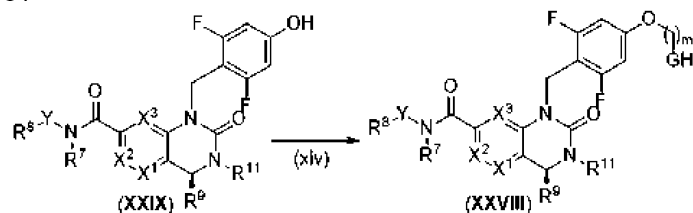
К перемешиваемому раствору соединения формулы (XXI) (146,0 ммоль, 1,0 экв) в метаноле (3,8 мл/ммоль) при комнатной температуре добавляли K_2CO_3 (2,0 экв) и полученную реакционную смесь нагревали при 60-65°C в течение 2-3 ч. Ход реакции контролировали с помощью УЭЖХ-МС и после завершения реакции реакционную массу охлаждали до 5-10°C и нейтрализовывали 2 Н HCl до достижения pH ~ 3-4. Растворители упаривали при пониженном давлении при 40-45°C с получением неочищенного продукта, который растворяли в EtOAc, последовательно промывали насыщенным соевым раствором, 2 Н HCl, раствором NaHCO_3 и в конце снова соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения в виде коричневатого твердого вещества. Данное вещество очищали растиранием с гексаном с получением соединения формулы (XX) (выход 80-85%) в виде от сероватого до бледно-желтого твердого вещества.

Общая методика 13



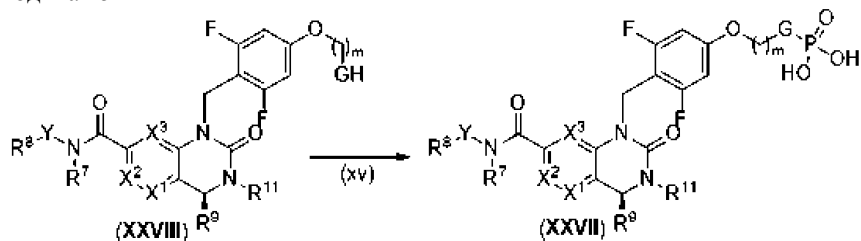
К перемешиваемому раствору соединения формулы (XXX) (0,96 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (26 мл/ммоль) добавляли BBr_3 (5 мл, 1,0 М раствор в ДХМ) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1-2 ч. Ход реакции контролировали с помощью УЭЖХ-МС и после завершения реакции смесь разбавляли ДХМ и водой. Органический слой отделяли и промывали раствором NaHCO_3 и затем соевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью Combi-flash с получением соединения формулы (XXIX) (выход 80-85%) в виде белого твердого вещества.

Общая методика 14



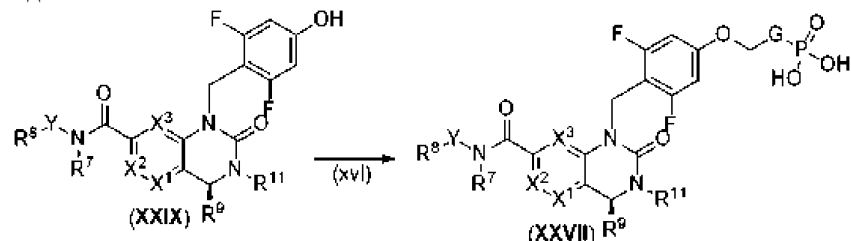
К перемешиваемому раствору соединения формулы (XXIX) (0,099 ммоль, 1,0 экв) в ДМФА (20 мл/ммоль) добавляли K_2CO_3 (3,0 экв) и затем добавляли замещенный алкилгалогенид $[\text{X}-(\text{CH}_2)_m-\text{GH}]$; где X представляет собой галоген, G представляет собой O, NH, COO и GH представляет собой COOR (2,0 экв) и всю реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. После завершения реакции смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью Combi-flash с использованием смеси EtOAc/гексан в качестве элюента с получением соединения формулы (XXVIII) (выход 30-35%) в виде белого твердого вещества.

Общая методика 15



Соединение формулы (XXVIII), (где $m > 1$) (0,56 ммоль, 1,0 экв) растворяли в чистом POCl_3 (9,0 экв) при $0-5^\circ\text{C}$ и реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры в течение 1 ч. После полной конверсии исходного материала реакционную смесь растворяли в MeCN (2,5 мл/ммоль) и при $0-5^\circ\text{C}$ по каплям добавляли смесь нитрата серебра (0,35 экв) в воде (5 мл/ммоль). Полученную реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 1-2 ч при той же температуре и затем выдерживали в холодильнике в течение 18-20 ч с получением твердого вещества, которое фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения формулы (XXVII) (выход 40-45%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

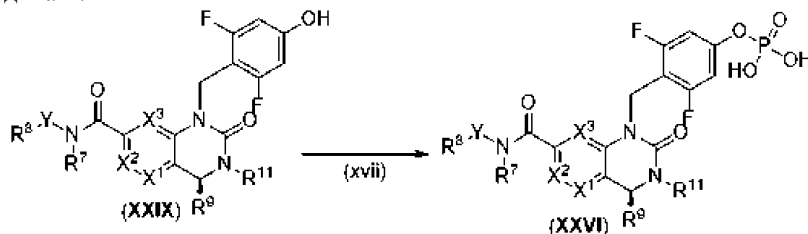
Общая методика 16



К перемешиваемому раствору соединения формулы (XXIX) (0,30 ммоль, 1,0 экв) в сухом ДМФА (6 мл/ммоль) добавляли K_2CO_3 (1,5 экв) и через 15 мин дибензил(хлорметил) фосфат (1,1 экв) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при $55-60^\circ\text{C}$ в течение 2-3 ч. После завершения реакции смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, а затем соевым раствором. Органический слой затем сушили над

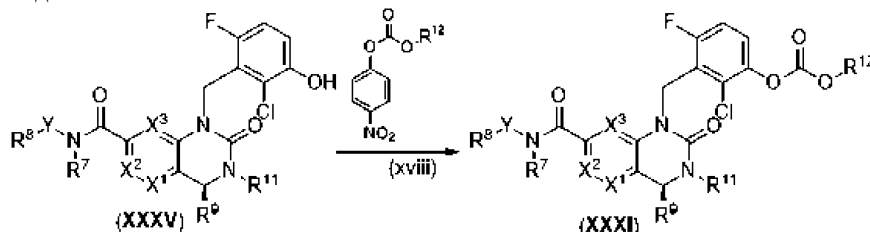
безводным Na_2SO_4 и упаривали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением промежуточного соединения с бензильной защитой, которое растворяли в ТГФ (6 мл/ммоль) и при комнатной температуре добавляли 10% Pd/C (0,009 г/ммоль, 50% мас./мас. в воде) в инертной атмосфере. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15-30 мин под давлением шарика с газообразным H_2 и после завершения реакции смесь разбавляли EtOAc и пропускали через тонкий слой целита. Фильтрат упаривали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения формулы (XXVII) (выход 50-60%) в виде белого твердого вещества.

Общая методика 17



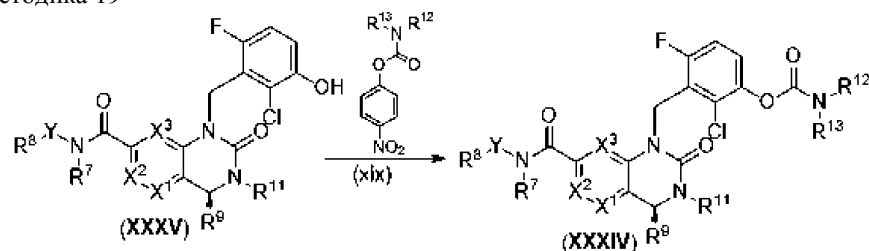
К перемешиваемому раствору соединения формулы (XXIX) (0,30 ммоль, 1,0 экв) в сухом ацетонитриле (15 мл/ммоль) добавляли тетразол (1,0 экв) и затем дибензил-диизопропилфосфорамидит (1,4 экв) в инертной атмосфере и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2-3 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растворяли в ДХМ (20 мл/ммоль) и добавляли *m*-CPBA (1,5 экв) при 0-5°C в инертной атмосфере. Затем реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 1-2 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением окисленного соединения (выход 90-95%) в виде неочищенного продукта. Снятие защиты бензильных групп проводили способом, описанным в Общей методике 16 с получением конечного продукта формулы (XXVI).

Общая методика 18



К перемешиваемому раствору соединения формулы (XXXV) (0,096 ммоль, 1,0 экв) в ДМФА (20 мл/ммоль) при 0-5°C добавляли NaH (0.03 г/ммоль, 60% мас./мас. в минеральном масле) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 15-20 мин. Затем отдельно синтезированный R^{12}O -замещенный 4-нитрофенил-карбонат (например, как описано в патенте США 1996/5585397) (3,0 экв) растворяли в ДМФА (20 мл/ммоль), добавляли в реакционную смесь и все перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали либо колоночной хроматографией, либо препаративной ВЭЖХ с получением соединения формулы (XXXI) (выход 20-30%) в виде белого твердого вещества.

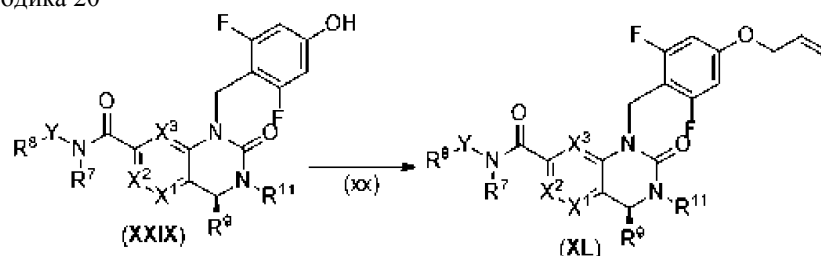
Общая методика 19



К перемешиваемому раствору соединения формулы (XXXV) (0,08 ммоль, 1,0 экв) в ДМФА (25 мл/ммоль) при 0-5°C добавляли NaH (0.125 г/ммоль, 60% мас./мас. в минеральном масле) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 15 мин. Затем отдельно синтезированный

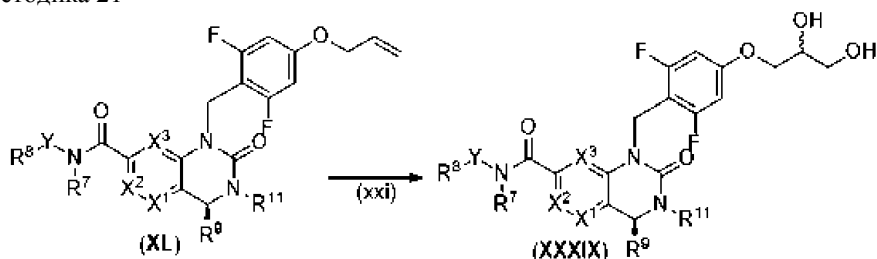
$R^{12}R^{13}N$ -замещенный 4-нитрофенил карбамат (например, как описано в Syn. Comm., 2007, 37, 1927) (1,2 экв) в ДМФА (10 мл/ммоль) добавляли в реакционную смесь и все перемешивали при 75-80°C в течение 2-3 дней. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и через 2-3 дня смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали раствором $NaHCO_3$ и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали колоночной хроматографией с получением соединения формулы (XXXIV) (выход 20-30%) в виде белого твердого вещества.

Общая методика 20



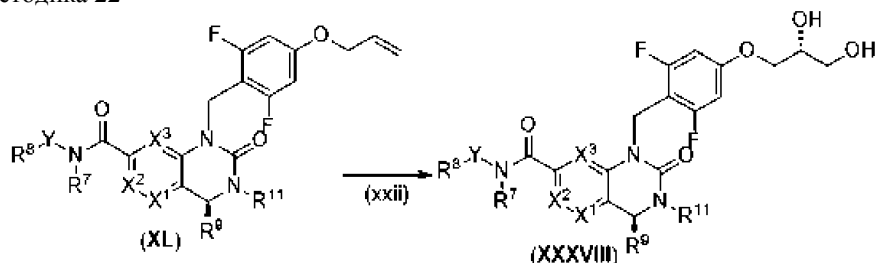
К перемешиваемому раствору соединения формулы (XXIX) (0,30 ммоль, 1,0 экв) в ДМФА (15 мл/ммоль) при комнатной температуре добавляли K_2CO_3 (2,5 экв) и затем аллилбромид (1,2 экв). Целую реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1-2 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением соединения формулы (XL) (выход 80-90%) в виде белого твердого вещества.

Общая методика 21



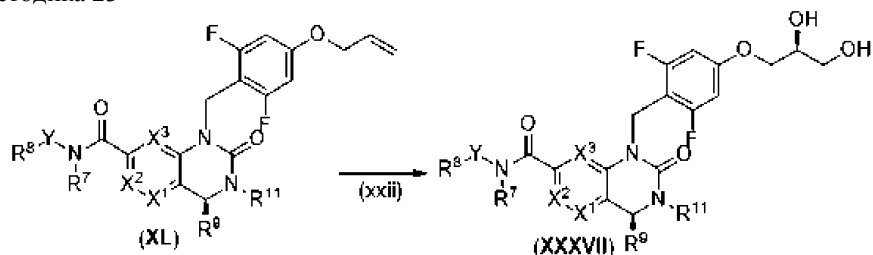
К перемешиваемому раствору соединения формулы (XL) (0,11 ммоль, 1,0 экв) в ацетоне (9 мл/ммоль) при комнатной температуре добавляли тетраоксид осмия (1,0 экв), N-Оксид N-метилморфолина (1,2 экв) и воду (0,1 мл/ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20-30 мин. После завершения реакции (что контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь выливали в насыщенный раствор Na_2SO_3 и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали либо колоночной хроматографией, либо препаративной ВЭЖХ с получением соединения формулы (XXXIX) (выход 30-35%) в виде белого твердого вещества.

Общая методика 22



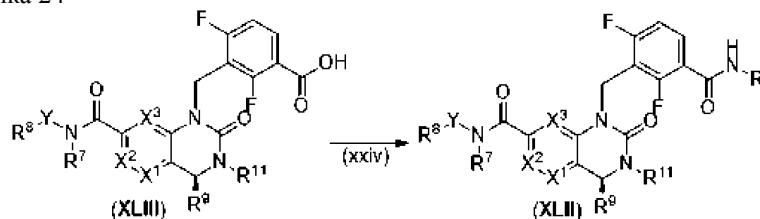
К перемешиваемому раствору соединения формулы (XL) (0,14 ммоль, 1,0 экв) в трет-бутаноле (7 мл/ммоль) и воде (7 мл/ммоль) при 0-5°C добавляли AD-mix- α (1,8 г/ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали либо колоночной хроматографией, либо препаративной ВЭЖХ с получением соединения формулы (XXXVIII) (выход 44-50%) в виде белого твердого вещества.

Общая методика 23



К перемешиваемому раствору соединения формулы (XL) (0,14 ммоль, 1,0 экв) в трет-бутаноле (7 мл/ммоль) и воде (7 мл/ммоль) при 0-5°C добавляли AD-mix-β (1,8 г/ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение ночи. Реакцию проводили как указано в Общей методике 22 и неочищенный продукт очищали либо колоночной хроматографией, либо препаративной ВЭЖХ с получением соединения формулы (XXXVII) (выход 40-50%) в виде белого твердого вещества.

Общая методика 24



К перемешиваемому раствору соединения формулы (XLIII) (0,26 ммоль, 1,0 экв) в ТГФ (20 мл/ммоль) добавляли HATU (1,2 экв) и затем ТЭА (2,0 экв) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляли необязательно замещенный алкил/ариламин ($R-NH_2$) (10,0 экв). Полученную реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Дополнительные алиquotы HATU, ТЭА и амина могут потребоваться для полного израсходования исходного материала. После окончания реакции смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением соединения формулы (XLII) (выход 20-30%) в виде желтого твердого вещества.

Примеры

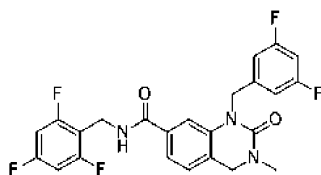
Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) во всех случаях соответствовали предложенным формулам. Характерные химические сдвиги (δ) приведены в миллионных долях в сторону слабого поля от тетраметилсилана (для 1H -ЯМР) и в сторону сильного поля от трихлорфторметана (для ^{19}F -ЯМР) с использованием общепринятых сокращений для обозначения основных пиков: например, с, синглет; д, дублет; т, триплет; к, квартет; м, мультиплет; уш, уширенный. В данном документе были применены следующие сокращения для обычных растворителей: $CDCl_3$, дейтерохлороформ; $DMCO-d_6$, дейтеродиметилсульфоксид; и CD_3OD , дейтерометанол.

Масс-спектры, МС (m/z), были записаны с помощью электроспрей ионизации (ESI). Где уместно, и, если не указано иное, данные m/z приведены для изотопов ^{19}F , ^{35}Cl , ^{79}Br и ^{127}I .

Все химические вещества, реагенты и растворители были приобретены из коммерческих источников и использованы без дополнительной очистки. Все реакции проводили в атмосфере азота, если не указано иное.

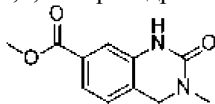
Колоночную флэш-хроматографию проводили с использованием предварительно упакованных картриджей с силикагелем на платформе Combi-Flash. Очистку препаративной ВЭЖХ проводили в соответствии с общими методами очистки и анализа, описанными выше. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках силикагеля 60 (5729) Merck. Все конечные соединения имели степень чистоты >95% по данным анализа ЖХ-МС или УЭЖХ, описанных в общих методах очистки и анализа, указанных выше, если не указано иное.

Пример 1: 1-(3,5-дифторбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид

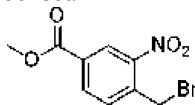


Пример 1 получали в соответствии со способами, описанными в Общих методиках 1-3 и способами, описанными ниже.

Получение 1: метил-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксилат

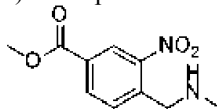


Стадия 1: метил 4-(бромметил)-3-нитробензоат



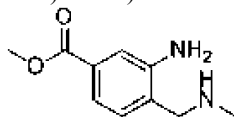
К перемешиваемому раствору метил 4-метил-3-нитробензоата (4,0 г, 20,51 ммоль) в трифтортолуоле (85 мл) при комнатной температуре добавляли NBS (5,477 г, 30,77 ммоль) и пероксид бензоила (0,746 г, 3,08 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с использованием 2% EtOAc в гексане в качестве элюента с получением указанного соединения (2,5 г, выход 44%) в виде коричневого смолянистого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,97 (с, 3H), 4,83 (с, 2H), 7,66 (д, $J=7,32$ Гц, 1H), 8,24 (д, $J=6,64$ Гц, 1H), 8,65 (с, 1H).

Стадия 2: метил-4-((метиламино)метил)-3-нитробензоат



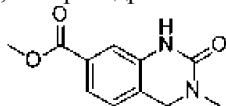
К метил-4-(бромметил)-3-нитробензоату (Стадия 1) (2,5 г, 9,12 ммоль) при комнатной температуре добавляли MeNH_2 (25 мл, 1 М раствор в ТГФ) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и после завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (1,4 г, выход 68%) в виде красного твердого смолянистого вещества. ЖХ-МС m/z : 225 $[\text{M}+\text{H}]$.

Стадия 3: метил-3-амино-4-((метиламино)метил)бензоат



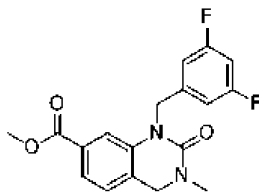
К перемешиваемому раствору метил-4-((метиламино)метил)-3-нитробензоата (Стадия 2) (1,4 г, 6,25 ммоль) в EtOAc (25 мл) добавляли 10% Pd/C (0,5 г, 10% мас./мас. на угле) в атмосфере газообразного N_2 . Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч под давлением шарика с газообразным H_2 . Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и после завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением указанного соединения (1,2 г, выход 99%) в виде коричневатой смолы. ЖХ-МС m/z : 195 $[\text{M}+\text{H}]$.

Стадия 4: метил-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксилат



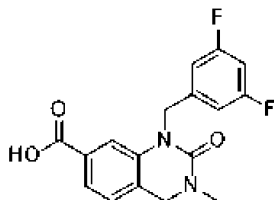
К перемешиваемому раствору метил 3-амино-4-((метиламино)метил)бензоата (Стадия 3) (0,7 г, 3,61 ммоль) в ДХМ (15 мл) при 0-5°C добавляли трифосген (1,07 г, 3,61 ммоль) с последующим добавлением ТЭА (1,26 мл, 9,02 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в инертной атмосфере в течение 3 ч. После завершения реакции (что контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС) реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 (30 мл) и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали водой и затем соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 1% MeOH в ДХМ в качестве элюента с получением указанного соединения (0,19 г, выход 24%) в виде сероватого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 221 $[\text{M}+\text{H}]$.

Получение 2: метил-1-(3,5-дифторбензил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксилат



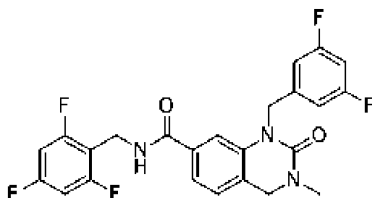
К перемешиваемому раствору метилового эфира 3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолазин-7-карбоновой кислоты (Получение 1) (0,19 г, 0,86 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0-5°C добавляли NaN (0,038 г, 0,95 ммоль, 60% суспензия в минеральном масле) и все перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли 3,5-дифторбензилбромид (0,134 мл, 1,04 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и после завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой и затем соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью Combi-flash с использованием 28% EtOAc/гексан в качестве элюента с получением указанного соединения (0,13 г, выход 43,5%) в виде сероватого твердого вещества. ЖХ-МС m/z: 347 [M+H].

Получение 3: 1-(3,5-Дифторбензил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолазин-7-карбоновая кислота



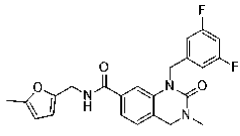
К перемешиваемому раствору метилового эфира 1-(3,5-дифторбензил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолазин-7-карбоновой кислоты (Получение 2) (0,13 г, 0,38 ммоль) в ТГФ-Н₂O (1:1,2 мл) при 0-5°C добавляли LiOH·Н₂O (0,0174 г, 0,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. После завершения реакции (что контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС) реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и промывали EtOAc. Водный слой подкисляли 1 Н раствором HCl и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (0,1 г, выход 80,1%) в виде сероватого твердого вещества. ЖХ-МС m/z: 333 [M+H].

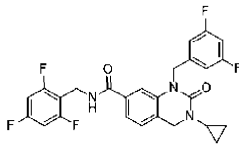
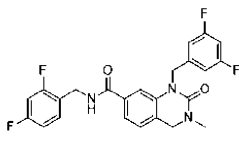
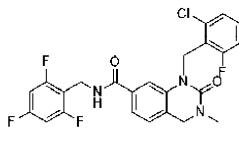
Получение 4: 1-(3,5-дифторбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолазин-7-карбоксамид (Пример 1)

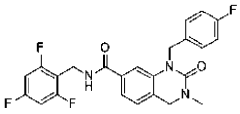
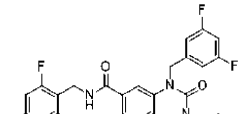
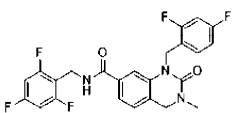
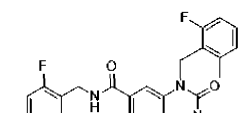


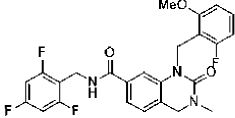
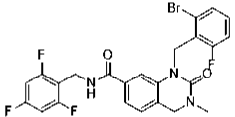
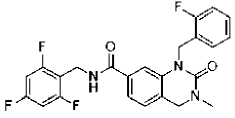
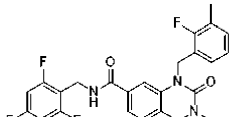
К перемешиваемому раствору 1-(3,5-дифторбензил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолазин-7-карбоновой кислоты (Получение 3) (0,04 г, 0,12 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 0-5°C добавляли ТЭА (0,034 мл, 0,24 ммоль) и НАТУ (0,0687 г, 0,18 ммоль) и все перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли 2,4,6-трифторбензиламин (0,016 мл, 0,13 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой, 1 Н HCl, насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали препаративной ТСХ с использованием 70% EtOAc/гексан в качестве элюента с получением указанного соединения (Пример 1) (0,0178 г, выход 31,1% и степень чистоты 96,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z: 476,3 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 2,95 (с, 3H), 4,38 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 6,93 (д, J=6,64 Гц, 2H), 7,11-7,16 (м, 4H), 7,23 (д, J=7,52 Гц, 1H), 7,42 (д, J=7,08 Гц, 1H), 8,81 (уш.с, 1H).

Примеры 2-13 были получены способом, аналогичным описанному в Примере 1, исходя из соответствующего хинолазина и используя соответствующие бензилгалогениды и амины, как описано в Общих методиках 1-3

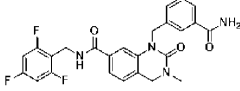
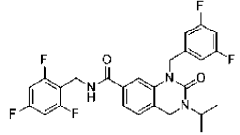
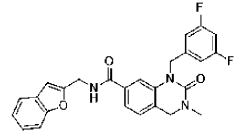
При мер	Формула	IUPAC Название	¹ H-ЯМР	ЖХ- МС [M+H]
2		1-(3,5- дифторбензил)-3-метил-N- ((5- метилфуран-2- ил)метил)-2- оксо-1,2,3,4- тетрагидрохин	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,20 (с, 3H), 2,96 (с, 3H), 4,34 (д, J=4,96 Гц, 2H), 4,53 (с, 2H), 5,12 (с, 2H), 5,96 (с, 1H), 6,05 (с, 1H), 6,95 (д, J=6,88 Гц, 2H), 7,09 (т, J=8,96 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,24 (д,	426,1

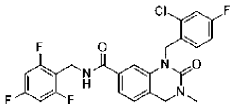
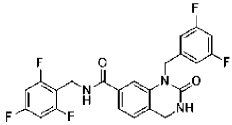
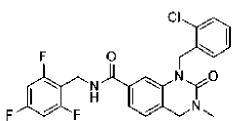
		азолин-7- карбоксамид	$J=7,84$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,32$ Гц, 1H), 8,84 (уш.с, 1H).	
3		3- циклопропил- 1-(3,5- дифторбензил)-2-оксо-N- (2,4,6- трифторбензи л)-1,2,3,4- тетрагидрохин азолин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 0,60 (уш.с, 2H), 0,75 (уш.с, 2H), 2,66 (уш.с, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 5,11 (уш.с, 2H), 6,92 (уш.с, 2H), 7,11-7,13 (м, 4H), 7,27 (д, $J=6,48$ Гц, 1H), 7,40-7,41 (м, 1H), 8,79 (уш.с, 1H).	502,3
4		N-(2,4- дифторбензил)-1-(3,5- дифторбензил)-3-метил-2- оксо-1,2,3,4- тетрагидрохин азолин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2,96 (с, 3H), 4,41 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,54 (с, 2H), 5,12 (с, 2H), 6,94-6,96 (м, 2H), 6,98-7,03 (м, 1H), 7,08-7,12 (м, 1H), 7,16-7,22 (м, 2H), 7,25-7,35 (м, 2H), 7,48 (д, $J=3,88$ Гц, 1H), 8,94 (т, $J=5,64$ Гц, 1H).	458,0
5		1-(2-хлор-6- фторбензил)- 3-метил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензи л)-1,2,3,4- тетрагидрохин азолин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2,91 (с, 3H), 4,37 (с, 2H), 4,42 (д, $J=4,88$ Гц, 2H), 5,22 (с, 2H), 7,09-7,21 (м, 4H), 7,26-7,31 (м, 2H), 7,36-7,40 (м, 2H), 8,75 (т, $J=4,88$ Гц, 1H).	492,3

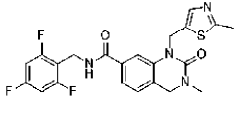
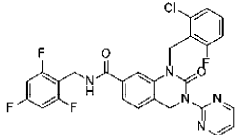
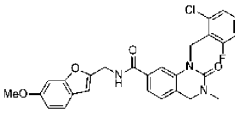
6		1-(4-фторбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,95 (с, 3H), 4,38 (д, J=3,96 Гц, 2H), 4,50 (с, 2H), 5,07 (уш.с, 2H), 7,10-7,21 (м, 6H), 7,24-7,26 (м, 2H), 7,39 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,80 (уш.с, 1H).	458,2
7		1-(3,5-дифторбензил)-3-этил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,14 (т, J=6,64 Гц, 3H), 3,43 (д, J=6,68 Гц, 2H), 4,39 (д, J=3,52 Гц, 2H), 4,54 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 6,92 (д, J=5,68 Гц, 2H), 7,11-7,15 (м, 4H), 7,24 (д, J=7,56 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,36 Гц, 1H), 8,80 (уш.с, 1H).	490,2
8		1-(2,4-дифторбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,94 (с, 3H), 4,38 (д, J=4,88 Гц, 2H), 4,50 (с, 2H), 5,08 (с, 2H), 6,94-7,07 (м, 2H), 7,14-7,17 (м, 3H), 7,22-7,30 (м, 2H), 7,42 (д, J=7,68 (м, 1H), 8,82 (т, J=4,94 Гц, 1H).	476,2
9		1-(2-фтор-6-метилбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,31 (с, 3H), 2,92 (с, 3H), 4,37 (с, 2H), 4,41 (д, J=4,76 Гц, 2H), 5,14 (с, 2H), 6,88-6,97 (м, 2H), 7,11-7,20 (м, 4H), 7,36 (с,	472,0

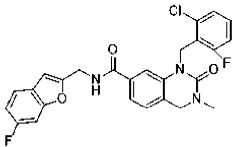
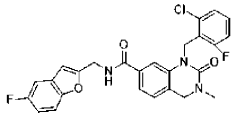
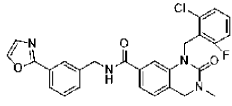
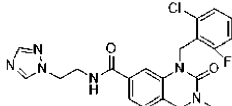
		тетрагидрохин азолин-7- карбоксамид	1H), 7,38 (с, 1H), 8,74 (с, 1H).	
10		1-(2-фтор-6- метоксибензи л)-3-метил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензи л)-1,2,3,4- тетрагидрохин азолин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,86 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 4,33 (с, 2H), 4,41 (с, 2H), 5,14 (с, 2H), 6,65 (т, J=9,38 Гц, 1H), 6,80 (д, J=7,84 Гц, 1H), 7,13-7,19 (м, 4H), 7,33 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 8,72 (с, 1H).	488,0
11		1-(2-бром-6- фторбензил)- 3-метил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензи л)-1,2,3,4- тетрагидрохин азолин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,91 (с, 3H), 4,37 (с, 2H), 4,41 (д, J=4,88 Гц, 2H), 5,17 (с, 2H), 7,13-7,24 (м, 5H), 7,34 (с, 1H), 7,39 (д, J=7,76 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,84 Гц, 1H), 8,75 (т, J=5,04 Гц, 1H).	536,44
12		1-(2- фторбензил)- 3-метил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензи л)-1,2,3,4- тетрагидрохин азолин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,94 (с, 3H), 4,37 (д, J=4,12 Гц, 2H), 4,51 (с, 2H), 5,12 (с, 2H), 7,00 (т, J=4,64 Гц, 1H), 7,07 (т, J=6,04 Гц, 1H), 7,14-7,16 (м, 3H), 7,20-7,27 (м, 3H), 7,42 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,81 (уш.с, 1H).	458,31
13		1-(2-фтор-3- метилбензил)- 3-метил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензи л)-1,2,3,4- тетрагидрохин азолин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,25 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,37 (д, J=3,72 Гц, 2H), 4,51 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 6,77 (уш.с, 1H), 6,95 (т, J=7,56 Гц, 1H), 7,14-7,16 (м, 4H), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=7,52 Гц, 1H), 8,82 (уш.с, 1H).	472,43
		оксо-N-(2,4,6- трифторбензи л)-1,2,3,4- тетрагидрохин азолин-7- карбоксамид	4,51 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 6,77 (уш.с, 1H), 6,95 (т, J=7,56 Гц, 1H), 7,14-7,16 (м, 4H), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=7,52 Гц, 1H), 8,82 (уш.с, 1H).	

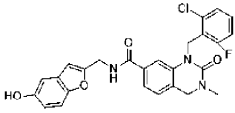
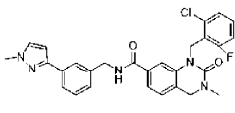
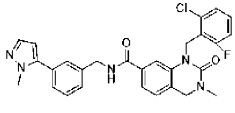
Примеры 14-72 были получены способом, аналогичным описанному в Примере 1, исходя из соответствующего хиназолина и используя соответствующие бензилгалогениды и амины, как описано в Общих методиках 1-3

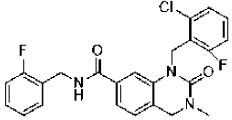
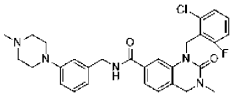
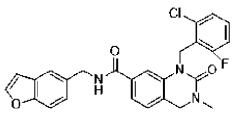
Прим ер	Формула	IUPAC Название	¹ H-ЯМР	ЖХ-МС [M+H]
14		1-(3-карбамоилбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,96 (с, 3H), 4,36 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 7,12-7,14 (м, 3H), 7,22 (д, J=7,64 Гц, 1H), 7,34-7,41 (м, 4H), 7,70 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,79 (уш.с, 1H).	483,4
15		1-(3,5-дифторбензил)-3-изопропил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,17 (д, J=6,76 Гц, 6H), 4,39 (д, J=5,08 Гц, 4H), 4,54-4,57 (м, 1H), 5,10 (с, 2H), 6,91 (д, J=6,68 Гц, 2H), 7,07-7,16 (м, 4H), 7,30 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=7,84 Гц, 1H), 8,79 (уш.с, 1H).	504,2
16		N-(бензофуран-2-илметил)-1-(3,5-дифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-2(1H)-он	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,96 (с, 3H), 4,54-4,58 (м, 4H), 5,13 (с, 2H), 6,65 (с, 1H), 6,96 (д, J=5,92 Гц, 2H), 7,07-7,16 (м, 4H), 7,30 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=7,84 Гц, 1H), 8,79 (уш.с, 1H).	459,9

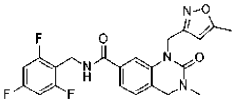
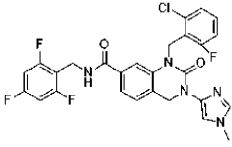
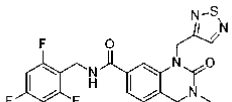
		дифторбензил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохин азолин-7-карбоксамид	2H), 7,10 (т, 9,12 Гц, 1H), 7,20-7,28 (м, 4H), 7,49-7,56 (м, 3H), 9,05 (уш.с, 1H).	
17		1-(2-хлор-4-фторбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохин азолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,94 (с, 3H), 4,37 (д, J=5,04 Гц, 2H), 4,53 (с, 2H), 5,05 (с, 2H), 6,94-6,98 (м, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,09-7,16 (м, 3H), 7,25 (д, J=7,88 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,76 Гц, 1H), 7,51 (дд, J1=2,60 Гц, J2=8,60 Гц, 1H), 8,83 (т, J=4,88 Гц, 1H).	491,9
18		1-(3,5-дифторбензил)-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохин азолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 4,39 (д, J=4,96 Гц, 3H), 4,42 (с, 1H), 5,08 (с, 2H), 6,93 (д, J=6,76 Гц, 2H), 7,07-7,16 (м, 4H), 7,22 (д, J=7,84 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,41 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,80 (т, J=5,0 Гц, 1H).	462,1
19		1-(2-хлорбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохин азолин-7-	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,94 (с, 3H), 4,36 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 5,09 (с, 2H), 6,93 (д, J=6,52 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,14 (т, J=8,16 Гц, 2H), 7,21-7,26 (м, 3H), 7,43 (д, J=7,32 Гц, 1H), 7,50 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,81	474,1

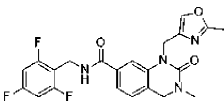
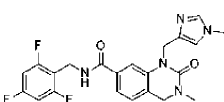
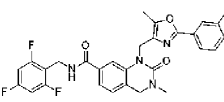
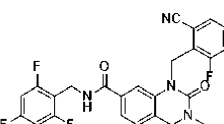
		карбоксамид	(с, 1H).	
20		3-метил-1-((2-метилтиазол-5-ил)метил)-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,54 (с, 3H), 2,92 (с, 3H), 4,43-4,46 (м, 4H), 5,19 (с, 2H), 7,16-7,21 (м, 3H), 7,43 (д, J=7,88 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 8,88 (с, 1H).	461,2
21		1-(2-хлор-6-фторбензил)-2-оксо-3-(пиримидин-2-ил)-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 4,37 (с, 2H), 4,90 (с, 2H), 5,34 (с, 2H), 7,08-7,38 (м, 7H), 7,47 (д, J=7,24 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 8,72 (д, J=3,32 Гц, 2H), 8,83 (с, 1H),	555,6
22		1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-((6-метоксибензофуран-2-ил)метил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,92 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 4,39 (с, 2H), 4,55 (д, J=5,52 Гц, 2H), 5,23 (с, 2H), 6,62 (с, 1H), 6,84 (дд, J1=2,08 Гц, J2=9,08 Гц, 1H), 7,08-7,11 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,23-7,31 (м, 3H), 7,43-7,49 (м, 3H), 8,98 (т, J=5,6 Гц, 1H).	508,3

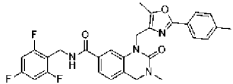
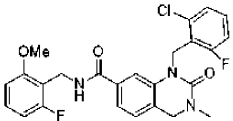
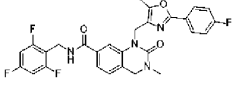
23		1-(2-хлор-6-фторбензил)- N-((6-фторбензофура н-2-ил)метил)- 3-метил-2- оксо-1,2,3,4- тетрагидрохин азолин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,92 (с, 3H), 4,39 (с, 2H), 4,58 (д, J=5,48 Гц, 2H), 5,23 (с, 2H), 6,73 (с, 1H), 7,08-7,14 (м, 2H), 7,23- 7,31 (м, 3H), 7,44 (с, 1H), 7,47-7,50 (м, 2H), 7,57- 7,60 (м, 1H), 9,02 (т, J=5,24 Гц, 1H).	496,3
24		1-(2-хлор-6-фторбензил)- N-((5-фторбензофура н-2-ил)метил)- 3-метил-2- оксо-1,2,3,4- тетрагидрохин азолин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,92 (с, 3H), 4,39 (с, 2H), 4,59 (д, J=5,12 Гц, 2H), 5,23 (с, 2H), 6,72 (с, 1H), 7,10-7,14 (м, 2H), 7,24- 7,31 (м, 3H), 7,39 (д, J=6,52 Гц, 1H), 7,45-7,49 (м, 2H), 7,55 (дд, J1=4,16 Гц, J2=8,68 Гц, 1H), 9,05 (уш.с, 1H).	496,48
25		1-(2-хлор-6-фторбензил)-3- метил-N-(3- (оксазол-2- ил)бензил)-2- оксо-1,2,3,4- тетрагидрохин азолин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,92 (с, 3H), 4,39 (с, 2H), 4,51 (д, J=5,8 Гц, 2H), 5,24 с, 2H), 7,11-7,13 (м, 1H), 7,24-7,30 (м, 3H), 7,37 (с, 1H), 7,42-7,51 (м, 4H), 7,86 (д, J=7,56 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 9,05 (т, J=5,6 Гц, 1H).	519,3
26		N-(2-(1H-1,2,4- триазол-1- ил)этил)-1-(2- хлор-6- фторбензил)-3-	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,92 (с, 3H), 3,60 (q, J=5,78 Гц, 2H), 4,33 (т, J=5,98 Гц, 2H), 4,37 (с, 2H), 5,21 (с, 2H), 7,13-7,16	443,4

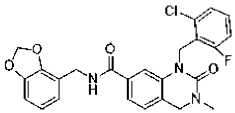
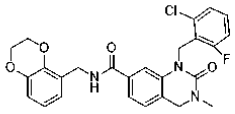
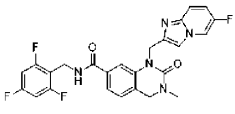
		метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохин азолин-7-карбоксамид	(м, 1H), 7,21 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,28-7,35 (м, 4H), 7,94 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,51 (т, $J=5,4$ Гц, 1H).	
27		1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-((5-гидроксибензофуран-2-ил)метил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохин азолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2,92 (с, 3H), 4,39 (с, 2H), 4,53 (с, 2H), 5,23 (с, 2H), 6,55 (с, 1H), 6,67 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 7,11-7,13 (м, 1H), 7,23-7,29 (м, 4H), 7,44-7,48 (м, 2H), 8,99 (с, 1H), 9,10 (с, 1H).	494,47
28		1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метил-N-(3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)бензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохин азолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2,92 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 4,39 (с, 2H), 4,47 (д, $J=5,88$ Гц, 2H), 5,24 (с, 2H), 6,62 (д, $J=2,16$ Гц, 1H), 7,08-7,13 (м, 1H), 7,19 (д, $J=7,52$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,27-7,35 (м, 3H), 7,45 (с, 1H), 7,48 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=7,76$ Гц, 1H), 7,71-7,73 (м, 2H), 8,98 (т, $J=5,68$ Гц, 1H).	518,49
29		1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метил-N-(3-(1-метил-1H-пиразол-5-	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2,92 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 4,38 (с, 2H), 4,50 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 5,23 (с, 2H), 6,35 (с, 1H), 7,05-7,12 (м, 1H),	518,49

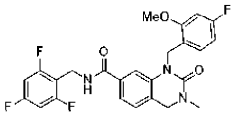
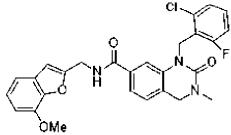
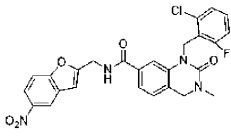
		ил)бензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохин азолин-7-карбоксамид	7,21-7,30 (м, 2H), 7,34 (д, $J=7,48$ Гц, 1H), 7,42-7,46 (м, 7H), 8,99 (уш.с, 1H).	
30		1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-(2-фторбензил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохин азолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2,93 (с, 3H), 4,39 (с, 2H), 4,47 (д, $J=5,64$ Гц, 2H), 5,24 (с, 2H), 7,10-7,20 (м, 3H), 7,24 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,27-7,33 (м, 4H), 7,43 (с, 1H), 7,48 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,92 (т, $J=5,48$ Гц, 1H).	356,39
31		1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метил-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохин азолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2,20 (с, 3H), 2,42 (т, $J=4,72$ Гц, 4H), 2,92 (с, 3H), 3,09 (т, $J=4,64$ Гц, 4H), 4,37 (д, $J=6,12$ Гц, 4H), 5,23 (с, 2H), 6,68 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=8,48$ Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 7,10-7,16 (м, 2H), 7,23 (д, $J=7,76$ Гц, 1H), 7,27-7,31 (м, 2H), 7,43-7,46 (м, 2H), 8,86 (т, $J=5,88$ Гц, 1H).	536,56
32		N-(бензофуран-5-илметил)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохин	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2,92 (с, 3H), 4,38 (с, 2H), 4,52 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 5,23 (с, 2H), 6,92 (с, 1H), 7,09-7,14 (м, 1H), 7,22-7,31 (м, 4H), 7,44 (с, 1H), 7,47 (д, $J=7,84$ Гц, 1H), 7,52-7,55 (м, 2H), 7,96-7,97 (м, 1H),	478,41

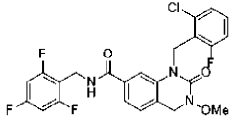
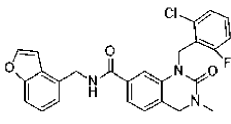
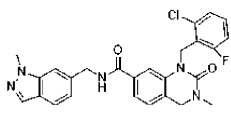
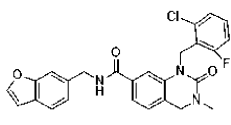
		азолин-7- карбоксамид	8,97 (т, $J=5,8$ Гц, 1H).	
33		3-метил-1-((5- метилизоксазо л-3-ил)метил)- 2-оксо-N- (2,4,6- трифторбензил)-1,2,3,4- тетрагидрохин азолин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2,33 (с, 3H), 2,92 (с, 3H), 4,41-4,46 (м, 4H), 5,05 (с, 2H), 6,04 (с, 1H), 7,14-7,22 (м, 3H), 7,34 (с, 1H), 7,43 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,83 (уш.с, 1H).	445,39
34		1-(2-хлор-6- фторбензил)-3- (1-метил-1Н- имидазол-4- ил)-2-оксо-N- (2,4,6- трифторбензил)-1,2,3,4- тетрагидрохин азолин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 3,62 (с, 3H), 4,44 (д, $J=4,92$ Гц, 2H), 4,97 (с, 2H), 5,27 (с, 2H), 7,13-7,22 (м, 4H), 7,27-7,33 (м, 2H), 7,38 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,44-7,46 (м, 2H), 7,50 (с, 1H), 8,80 (т, $J=4,96$ Гц, 1H).	558,53
35		1-((1,2,5- тиадиазол-3- ил)метил)-3- метил-2-оксо- N-(2,4,6- трифторбензил)-1,2,3,4- тетрагидрохин азолин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2,92 (с, 3H), 4,40 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 5,35 (с, 2H), 7,16 (т, $J=8,48$ Гц, 2H), 7,23 (д, $J=7,68$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=7,56$ Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,81 (уш.с, 1H).	448,33

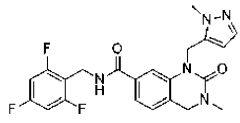
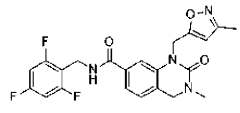
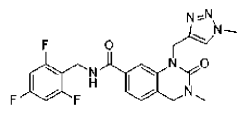
36		3-метил-1-((2-метилоксазол-4-ил)метил)-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,33 (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 4,43 (с, 4H), 4,91 (с, 2H), 7,14-7,20 (м, 3H), 7,41-7,43 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 8,81 (т, J=5,32 Гц, 1H).	445,35
37		3-метил-1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил)-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,90 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 4,42 (д, J=6,04 Гц, 4H), 4,88 (с, 2H), 6,79 (с, 1H), 7,15-7,19 (м, 3H), 7,37 (д, J=7,56 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 8,77 (уш.с, 1H).	444,38
38		3-метил-1-((5-метил-2-(м-толил)оксазол-4-ил)метил)-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,34 (с, 6H), 2,93 (с, 3H), 4,45 (с, 4H), 4,97 (с, 2H), 7,13 (т, J=8,28 Гц, 2H), 7,19 (д, J=6,96 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,34-7,36 (м, 2H), 7,42 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,65-7,69 (м, 3H).	534,8
39		1-(2-циано-6-фторбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,91 (с, 3H), 4,40-4,44 (м, 4H), 5,29 (с, 2H), 7,17 (т, J=8,68 Гц, 2H), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H),	483,42

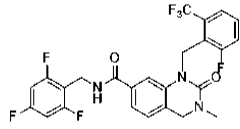
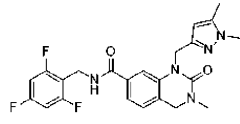
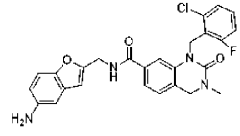
		-1,2,3,4-тетрагидрохин азолин-7-карбоксамид	7,42 (д, $J=7,88$ Гц, 1H), 7,48-7,51 (м, 1H), 7,56-7,58 (м, 1H), 7,60-7,63 (м, 1H), 8,79 (т, $J=4,92$ Гц, 1H).	
40		3-метил-1-((5-метил-2-(п-толил)оксазол-4-ил)метил)-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохин азолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2,33 (д, $J=6,56$ Гц, 6H), 2,92 (с, 3H), 4,44 (с, 4H), 4,96 (с, 2H), 7,14 (т, $J=8,48$ Гц, 2H), 7,19 (д, $J=7,92$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=7,72$ Гц, 2H), 7,42 (д, $J=7,56$ Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,73 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 8,82 (уш.с, 1H).	535,52
41		1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-(2-фтор-6-метоксибензил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохин азолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2,91 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 4,36 (с, 2H), 4,42 (с, 2H), 5,22 (с, 2H), 6,79 (т, $J=9,12$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J=8,28$ Гц, 1H), 7,11 (т, $J=9,24$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=7,72$ Гц, 1H), 7,28-7,31 (м, 3H), 7,37 (с, 1H), 7,40 (д, $J=7,68$ Гц, 1H), 8,36 (уш.с, 1H).	486,40
42		1-((2-(4-фторфенил)-5-метилоксазол-4-ил)метил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2,34 (с, 3H), 2,92 (с, 3H), 4,44 (с, 4H), 4,97 (с, 2H), 7,14 (т, $J=8,44$ Гц, 2H), 7,19 (д, $J=7,92$ Гц, 1H), 7,31 (т, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,42 (д, $J=7,12$ Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,86-7,89 (м, 2H),	539,50

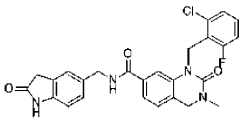
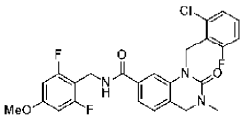
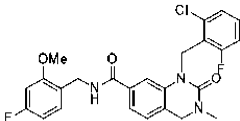
		тетрагидрохин азолин-7- карбоксамид	8,81 (уш.с, 1H).	
43		N- (бензо[d][1,3]д иоксол-4- илметил)-1-(2- хлор-6- фторбензил)-3- метил-2-оксо- 1,2,3,4- тетрагидрохин азолин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,92 (с, 3H), 4,39 (д, J=6,04 Гц, 4H), 5,23 (с, 2H), 6,00 (с, 2H), 6,73-6,82 (м, 3H), 7,10-7,15 (м, 1H), 7,23 (д, J=7,76 Гц, 1H), 7,27-7,32 (м, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,46 (д, J=7,84 Гц, 1H), 8,87 (т, J=5,64 Гц, 1H).	482,36
44		1-(2-хлор-6- фторбензил)- N-((2,3- дигидробензо[b][1,4]диоксин- 5-ил)метил)-3- метил-2-оксо- 1,2,3,4- тетрагидрохин азолин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,93 (с, 3H), 4,25 (дд, J1=4,6 Гц, J2=16,88 Гц, 4H), 4,38 (д, J=7,56 Гц, 4H), 5,24 (с, 2H), 6,58-6,70 (м, 1H), 6,73-6,75 (м, 2H), 7,10-7,15 (м, 1H), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,27-7,32 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,47 (д, J=7,76 Гц, 1H), 8,75 (т, J=5,44 Гц, 1H).	496,45
45		1-((6- фторимидазо[1 ,2-а]пиридин- 2-ил)метил)-3- метил-2-оксо- N-(2,4,6- трифторбензил)1,2,3,4- тетрагидрохин	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,93 (с, 3H), 4,38 (д, J=4,96 Гц, 2H), 4,48 (с, 2H), 5,15 (с, 2H), 7,13 (т, J=8,72 Гц, 2H), 7,21 (д, J=7,88 Гц, 1H), 7,25-7,30 (м, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,52-7,56 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 8,63-8,64 (м,	498,43

		азолин-7-карбоксамид	1H), 8,79 (т, $J=4,96$ Гц, 1H).	
46		1-(4-фтор-2-метоксибензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохин азолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2,93 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,37 (д, $J=4,92$ Гц, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,94 (с, 2H), 6,59-6,64 (м, 1H), 6,79 (т, $J=7,92$ Гц, 1H), 6,93-6,96 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,14 (т, $J=8,64$ Гц, 2H), 7,21 (д, $J=7,88$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=7,68$ Гц, 1H), 8,78 (т, $J=4,8$ Гц, 1H).	488,38
47		1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-((7-метоксибензофуран-2-ил)метил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохин азолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2,92 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 4,39 (с, 2H), 4,58 (д, $J=5,32$ Гц, 2H), 5,23 (с, 2H), 6,69 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 7,11-7,14 (м, 3H), 7,23-7,31 (м, 3H), 7,45 (с, 1H), 7,48 (д, $J=7,44$ Гц, 1H), 9,03 (уш.с, 1H).	508,40
48		1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метил-N-((5-нитробензофуран-2-ил)метил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохин азолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2,92 (с, 3H), 4,39 (с, 2H), 4,65 (д, $J=4,76$ Гц, 2H), 5,23 (с, 2H), 6,97 (с, 1H), 7,12 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,24-7,31 (м, 3H), 7,45 (с, 1H), 7,49 (д, $J=7,84$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=8,92$ Гц, 1H), 8,16-8,19 (м, 1H), 8,57 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,10	523,38

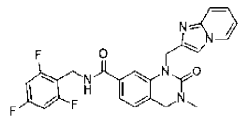
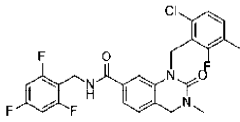
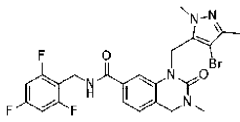
			(уш.с, 1H).	
49		1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метокси-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 3,67 (с, 3H), 4,42 (д, J=4,76 Гц, 2H), 4,56 (с, 2H), 5,25 (с, 2H), 7,12-7,21 (м, 3H), 7,27-7,35 (м, 3H), 7,40 (с, 1H), 7,45 (д, J=7,92 Гц, 1H), 8,78 (т, J=4,84 Гц, 1H).	508,2
50		N-(бензофуран-4-илметил)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,92 (с, 3H), 4,38 (с, 2H), 4,68 (д, J=4,84 Гц, 2H), 5,23 (с, 2H), 7,05 (с, 1H), 7,11-7,16 (м, 2H), 7,22-7,28 (м, 4H), 7,43-7,50 (м, 2H), 7,97 (с, 1H), 8,99 (уш.с, 1H).	478,2
51		1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метил-N-((1-метил-1H-индазол-6-ил)метил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,92 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 4,39 (с, 2H), 4,58 (д, J=5,8 Гц, 2H), 5,24 (с, 2H), 7,08-7,14 (м, 2H), 7,23-7,31 (м, 3H), 7,45 (с, 1H), 7,48-7,50 (м, 2H), 7,69 (д, J=8,32 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,99 (т, J=5,8 Гц, 1H).	492,45
52		N-(бензофуран-6-илметил)-1-(2-	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,92 (с, 3H), 4,39 (с, 2H), 4,54 (д, J=5,36 Гц, 2H),	478,2

		хлор-6-фторбензил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	5,24 (с, 2H), 6,92 (с, 1H), 7,12 (т, $J=8,52$ Гц, 1H), 7,19-7,31 (м, 4H), 7,44-7,48 (м, 3H), 7,59 (д, $J=7,96$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,99 (уш.с, 1H).	
53		3-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2,92 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 4,43 (д, $J=4,84$ Гц, 2H), 4,46 (с, 2H), 5,14 (с, 2H), 5,92 (с, 1H), 7,15-7,21 (м, 3H), 7,23 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,44 (д, $J=7,84$ Гц, 1H), 8,83 (уш.с, 1H).	444,2
54		3-метил-1-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2,15 (с, 3H), 2,92 (с, 3H), 4,43 (д, $J=4,40$ Гц, 2H), 4,47 (с, 2H), 5,17 (с, 2H), 6,09 (с, 1H), 7,17 (т, $J=9,04$ Гц, 2H), 7,23 (д, $J=7,76$ Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,47 (д, $J=7,28$ Гц, 1H), 8,86 (уш.с, 1H).	445,46
55		3-метил-1-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2,91 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 4,42 (д, $J=5,56$ Гц, 4H), 5,06 (с, 2H), 7,14-7,20 (м, 3H), 7,40 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,82 (т, $J=5,16$ Гц, 1H).	445,2

		тетрагидрохин азолин-7- карбоксамид		
56		1-(2-фтор-6- (трифторметил)бензил)-3- метил-2-оксо- N-(2,4,6- трифторбензил)-1,2,3,4- тетрагидрохин азолин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,90 (с, 3H), 4,38-4,41 (м, 4H), 5,27 (с, 2H), 7,17 (т, J=8,72 Гц, 2H), 7,22 (д, J=7,84 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,40-7,46 (м, 2H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,60 (д, J=7,72 Гц, 1H), 8,74 (т, J=4,92 Гц, 1H).	526,45
57		1-((1,5- диметил-1Н- пиразол-3- ил)метил)-3- метил-2-оксо- N-(2,4,6- трифторбензил)-1,2,3,4- тетрагидрохин азолин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,13 (с, 3H), 2,91 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 4,42 (с, 4H), 4,90 (с, 2H), 5,75 (с, 1H), 7,16-7,19 (м, 3H), 7,37 (д, J=7,92 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 8,78 (уш.с, 1H).	458,2
58		N-((5- аминобензофур ан-2- ил)метил)-1-(2- хлор-6- фторбензил)-3- метил-2-оксо- 1,2,3,4- тетрагидрохин азолин-7-	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,92 (с, 3H), 4,39 (с, 2H), 4,50 (д, J=5,36 Гц, 2H), 4,77 (с, 2H), 5,24 (с, 2H), 6,44 (с, 1H), 6,53 (дд, J1=1,72 8,76 Hz, J2=Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 7,11-7,16 (м, 2H), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,26-7,31 (м, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,47 (д,	493,4

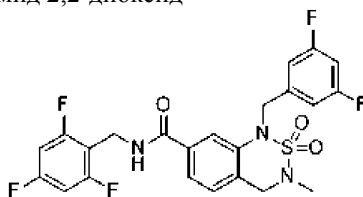
		карбоксамид	$J=7,68$ Гц, 1H), $8,96$ (т, $J=5,36$ Гц, 1H).	
59		1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метил-2-оксо-N-((2-оксоиндолин-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидрохин азолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2,92 (с, 3H), 3,44 (с, 2H), 4,35-4,38 (м, 4H), 5,23 (с, 2H), 6,74 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,08-7,15 (м, 3H), 7,22 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,28-7,31 (м, 2H), 7,43-7,46 (м, 2H), 8,88 (уш.с, 1H), 10,32 (с, 1H).	493,3
60		1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-(2,6-дифтор-4-метоксибензил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохин азолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 2,92 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 4,37 (м, 4H), 5,22 (с, 2H), 6,74 (д, $J=9,7$ Гц, 2H), 7,13 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,27-7,33 (м, 2H), 7,38-7,42 (м, 2H), 8,68 (т, $J=4,85$ Гц, 1H).	504,23
61		1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-(4-фтор-2-метоксибензил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохин азолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 2,93 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 4,36 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,40 (с, 2H), 5,25 (с, 2H), 6,71-6,71 (м, 1H), 6,89-6,92 (дд, $J_1=2,4$ Гц, $J_2=11,35$ Гц, 1H), 7,12-7,17 (м, 2H), 7,24 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,28-7,38 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,48 (д, $J=7,85$ Гц, 1H), 8,77 (т, $J=5,8$ Гц, 1H).	486,26

62		1-(2,6-дихлорбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,91 (с, 3H), 4,35 (с, 2H), 4,44 (д, J=4,95 Гц, 2H), 5,29 (с, 2H), 7,19-7,22 (м, 3H), 7,27 (т, J=7,95 Гц, 1H), 7,38-7,46 (м, 4H), 8,72 (т, J=5 Гц, 1H).	508,21
63		1-(2-фтор-3-метоксибензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,94 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,39 (д, J=4,95 Гц, 2H), 4,51 (уш.с, 2H), 5,12 (с, 2H), 6,52 (т, J=6,95 Гц, 1H), 6,99 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,04 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,15 (т, J=8,65 Гц, 3H), 7,24 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4H), 8,40 (уш.с, 1H).	488,26
64		1-((3-циклопропилизоксазол-5-ил)метил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 0,67-0,68 (м, 2H), 0,94-0,95 (м, 2H), 1,93-1,98 (м, 1H), 2,91 (с, 3H), 4,43-4,47 (м, 4H), 5,14 (с, 2H), 6,01 (с, 1H), 7,16 (т, J=8,6 Гц, 2H), 7,23 (д, J=7,96 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,46 (д, J=7,28 Гц, 1H), 8,85 (уш.с, 1H).	471,0

65		1-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-илметил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,94 (с, 3H), 4,38 (д, J=4,88 Гц, 2H), 4,48 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 6,82 (т, J=6,8 Гц, 1H), 7,10-7,22 (м, 4H), 7,39-7,47 (м, 3H), 7,61 (с, 1H), 8,42 (д, J=6,64 Гц, 1H), 8,78 (т, J=4,84 Гц, 1H).	480,43
66		1-(6-хлор-2-фтор-3-метилбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,13 (д, J=1,5 Гц, 3H), 2,92 (с, 3H), 4,37 (с, 2H), 4,43 (д, J=4,9 Гц, 2H), 5,21 (с, 2H), 7,15-7,21 (м, 5H), 6,37-6,40 (м, 2H), 8,78 (т, J=5,05 Гц, 1H).	506,16
67		1-((4-бром-1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)метил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 2,00 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 4,44 (д, J=5,0 Гц, 4H), 5,16 (с, 2H), 7,19-7,24 (м, 3H), 7,32 (с, 1H), 7,43 (д, J=8,38 Гц, 1H), 8,78 (т, J=5,0 Гц, 1H).	536,14

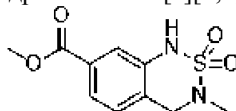
68		3- (бензилокси)- 1-(2-хлор-6- фторбензил)-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензил)-1,2,3,4- тетрагидрохин азолин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 4,42 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,90 (с, 2H), 5,28 (с, 2H), 7,19-7,52 (м, 13H), 8,78 (уш.с, 1H).	584,3
69		1-(2-хлор-6- фторбензил)-3- гидрокси-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензил)-1,2,3,4- тетрагидрохин азолин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 4,41 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 5,25 (с, 2H), 7,13-7,21 (м, 3H), 7,29 (д, J=5,08 Гц, 3H), 7,38-7,42 (м, 2H), 8,78 (с, 1H), 9,63 (с, 1H).	494,0

Пример 70: 1-(3,5-дифторбензил)-3-метил-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,4-дигидро-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-7-карбоксамид 2,2-диоксид



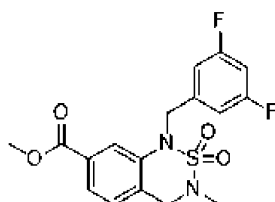
Пример 70 получали в соответствии со способами, описанными в Общих методиках 1-3 и способами, описанными ниже.

Получение 5: метил-3-метил-3,4-дигидро-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-7-карбоксилат 2,2-диоксид



К перемешиваемому раствору метил-3-амино-4-((метиламино)метил)бензоата (Получение 1) (0,6 г, 3,09 ммоль) в пиридине (20 мл) при 0-5°C добавляли сульфамид (0,89 г, 9,28 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и затем кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. После завершения реакции смесь гасили 2 Н НСl и экстрагировали EtOAc. Собранный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью Combi-flash с использованием 30% EtOAc/гексан в качестве элюента с получением указанного соединения (0,22 г, выход 28% и степень чистоты >95%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z: 257,6 [M+H].

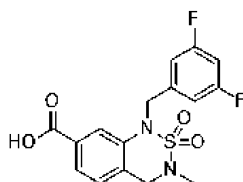
Получение 6: метил-1-(3,5-дифторбензил)-3-метил-3,4-дигидро-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-7-карбоксилат 2,2-диоксид



К перемешиваемому раствору метил-3-метил-3,4-дигидро-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-7-карбокси-

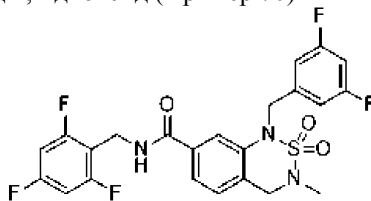
лат 2,2-диоксида (Получение 5) (0,17 г, 0,66 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0-5°C добавляли трет-бутоксид калия (0,081 г, 0,73 ммоль) и все перемешивали при той же температуре в течение еще 10-15 мин. Затем добавляли 3,5-дифторбензилбромид (0,137 г, 0,66 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и после завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Собранный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью Combi-flash с использованием 15% EtOAc/гексан в качестве элюента с получением указанного соединения (0,22 г, выход 86.7% и степень чистоты >85%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 383 [M+H].

Получение 7: 1-(3,5-дифторбензил)-3-метил-3,4-дигидро-1Н-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-7-карбоновая кислота 2,2-диоксид



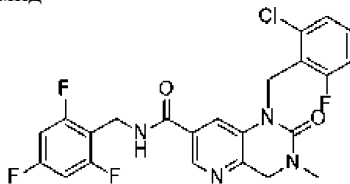
К перемешиваемому раствору метил-1-(3,5-дифторбензил)-3-метил-3,4-дигидро-1Н-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-7-карбоксилат 2,2-диоксида (Получение 6) (0,22 г, 0,68 ммоль) в смеси растворителей ТГФ:MeOH:H₂O (4,5 мл, 1:1:1) при комнатной температуре добавляли LiOH·H₂O (0,114 г, 2,71 ммоль) и реакционную смесь дополнительно перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции растворители упаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в воде и подкисляли 1 Н HCl до pH ~ 3-5. Полученный водный раствор экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (0,18 г, выход 85% и степень чистоты >97%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 367 [M+H].

Получение 8: 1-(3,5-дифторбензил)-3-метил-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,4-дигидро-1Н-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-7-карбоксамид 2,2-диоксид (Пример 70)



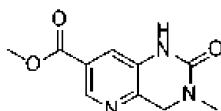
К перемешиваемому раствору 2,2-диоксида 1-(3,5-дифторбензил)-3-метил-3,4-дигидро-1Н-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-7-карбоновой кислоты (Получение 7) (0,06 г, 0,16 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0-5°C добавляли ТЭА (0,045 мл, 0,33 ммоль) и затем добавляли HBTU (0,074 г, 0,20 ммоль) и смесь оставляли перемешиваться при той же температуре в течение 5 мин. Затем добавляли 2,4,6-трифторбензиламин (0,028 г, 0,18 ммоль), реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью Combi-flash с использованием 30% EtOAc/гексан в качестве элюента с получением указанного соединения (0,015 г, выход 18% и степень чистоты 96,8%) в виде сероватого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 512 [M+H]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 2,75 (с, 3H), 4,41 (с, 2H), 4,78 (с, 2H), 5,12 (с, 2H), 7,10-7,20 (м, 6H), 7,31 (д, J=5,52 Гц, 1H), 7,50 (д, J=5,84 Гц, 1H), 8,88 (с, 1H).

Пример 71: 1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид

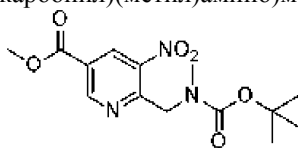


Пример 71 получали в соответствии со способами, описанными в Общих методиках 1-3 и 6-7 и способами, описанными ниже.

Получение 9: метил-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-d]пиримидин-7-карбоксилат

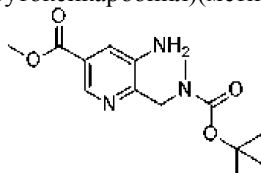


Стадия 1: метил-6-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-нитроникотинат



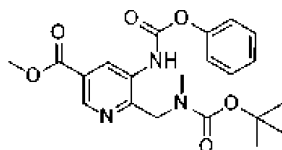
К перемешиваемому раствору метил-6-формил-5-никотината (0,9 г, 4,28 ммоль) в MeOH (30 мл) при комнатной температуре добавляли гидроклорид метиламина (0,32 г, 4,71 ммоль) и затем триацетоксидборгидрид натрия (1,82 г, 8,57 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 мин. Затем в реакционную смесь добавляли насыщенный раствор NH_4Cl для гашения избытка триацетоксидборгидрида натрия. Затем в смесь добавляли ВОС ангидрид (1,4 г, 6,42 ммоль) и все перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Завершение реакции подтверждали с помощью ТСХ и ЖХ-МС, после которого смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением указанного соединения (0,52 г, выход 37% и степень чистоты >60%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 326 $[\text{M}+\text{H}]$.

Стадия 2: метил-5-амино-6-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)никотинат



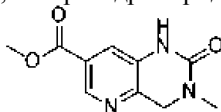
К перемешиваемому раствору метил-6-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-нитроникотината (Стадия 1) (0,52 г, 1,60 ммоль) в метаноле (20 мл) при комнатной температуре добавляли 10% Pd/C (0,15 г, 50% мас./мас. в воде) в атмосфере газообразного N_2 и все дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч под давлением шарика с газообразным H_2 . После завершения реакции (что контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС) реакционную смесь фильтровали через слой целита и осторожно промывали метанолом в атмосфере газообразного N_2 . Собранный фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (0,6 г, степень чистоты >83%) в виде неочищенного продукта, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z : 296 $[\text{M}+\text{H}]$.

Стадия 3: метил-6-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-((феноксикарбонил)амино)никотинат



К перемешиваемому раствору метил-5-амино-6-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)никотината (Стадия 2) (0,6 г, 2,03 ммоль) в ТГФ (20 мл) при комнатной температуре добавляли фенил хлорформат (0,48 г, 3,05 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (0,95 г, степень чистоты >67%) в виде неочищенного продукта, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z : 416 $[\text{M}+\text{H}]$.

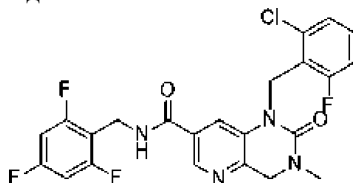
Стадия 4: метил-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-d]пиримидин-7-карбоксилат



К перемешиваемому раствору метил-6-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-((феноксикарбонил)амино)никотината (Стадия 3) (0,95 г, 2,29 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0-5°C добавляли ТФА (2,8 мл) и реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После полного израсходования исходных материалов растворители упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который растворяли в ДМФА и нейтрализовали ТЭА. Полученную нейтрализованную реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои

промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением указанного соединения (0,165 г, выход 33% и степень чистоты >99%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 222,63 [M+H].

Пример 71: 1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид

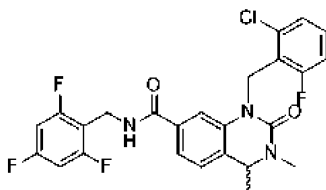


1-(2-Хлор-6-фторбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид (Пример 71) получали из метил 3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-d]пиримидин-7-карбоксилата (Получение 9) в соответствии со способами, описанными в Получениях 2, 3 и 4 и в Общих методиках 1-3. Степень чистоты 97,56%; ЖХ-МС m/z : 493,41 [M+H]. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 2,95 (с, 3H), 4,46 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 5,21 (с, 2H), 7,15-7,22 (м, 3H), 7,32 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 9,00 (уш.с, 1H).

Примеры 72 и 73 были получены способом, аналогичным описанному в Примере 71, исходя из соответствующего замещенного пиридина и используя соответствующие бензилгалогениды и амины, как описано в Общих методиках 1-3 и 6-7

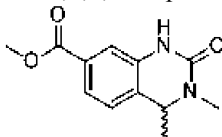
При мер	Формула	IUPAC Название	^1H -ЯМР	ЖХ-МС [M+H]
72		1-(3,5-дифторбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид	(500 МГц, DMSO-d_6): δ 2,99 (с, 3H), 4,43 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 6,99 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 7,12-7,17 (м, 3H), 7,37 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 9,04 (с, 1H).	477,39
73		N-(бензофуран-2-илметил)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид	(500 МГц, DMSO-d_6): δ 2,96 (с, 3H), 4,55 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 5,22 (с, 2H), 6,77 (с, 1H), 7,06 (м, 1H), 7,15-7,31 (м, 4H), 7,53-7,59 (м, 2H), 7,75 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 9,26 (с, 1H).	479,44

Пример 74: 1-(2-хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолазин-7-карбоксамид

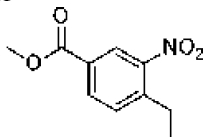


Пример 74 получали в соответствии со способами, описанными в Общих методиках 1-3 и 4-7 и способами, описанными ниже.

Получение 10: метил-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксилат

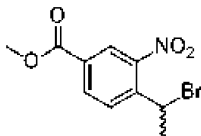


Стадия 1: метил-4-этил-3-нитробензоат



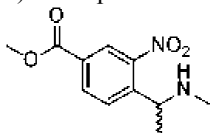
К перемешиваемому раствору коммерчески доступной 4-этил-3-нитробензойной кислоты (2,0 г, 10,25 ммоль) в MeOH (30 мл) при 0-5°C добавляли тионилхлорид (1,12 мл, 15,37 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в атмосфере газообразного N₂ в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали и добавляли раствор NaHCO₃ (50 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (1,8 г, выход 84,0%) в виде бледно-желтой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,29 (т, J=7,44 Гц, 3H), 2,95 (q, J=7,44 Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 7,45 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,15 (д, J=7,92 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H).

Стадия 2: метил 4-(1-бромэтил)-3-нитробензоат



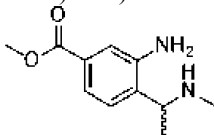
К перемешиваемому раствору метилового эфира 4-этил-3-нитробензойной кислоты (Стадия 1) (2,5 г, 11,96 ммоль) в трифтортолуоле (50 мл) добавляли NBS (3,194 г, 17,94 ммоль) и пероксид бензоила (0,435 г, 1,79 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и после завершения реакции смесь гасили насыщенным раствором Na₂S₂O₃ (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой и затем соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали колоночной хроматографией с использованием 5-6% EtOAc/гексан в качестве элюента с получением указанного соединения (2,0 г, выход 58,0%) в виде коричневой смолянистой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 2,05 (д, J=6,6 Гц, 3H), 3,91 (с, 3H), 5,82 (q, J=6,6 Гц, 1H), 8,12 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,26 (д, J=7,96 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H).

Стадия 3: метил-4-(1-(метиламино)этил)-3-нитробензоат



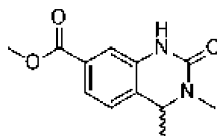
К перемешиваемому раствору метилового эфира 4-(1-бромэтил)-3-нитробензойной кислоты (Стадия 2) (2,5 г, 8,68 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли метиламин (15 мл, 2 М раствор в ТГФ) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и после завершения реакции смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой и затем соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (2,0 г, выход 96,7%) в виде коричневой смолянистой жидкости. ЖХ-МС m/z: 239,3 [M+H].

Стадия 4: метил-3-амино-4-(1-(метиламино)этил)бензоат



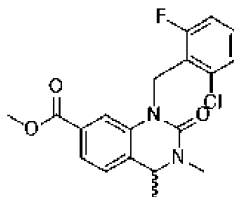
Перемешиваемый раствор метилового эфира 4-(1-(метиламино)этил)-3-нитробензойной кислоты (Стадия 3) (2,0 г, 8,40 ммоль) в EtOAc (30 мл) продували газообразным азотом в течение 10 мин и затем добавляли 10% Pd/C (1,0 г, 50% мас./мас. в воде). Смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 16 ч под давлением шарика с газообразным H₂. После завершения реакции смесь фильтровали через слой целита и промывали 5% MeOH/ДХМ. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (1,5 г, выход 85,7%) в виде бледно-желтой смолы. ЖХ-МС m/z: 209,3 [M+H].

Стадия 5: метил-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксилат



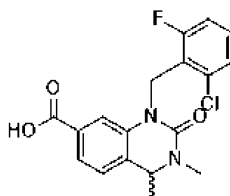
К перемешиваемому раствору 3-амино-4-(1-метиламиноэтил)-бензойной кислоты (Стадия 4) (2,0 г, 9,62 ммоль) в ТГФ (30,0 мл) при 0-5°C добавляли трифосген (1,712 мг, 5,77 ммоль) и все перемешивали в течение 10 мин. Добавляли ТЭА (2,67 мл, 19,23 ммоль) и реакционную смесь дополнительно оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением раствора NaHCO_3 и разбавляли EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Органический слой отделяли и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью Combi-flash с использованием 70% EtOAc/гексан в качестве элюента с получением указанного соединения (0,5 г, выход 22,2%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 235,3 [M+H].

Получение 11: метил-1-(2-хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксилат



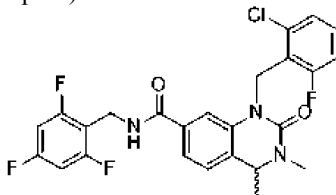
К перемешиваемому раствору метилового эфира 3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоновой кислоты (Получение 10) (0,38 г, 1,62 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0-5°C добавляли NaH (72 мг, 1,79 ммоль, 60% суспензия в минеральном масле) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли 2-бромметил-1-хлор-3-фторбензол (0,28 мл, 1,95 ммоль) и реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и затем соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали с помощью Combi-flash с использованием 15% EtOAc/гексан в качестве элюента с получением указанного соединения (0,45 г, выход 73,5%) в виде сероватого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 376,9 [M+H].

Получение 12: 1-(2-Хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоновая кислота



К перемешиваемому раствору метилового эфира 1-(2-хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоновой кислоты (Получение 11) (0,4 г, 1,06 ммоль) в ТГФ: H_2O (6 мл, 1:1) добавляли $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (49,15 мг, 1,17 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции смесь подкисляли 1 Н раствором HCl и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой и затем соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (0,25 г, выход 64,8%) в виде сероватого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 362,9 [M+H].

Получение 13: 1-(2-хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид (Пример 74)



К перемешиваемому раствору 1-(2-хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоновой кислоты (Получение 12) (0,25 г, 0,69 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0-5°C добавляли ТЭА (0,192 мл, 1,38 ммоль) и НАТУ (0,394 г, 1,04 ммоль) и все перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли 2,4,6-трифторбензиламин (0,101 мл, 0,83 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-

МС и после завершения реакции смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали 1 Н НСl (10 мл), насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (10 мл) и в конце водой. Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (0,15 г, выход 42,9% и степень чистоты 99,57%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z: 506,1 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆): δ 1,22 (д, J=6,08 Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,41-4,53 (м, 3H), 4,90 (д, J=15,6 Гц, 1H), 5,54 (д, J=16,08 Гц, 1H), 7,14-7,19 (м, 4H), 7,24-7,32 (м 2H), 7,39 (д, J=7,64 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 8,75 (уш.с, 1H).

Хиральное разделение примера 74.

Рацемическую смесь 1-(2-хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид (Пример 74) (0,15 г) подвергали хиральному разделению с получением двух энантиомеров.

Энантиомер 1, Пример 75 (26,2 мг, степень чистоты 99,72%, оптическая чистота 100% ee).

Энантиомер 2, Пример 76 (24,7 мг, степень чистоты 99,36%, оптическая чистота 97,86% ee).

Методы хирального разделения.

Хиральное разделение проводили с использованием ВЭЖХ (Agilent 1200 Series) при следующих условиях.

Колонка Chiralpak ID (21×250 мм, 5 мкм).

Подвижная фаза Гексан/Этанол: 70/30.

Скорость потока 21,0 мл/мин.

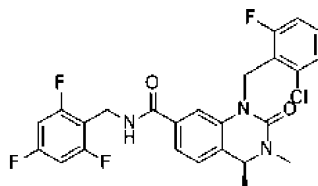
Время инъекции 30 мин.

Длина волны 220 нм.

Растворимость метанола.

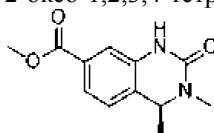
Оба энантиомера были впоследствии синтезированы по отдельности из хиральных исходных материалов для подтверждения абсолютной конфигурации каждого энантиомера, как описано ниже.

Пример 76: (S)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид

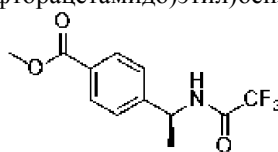


Пример 76 получали в соответствии со способами, описанными в Общих методиках 1-3 и 8-12 и способами, описанными ниже.

Получение 14: (S)-метил-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксилат

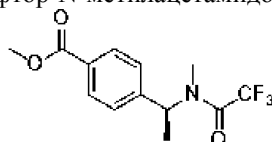


Стадия 1: (S)-метил-4-(1-(2,2,2-трифторацетиламино)этил)бензоат



К перемешиваемому раствору коммерчески доступного (S)-метил 4-(1-аминоэтил)бензоата (50,0 г, 0,28 моль) в толуоле (500 мл) при 10-15°C по каплям добавляли трифторуксусный ангидрид (79 мл, 0,56 моль) в течение 20-30 мин и полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Ход реакции контролировали с помощью УЭЖХ-МС. Реакционную смесь выливали на колотый лед (1000 г) и экстрагировали EtOAc (2×1000 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (1000 мл), насыщенным соевым раствором (1000 мл) и затем сушили над безводным Na₂SO₄. Отфильтрованные органические слои упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (75,0 г, выход 96,5% и степень чистоты 99,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z: 274,01 [M-H].

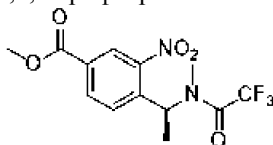
Стадия 2: (S)-метил-4-(1-(2,2,2-трифтор-N-метилацетиламино)этил)бензоат



К перемешиваемому раствору гидрида натрия (13,0 г, 0,327 моль, 60% суспензия в масле) в ДМФА

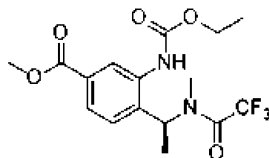
(450 мл) при 10-15°C по каплям с использованием капельной воронки в течение 20-30 мин добавляли смесь (S)-метил-4-(1-(2,2,2-трифторацетидамино)этил)бензоата (Стадия 1) (75,0 г, 0,27 моль) и метилиодида (34,1 мл, 0,54 моль) в ДМФА (300 мл) и полученную смесь затем перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Завершение реакции подтверждали с помощью УЭЖХ-МС. Реакционную смесь выливали в смесь воды и льда (3500 мл) и экстрагировали EtOAc (3×1000 мл). Органический слой промывали 1 Н HCl (500 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (500 мл) и насыщенным соевым раствором (1000 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения при вымораживании в течение ночи (76,0 г, выход 96,4% и степень чистоты 99,3%) в виде сероватого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,58 (д, J=7,05 Гц, 3H), 1,67 (д, J=6,75 Гц, 1H), 2,84 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 5,71-5,75 (q, J=6,95 Гц, 1H), 7,45-7,49 (м, 2H), 7,97-8,01 (м, 2H).

Стадия 3: (S)-Метил-3-нитро-4-(1-(2,2,2-трифтор-N-метилацетидамино)этил)бензоат



В круглодонную колбу на 2 л, снабженную защитной трубкой и термокарманом, добавляли концентрированную серную кислоту (570 мл) и охлаждали до 0-5°C внешней ледяной баней с солью. По каплям с использованием капельной воронки добавляли дымящую азотную кислоту (190 мл), поддерживая внутреннюю температуру между 0-10°C в течение 20 мин. Затем порциями добавляли (S)-метил 4-(1-(2,2,2-трифтор-N-метилацетидамино)этил)бензоат (Стадия 2) (76,0 г, 0,26 моль), поддерживая внутреннюю температуру между 0-5°C в течение 30 мин. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Завершение реакции подтверждали с помощью УЭЖХ-МС. Реакционную смесь выливали в смесь воды и льда (3500 мл) и экстрагировали EtOAc (3×1000 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (6×1500 мл) и затем насыщенным соевым раствором (2×1000 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (85,85 г, выход 97,7% и степень чистоты 99,3%) в виде густого коричневого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,62 (д, J=6,95 Гц, 3H), 2,92 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 5,76-5,80 (q, J=6,8 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,26 (д, J=8,15 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H).

Стадия 4: (S)-метил-3-((этоксикарбонил)амино)-4-(1-(2,2,2-трифтор-N-метилацетидамино)этил)бензоат



Вариант А.

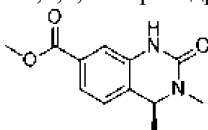
К перемешиваемому раствору (S)-метил-3-нитро-4-(1-(2,2,2-трифтор-N-метилацетидамино)этил)бензоата (Стадия 3) (20,0 г, 59,8 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл, дегазированный азотом) добавляли 10% Pd-C (4,0 г, 50% мас./мас. в воде) в инертной атмосфере и полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи под давлением шарика с газообразным H₂. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и УЭЖХ-МС, которая показала неполную конверсию исходного материала. Затем реакцию смесь фильтровали, тщательно промывали 1,4-диоксаном, разделяли на три равные части и снова добавляли 10% Pd-C (3×2,0 г, 50% мас./мас. в воде) в каждую часть, по отдельности перемешивали в атмосфере шарика с газообразным H₂ при комнатной температуре в течение 8 ч. УЭЖХ-МС показала завершение реакции во всех трех реакционных сосудах. Затем шарик с газообразным водородом удаляли из каждого сосуда и добавляли твердый K₂CO₃ (3×13,77 г, 99,78 ммоль) в каждый сосуд с последующим добавлением по каплям этилхлорформиата (3×7,6 мл, 79,85 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакцию смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. УЭЖХ-МС показала завершение реакции, все три загрузки фильтровали через слой целита в одну колбу и данный слой промывали ДХМ. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растворяли в EtOAc (500 мл), промывали водой (2×250 мл) и затем соевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (25,0 г) в виде густого масла, который очищали растиранием в н-гексане (2×75 мл) и сушили с получением указанного соединения (18,11 г, выход 80%, степень чистоты >96%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z: 375,20 [M-H].

Вариант В.

К перемешиваемому раствору (S)-метил-3-нитро-4-(1-(2,2,2-трифтор-N-метилацетидамино)этил)бензоата (Стадия 3) (84,0 г, 251,47 ммоль) в ТГФ (1680 мл) при 10-15°C добавляли раствор K₂CO₃ (208,0 г, 1,508 ммоль) в воде (740 мл) и затем порциями добавляли дитионит натрия (350,0 г, 2011,9 ммоль), TBASH (42,62 г, 125,7 ммоль) и воду (100 мл); через 10 мин наблюдали экзотермическую реакцию и

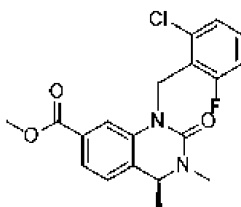
внутренняя температура достигла $\sim 30^{\circ}\text{C}$. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре ($20\text{--}25^{\circ}\text{C}$) в течение 3 ч. Ход реакции контролировали с помощью УЭЖХ-МС и после завершения реакции реакционную смесь оставляли оседать для разделения органического и водного слоев. Водный слой затем экстрагировали ТГФ (1000 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и затем к данным отфильтрованным органическим слоям добавляли пиридин (202 мл). Смесь затем упаривали при $\sim 40^{\circ}\text{C}$ при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растворяли в ДХМ (1680 мл) и добавляли вторую порцию пиридина (202 мл) с последующим добавлением по каплям этил хлорформиата (119,7 мл, 1257 ммоль) при $10\text{--}15^{\circ}\text{C}$. Полученную реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. УЭЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли водой (1500 мл) и слои разделяли. Водный слой промывали ДХМ (1000 мл) и объединенные органические слои промывали 0,5 Н HCl (2×2000 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (1000 мл) и в конце соевым раствором (1000 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (150,0 г) в виде желтоватого густого масла. Масло очищали с помощью гексана (3×200 мл) с получением указанного соединения (90,0 г, выход 94%, степень чистоты $>63\%$) в виде бледно-желтого липкого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 377,18 $[\text{M}+\text{H}]$.

Стадия 5: (S)-метил-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксилат



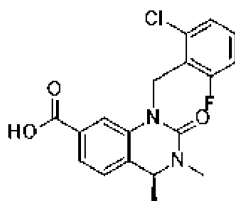
К перемешиваемому раствору (S)-метил-3-((этоксикарбонил)амино)-4-(1-(2,2,2-трифтор-N-метилацетида)этил)бензоата (Стадия 4) (55,0 г, 146,0 ммоль) в метаноле (550 мл) при комнатной температуре добавляли K_2CO_3 (40,0 г, 292,0 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Ход реакции контролировали с помощью УЭЖХ-МС и после завершения реакции реакционную массу охлаждали до $5\text{--}10^{\circ}\text{C}$ и нейтрализовывали 2 Н HCl (300 мл) для поддержания $\text{pH} \sim 3\text{--}4$. Растворители упаривали при пониженном давлении при 45°C с получением неочищенного продукта, который растворяли в EtOAc (1000 мл), последовательно промывали насыщенным соевым раствором (500 мл), 2 Н HCl (500 мл), раствором NaHCO_3 (500 мл) и в конце снова соевым раствором (500 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения (29,1 г) в виде коричневатого твердого вещества, которое очищали растиранием в гексане (3×200 мл) с получением указанного соединения (28,9 г, выход 84%, степень чистоты $>97\%$) в виде от сероватого до бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 235,07 $[\text{M}+\text{H}]$.

Получение 15: (S)-метил-1-(2-хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксилат



К перемешиваемому раствору (S)-метил-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксилата (Получение 14) (28,7 г, 122,64 ммоль) в ДМФА (200 мл) добавляли NaNH (5,4 г, 134,9 ммоль, 60% суспензия в масле), затем порциями при $15\text{--}20^{\circ}\text{C}$ добавляли 2-хлор-6-фторбензилбромид (18,5 мл, 134,9 ммоль) и все дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. УЭЖХ-МС показала завершение реакции, затем реакционную смесь гасили смесью воды и колотого льда и перемешивали в течение 1 ч. Осажденное твердое вещество фильтровали и промывали водой (500 мл) и гексаном (3×400 мл) с получением влажного продукта (90,0 г), который сушили в вакуумной печи при 60°C в течение ночи с получением указанного соединения (40,0 г, выход 86,7% и степень чистоты $>97,8\%$) в виде от сероватого до бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 377,11 $[\text{M}+\text{H}]$.

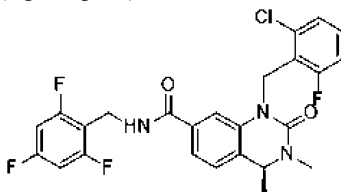
Получение 16: (S)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоновая кислота



К перемешиваемому раствору (S)-метил-1-(2-хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетра-

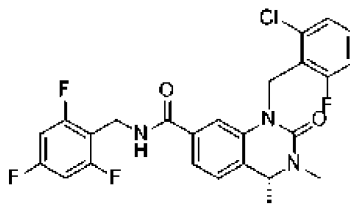
гидрохиназолин-7-карбоксилата (Получение 15) (40,0 г, 406,38 ммоль) в смеси растворителей ТГФ:МеОН:Н₂O (800 мл, 2:1:1) добавляли LiOH·Н₂O (35,7 г, 851 ммоль) и поддерживали комнатную температуру в течение 3-4 ч. Ход реакции контролировали с помощью УЭЖХ-МС и после завершения реакции растворители упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который разбавляли водой (3500 мл) и промывали EtOAc (2×500 мл). Водный слой подкисляли 6 Н HCl для поддержания pH ~ 2-3. Полученный твердый осадок фильтровали и промывали водой (500 мл) и затем гексаном (1000 мл). Полученное твердое вещество сушили в вакуумной печи при 60°C в течение ночи с получением указанного соединения (35,2 г, выход 91% и степень чистоты 99,9%) в виде сероватого твердого вещества. ЖХ-МС m/z: 363,07 [M+H].

Получение 17: (S)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид (Пример 76)



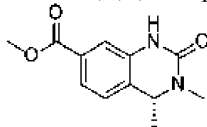
К перемешиваемому раствору (S)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоновой кислоты (Получение 16) (35,2 г, 97,23 ммоль) в ДХМ (1400 мл) при 10-15°C добавляли HBTU (44,2 г, 116,6 ммоль) и затем ТЭА (35 мл, 243,0 ммоль) и перемешивание продолжали в течение около 5-10 мин. Добавляли 2,4,6-трифторбензиламин (15,6 мл, 106,9 ммоль) и реакцию поддерживали при комнатной температуре в течение 1 ч. Ход реакции контролировали с помощью УЭЖХ-МС и после завершения реакции смесь разбавляли водой (1000 мл) и органический слой отделяли, промывали 2 Н HCl (2×500 мл), раствором NaHCO₃ (4×2000 мл) и в конце соевым раствором (500 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (48,0 г) в виде сероватого твердого вещества, который очищали перекристаллизацией путем растворения в ацетоне (960 мл) при 40-45°C для получения прозрачного желтоватого раствора и затем добавляли активированный уголь (2,4 г) и все перемешивали при 45°C в течение 30 мин. Полученную смесь фильтровали через воронку G-2 с целитом. Слой целита промывали ацетоном (240 мл) с получением прозрачного бледно-желтоватого фильтрата, к которому добавляли н-гексан (3600 мл) с получением белой суспензии, которую перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Суспензионную массу фильтровали через воронку Бюхнера и промывали гексаном (500 мл) с получением влажного продукта в виде твердого вещества (41,0 г), который сушили в вакуумной печи при 70°C в течение ночи с получением указанного соединения (42,5 г, выход 88,5%, степень чистоты 99,9% и оптическая чистота 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z: 506,20 [M+H]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,23 (д, J=6,55 Гц, 3H), 2,94 (с, 3H), 4,38-4,42 (дд, J1=4,85 Гц, J2=14,4 Гц, 1H), 4,46-4,50 (дд, J1=5,35 Гц, J2=14,55 Гц, 1H), 4,51-4,55 (q, J=6,4 Гц, 1H), 4,91 (д, J=15,75 Гц, 1H), 5,55 (д, J=15,8 Гц, 1H), 7,13-7,19 (м, 1H), 7,21 (т, J=7,9 Гц, 3H), 7,28-7,35 (м, 2H), 7,41 (д, J=7,85 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 8,78 (т, J=5,0 Гц, 1H); Удельное вращение [α]_D: [-24,27°] при 25°C.

Пример 75: (R)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид

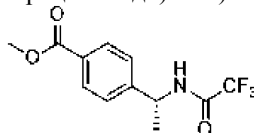


Пример 75 получали в соответствии со способами, описанными в Примере 76 и способами, описанными ниже.

Получение 18: (R)-метил-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксилат

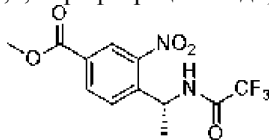


Стадия 1: (R)-метил-4-(1-(2,2,2-трифторацетида)этил)бензоат



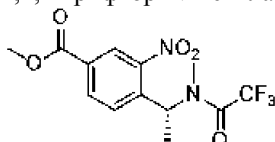
К перемешиваемому раствору коммерчески доступного (R)-метил-4-(1-аминоэтил)бензоата (1,0 г, 5,58 ммоль) в CHCl_3 (10 мл) при 10-15°C по каплям добавляли трифторуксусный ангидрид (2,35 г, 11,17 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 40 мин. Ход реакции контролировали с помощью УЭЖХ-МС. Реакционную смесь выливали на колотый лед с водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , соевым раствором и затем сушили над безводным Na_2SO_4 . Отфильтрованные органические слои упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (1,4 г, выход 91% и степень чистоты >98%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 274,05 $[\text{M}+\text{H}]$.

Стадия 2: (R)-метил-3-нитро-4-(1-(2,2,2-трифторацетиламино)этил)бензоат



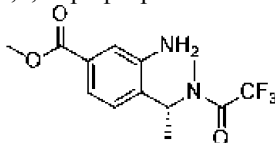
Концентрированную серную кислоту (10 мл) охлаждали до 0-5°C и затем по каплям с использованием капельной воронки добавляли дымящую азотную кислоту (5 мл), поддерживая внутреннюю температуру между 0-10°C в течение 20 мин. Затем порциями добавляли (R)-метил 4-(1-(2,2,2-трифторацетиламино)этил)бензоат (Стадия 1) (1,4 г, 5,09 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру между 0-5°C в течение 30 мин. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Завершение реакции подтверждали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. Реакционную смесь выливали в смесь воды и льда и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и затем насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (1,5 г, выход 92% и степень чистоты >98%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 319,05 $[\text{M}+\text{H}]$.

Стадия 3: (R)-Метил-3-нитро-4-(1-(2,2,2-трифтор-N-метилацетиламино)этил)бензоат



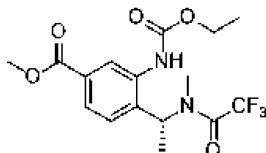
К перемешиваемому раствору (R)-метил-3-нитро-4-(1-(2,2,2-трифторацетиламино)этил)бензоата (Стадия 2) (1,4 г, 4,38 ммоль) в ДМФА (15 мл) при 0-5°C порциями добавляли NaH (0,217 г, 60% суспензия в масле). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Завершение реакции подтверждали с помощью УЭЖХ-МС и после завершения реакции смесь выливали в смесь воды и льда и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали 1 Н соляной кислотой, насыщенным раствором NaHCO_3 и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (0,9 г, выход 55% и степень чистоты >96%) в виде неочищенного продукта, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z : 335,12 $[\text{M}+\text{H}]$.

Стадия 4: (R)-метил-3-амино-4-(1-(2,2,2-трифтор-N-метилацетиламино)этил)бензоат



К перемешиваемому раствору (R)-метил-3-амино-4-(1-(2,2,2-трифтор-N-метилацетиламино)этил)бензоата (Стадия 3) (0,9 г, 2,70 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли 10% Pd/C (0,1 г, 50% мас./мас. в воде) в инертной атмосфере. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи под давлением шарика с газом H_2 . Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита в атмосфере N_2 . Фильтрат сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью Combi-flash с использованием 30% EtOAc/гексан в качестве элюента с получением указанного соединения (0,8 г, выход 97,5% и степень чистоты >71%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 305,09 $[\text{M}+\text{H}]$.

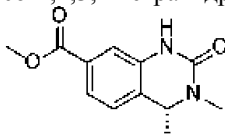
Стадия 5: (R)-метил-3-((этоксикарбонил)амино)-4-(1-(2,2,2-трифтор-N-метилацетиламино)этил)бензоат



К перемешиваемому раствору (R)-метил-3-амино-4-(1-(2,2,2-трифтор-N-метилацетиламино)этил)бен-

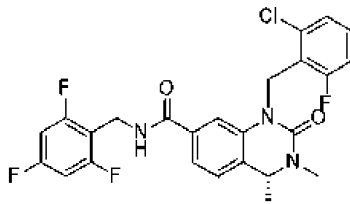
зоата (Стадия 4) (0,6 г, 1,97 ммоль) в ДХЭ (10 мл) при комнатной температуре добавляли сухой пиридин (0,807 г, 10,22 ммоль) в инертной атмосфере. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли этил хлорформиат (0,255 г, 2,37 ммоль) и все дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции смесь разбавляли водой и слои разделяли. Водный слой промывали ДХМ и объединенные органические слои промывали 0,5 Н НСl, насыщенным раствором NaHCO_3 и в конце соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением указанного соединения (0,4 г, выход 54% и степень чистоты >94%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 377,24 [M+H].

Стадия 6: (R)-метил-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксилат



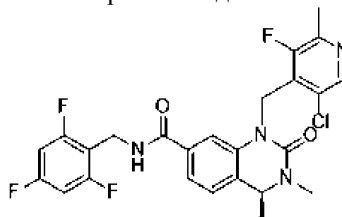
К перемешиваемому раствору (R)-метил-3-((этоксикарбонил)амино)-4-(1-(2,2,2-трифтор-N-метилацетида)этил)бензоата (Стадия 5) (0,17 г, 0,45 ммоль) в смеси растворителей MeOH/вода (6 мл, 2:1) при комнатной температуре добавляли K_2CO_3 (0,125 г, 0,90 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали 1 Н НСl и затем соевым раствором. Органический слой затем сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (0,07 г, выход 66,6% и степень чистоты >97%) в виде белого твердого вещества.

Пример 75: (R)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид



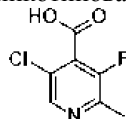
Пример 75 получали из (R)-метил-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксилата (Получение 18) в соответствии со способами, описанными в Получениях 15-17 и в Общих методиках 1-3. Выход 46%; Степень чистоты 98,4%; Оптическая чистота 99,4%; ЖХ-МС m/z : 506,22 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,23 (д, $J=6,2$ Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,42-4,46 (м, 2H), 4,50-4,53 (м, 1H), 4,91 (д, $J=15,96$ Гц, 1H), 5,54 (д, $J=15,48$, 1H), 7,12-7,20 (м, 4H), 7,29-7,32 (м, 2H), 7,39 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 8,74 (уш.с, 1H); Удельное вращение $[\alpha]_D$: $[\alpha]_D^{25} +21,17^\circ$ при 25°C.

Пример 77: (S)-1-((5-хлор-3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)метил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид



Пример 77 получали в соответствии со способами, описанными в Общих методиках 1-3 и способами, описанными ниже.

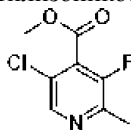
Получение 19: 5-хлор-3-фтор-2-метилпиридин-4-ил метил-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид



К перемешиваемому раствору коммерчески доступного 5-хлор-3-фтор-2-метилпиридина (1,0 г, 6,87 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) по каплям при -78°C добавляли $n\text{-BuLi}$ (4,12 мл, 8,24 ммоль, 2 М раствор в гексане) и перемешивание дополнительно продолжали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением избытка гранул сухого льда и дополнительно хорошо перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении до полутвердой массы, которую растворяли в воде (10 мл) и промывали EtOAc (25 мл). Водный слой подкисляли 1 Н НСl для поддержания pH ~ 1 и затем экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным

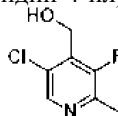
Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (1,06 г, выход 81% и степень чистоты >96%) в виде желтоватого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z : 189,95 $[\text{M}+\text{H}]$.

Получение 20: метил-5-хлор-3-фтор-2-метилизоникотинат



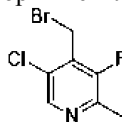
К перемешиваемому раствору 5-хлор-3-фтор-2-метилизоникотиновой кислоты (Получение 19) (1,05 г, 5,54 ммоль) в ДМФА (11 мл) при 0-5°C добавляли K_2CO_3 (1,531 г, 11,08 ммоль) и затем Me_2SO_4 (0,838 г, 6,65 ммоль) и затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли холодной водой, экстрагировали EtOAc и промывали соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (0,95 г, выход 84% и степень чистоты >96%) в виде красновато-коричневой жидкости, которую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z : 203,98 $[\text{M}+\text{H}]$.

Получение 21: (5-хлор-3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)метанол



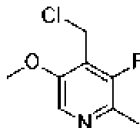
К перемешиваемому раствору метил-5-хлор-3-фтор-2-метилизоникотината (Получение 20) (0,85 г, 4,18 ммоль) в сухом ТГФ (12 мл) по каплям при 0-5°C добавляли DIBAL-H (16,67 мл, 1 М раствор в гексане) и всю реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. После завершения реакции ее гасили раствором тартрата калия натрия. Погашенную реакционную смесь экстрагировали EtOAc , промывали соевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (0,25 г, выход 34% и степень чистоты >99%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 175,98 $[\text{M}+\text{H}]$.

Получение 22: 4-(бромметил)-5-хлор-3-фтор-2-метилпиридин



К перемешиваемому раствору (5-хлор-3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)метанола (Получение 21) (0,06 г, 0,34 ммоль) в сухом ТГФ (2 мл) при -10°C добавляли PBr_3 (0,081 мл, 0,85 ммоль). Все перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc . Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (0,075 г, выход 81,5% и степень чистоты >92%) в виде желтоватой жидкости, которую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z : 237,89 $[\text{M}+\text{H}]$.

Получение 23: 4-(хлорметил)-3-фтор-5-метокси-2-метилпиридин

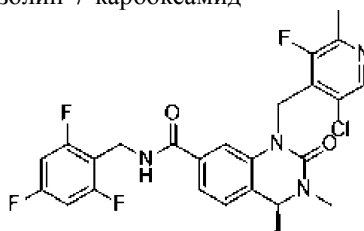


К перемешиваемому раствору (3-фтор-5-метокси-2-метилпиридин-4-ил)метанола (Получение 21) (0,080 г, 0,47 ммоль) в сухом ДХМ (1 мл) при 0-5°C добавляли ТЭА (0,195 мл, 0,14 ммоль) и затем MeSO_2Cl (0,0831 г, 0,70 ммоль) и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после израсходования исходного материала реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали холодной водой и затем соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (0,08 г, выход 90% и степень чистоты >77%) в виде светло-желтой жидкости, которую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z : 189,99 $[\text{M}+\text{H}]$.

Следующие промежуточные соединения были синтезированы в соответствии со способами, аналогичными описанным выше в Получениях 19-23, исходя из соответствующего замещенного пиридина

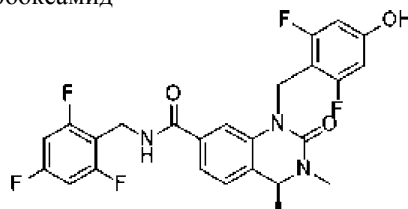
Формула	IUPAC Название	Формула	IUPAC Название
	4-(бромметил)-3-фтор-2-метилпиридин		4-(бромметил)-3,5-дифторпиридин
	4-(бромметил)-5-фтор-2-метилпиридин		4-(хлорметил)-3-фтор-5-метокси-2-метилпиридин
	5-хлор-4-(хлорметил)-3-фтор-2-метоксипиридин		2-(хлорметил)-3-фтор-6-метилпиридин

Пример 77: (S)-1-((5-хлор-3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)метил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид



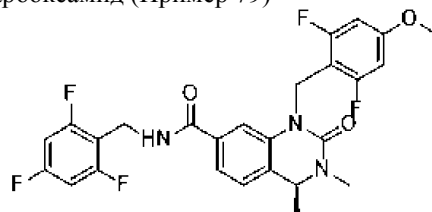
(S)-1-((5-Хлор-3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)метил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид (Пример 77) получали из (S)-метил 3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксилата (Получение 14, Стадия 5) и 4-(бромметил)-5-хлор-3-фтор-2-метилпиридина (Получение 22) в соответствии со способами, описанными в Получениях 2, 3 и 4 и Общих методиках 1-3. ЖХ-МС m/z : 521,13 [M+H]. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,24 (д, J=6,5 Гц, 3H), 2,35 (д, J=2,9 Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,44-4,45 (м, 2H), 4,56-4,57 (м, 1H), 5,0 (д, J=16,15 Гц, 1H), 5,45 (д, J=16,25 Гц, 1H), 7,18-7,24 (м, 3H), 7,40-7,45 (м, 2H), 8,37 (с, 1H), 8,81 (т, J=4,8 Гц, 1H).

Пример 78: (S)-1-(2,6-дифтор-4-гидроксibenзил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид



Пример 78 получали в соответствии со способами, описанными в Общих методиках 1-3 и 13 и способами, описанными ниже.

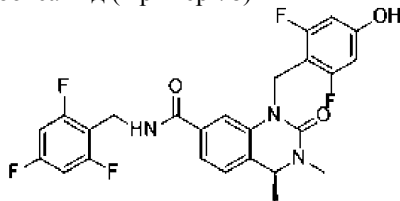
Получение 24: (S)-1-(2,6-дифтор-4-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид (Пример 79)



К перемешиваемому раствору (S)-1-(2,6-дифтор-4-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоновой кислоты (Получение 52) (0,7 г, 1,86 ммоль) в ДХМ (70 мл) при 10-15°C добавляли НВТУ (0,846 г, 2,23 ммоль) с последующим добавлением ТЭА (0,67 мл, 4,65 ммоль) и перемешивание продолжали дополнительно в течение 15 мин. При комнатной температуре добавляли 2,4,6-трифторбензиламин (0,299 мл, 2,04 ммоль) и все перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Ход реакции контролировали с помощью УЭЖХ-МС и после завершения реакции смесь разбавляли водой (50 мл) и органический слой отделяли, промывали 2 Н HCl (2×25 мл), затем раствором NaHCO₃ (4×5 мл) и в конце соевым раствором (25 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который

очищали с помощью Combi-flash с получением указанного соединения (0,07 г, выход 82% и степень чистоты 99,6%) в виде сероватого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 520,17 [M+H]. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,16 (д, $J=6,15$ Гц, 3H), 2,94 (уш.с, 3H), 3,73 (уш.с, 3H), 4,39-4,43 (м, 1H), 4,47- 4,51 (м, 2H), 4,73 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 5,55 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J=9,9$ Гц, 2H), 7,18-7,23 (м, 3H), 7,40 (д, $J=7,55$ Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 8,81 (уш.с, 1H).

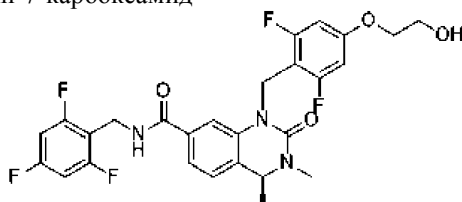
Получение 25: (S)-1-(2,6-дифтор-4-гидроксibenзил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид (Пример 78)



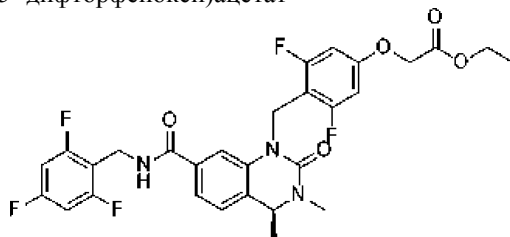
К перемешиваемому раствору (S)-1-(2,6-дифтор-4-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид (Пример 79) (0,5 г, 0,96 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли VBr_3 (5 мл, 1,0 М раствор в ДХМ) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Ход реакции контролировали с помощью УЭЖХ-МС и после завершения реакции смесь разбавляли ДХМ (100 мл) и водой (100 мл). Органический слой отделяли и промывали раствором NaHCO_3 (50 мл) и затем соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью Combi-flash с получением указанного соединения (0,4 г, выход 82% и степень чистоты 99,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 506,18 [M+H]. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,15 (д, $J=5,9$ Гц, 3H), 2,93 (уш.с, 3H), 4,39-4,42 (м, 1H), 4,48-4,51 (м, 2H), 4,67 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 5,51 (д, $J=15,3$ Гц, 1H), 6,38 (д, $J=9,65$ Гц, 2H), 7,17-7,22 (м, 3H), 7,39 (д, $J=7,45$ Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 8,79 (уш.с, 1H), 10,34 (с, 1H).

Примеры 80 и 81 получали в соответствии со способами, описанными в Общей методике 14 и способами, описанными ниже.

Пример 80: (S)-(2,6-дифтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид

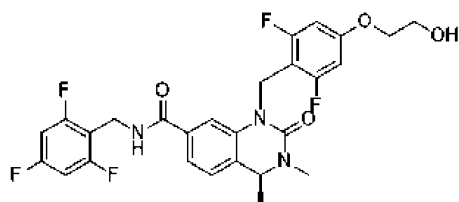


Получение 26: (S)-этил-2-(4-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-3,5-дифторфенокси)ацетат



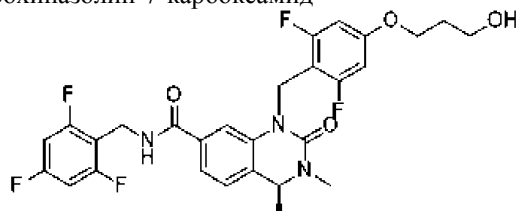
К перемешиваемому раствору (S)-1-(2,6-дифтор-4-гидроксibenзил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид (Пример 78) (0,05 г, 0,099 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 0-5°C добавляли NaNH (0,0047 г, 0,12 ммоль, 50% суспензия в масле) и полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 мин, затем при 0-5°C добавляли этил бромацетат (0,0198 г, 0,12 ммоль) и реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 40 мин. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl , экстрагировали EtOAc и промывали соевым раствором. Собранный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (0,05 г, выход 85% и степень чистоты 98,8%) в виде сероватого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z : 592,17 [M+H].

Получение 27: (S)-1-(2,6-дифтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид (Пример 80)



К перемешиваемому раствору (S)-этил-2-(4-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-3,5-дифторфенокси)ацетата (Получение 26) (0,06 г, 0,10 ммоль) в этаноле (2 мл) при 0-5°C добавляли NaBH_4 (0,0306 г, 0,81 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl , экстрагировали EtOAc и промывали соевым раствором. Органический слой упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением указанного соединения (0,024 г, выход 43% и степень чистоты 96,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 550,16 $[\text{M}+\text{H}]$. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,16 (д, $J=6,45$ Гц, 3H), 2,94 (с, 3H), 3,64-3,67 (q, $J=5,05$ Гц, 2H), 3,96 (т, $J=4,7$ Гц, 2H), 4,39-4,52 (м, 3H), 4,74 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 4,88 (т, $J=5,45$ Гц, 1H), 5,52 (д, $J=15,65$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J=10,05$ Гц, 2H), 7,18-7,23 (м, 3H), 7,40 (д, $J=7,75$ Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 8,80 (т, $J=4,75$ Гц, 1H).

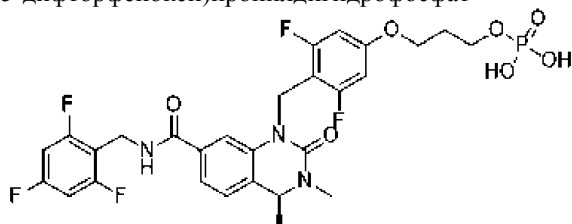
Пример 81: (S)-1-(2,6-дифтор-4-(3-гидроксипропокси)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид



К перемешиваемому раствору (S)-1-(2,6-дифтор-4-гидроксипропокси)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид (Пример 78) (0,050 г, 0,099 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли K_2CO_3 (0,041 г, 0,29 ммоль) и затем добавляли 3-бромпропанол (0,018 мл, 0,198 ммоль) и все нагревали при 60°C в течение ночи. После окончания реакции смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc . Органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью Combi-flash (колонка 4,0 г) с использованием 90% EtOAc /гексан в качестве элюента с получением указанного соединения (0,017 г, выход 30,9% и степень чистоты 99,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 564,19 $[\text{M}+\text{H}]$. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,15 (д, $J=4,7$ Гц, 3H), 1,80 (уш.с, 2H), 2,94 (с, 3H), 3,50-3,51 (м, 2H), 3,99 (уш.с, 2H), 4,39-4,42 (м, 1H), 4,48-4,56 (м, 3H), 4,73 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 5,53 (д, $J=15,45$ Гц, 1H), 6,65 (д, $J=9,45$ Гц, 2H), 7,19-7,21 (м, 3H), 7,39-7,45 (м, 2H), 8,80 (уш.с, 1H).

Пример 82 получали в соответствии со способами, описанными в Общей методике 15 и способами, описанными ниже.

Пример 82: (S)-3-(4-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-3,5-дифторфенокси)пропилдигидрофосфат

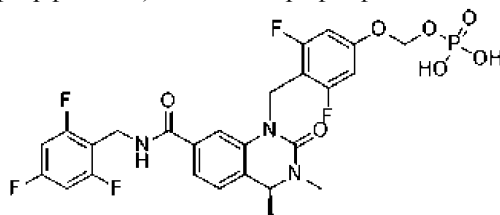


(S)-1-(2,6-Дифтор-4-(3-гидроксипропокси)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид (Пример 81) (0,32 г, 0,56 ммоль) растворяли при 0°C в чистом POCl_3 (0,48 мл, 5,11 ммоль) и затем реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры в течение 1 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и после полной конверсии исходного материала реакционную смесь растворяли в MeCN (1,5 мл) и при 0-5°C по каплям добавляли смесь нитрата серебра (0,192 г, 1,13 ммоль) в воде (3 мл). Полученную реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч при той же температуре и затем выдерживали в холодильнике в течение 18 ч с получением твердого вещества, которое фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (0,15 г, выход 41% и степень чистоты 99,3%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 644,11 $[\text{M}+\text{H}]$. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,16 (д, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,97 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,93 (с, 3H), 4,02-3,92 (м, 5H), 4,52-4,38 (м, 4H), 4,74 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 5,53 (д, $J=15,7$ Гц,

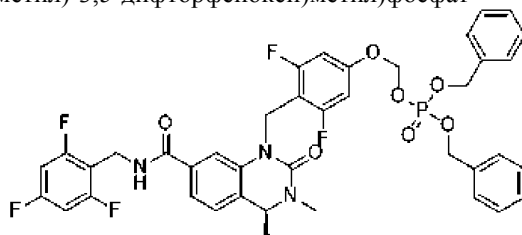
1H), 6,67 (д, J=9,9 Гц, 2H), 7,24-7,18 (м, 3H), 7,40 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 8,81 (уш.с, 1H).

Пример 83 получали в соответствии со способами, описанными в Общей методике 16 и способами, описанными ниже.

Пример 83: (S)-(4-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-3,5-дифторфенокси)метилдигидрофосфат

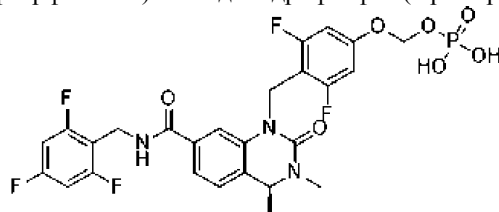


Получение 28: (S)-дибензил-((4-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-3,5-дифторфенокси)метил)фосфат



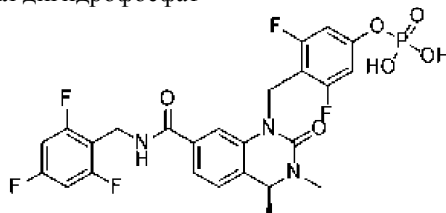
К перемешиваемому раствору (S)-1-(2,6-дифтор-4-гидроксibenзил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксиамида (Пример 78) (0,15 г, 0,30 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) добавляли K₂CO₃ (0,0615 г, 0,44 ммоль) и через 15 мин добавляли дибензил(хлорметил)фосфат (0,106 г, 0,327 ммоль) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. После завершения реакции смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, а затем соевым раствором. Органический слой затем сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (0,09 г, выход 38% и степень чистоты >99%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z: 796,24 [M+H].

Получение 29: (S)-(4-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-3,5-дифторфенокси)метилдигидрофосфат (Пример 83)



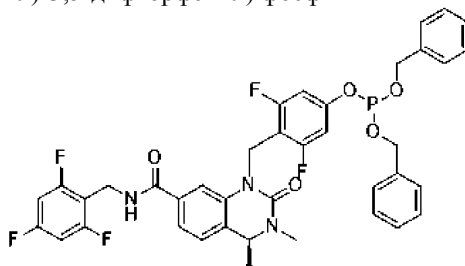
К перемешиваемому раствору (S)-дибензил-((4-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-3,5-дифторфенокси)метил)фосфата (Получение 28) (0,07 г, 0,14 ммоль) в ТГФ (2 мл) при комнатной температуре добавляли 10% Pd/C (0,03 г, 50% мас./мас. в воде) в инертной атмосфере. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин под давлением шарика с газообразным H₂ и после завершения реакции смесь разбавляли EtOAc и пропускали через тонкий слой целита. Фильтрат упаривали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (0,028 г, выход 51,8% и степень чистоты >99%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z: 616,14 [M+H]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,16 (д, J=6,0 Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,51-4,39 (м, 3H), 4,74 (д, J=15,9 Гц, 1H), 5,32 (т, J=7,1 Гц, 2H), 5,52 (д, J=15,5 Гц, 1H), 6,80 (д, J=10 Гц, 2H), 7,25-7,17 (м, 3H), 7,38 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 8,81 (уш.с, 1H).

Пример 84: (S)-4-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-3,5-дифторфенил дигидрофосфат



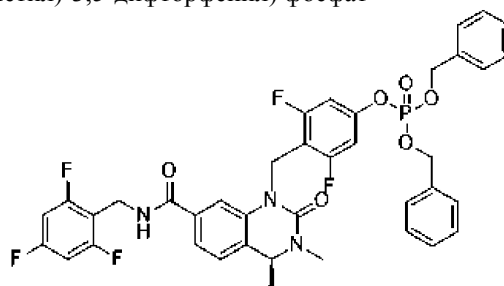
Пример 84 получали в соответствии со способами, описанными в Общей методике 17 и способами, описанными ниже.

Получение 30: (S)-дибензил(4-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-3,5-дифторфенил) фосфит



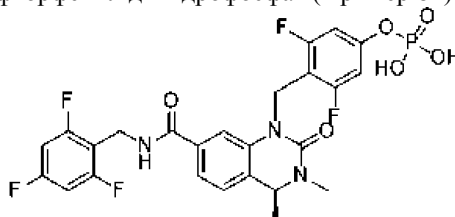
К перемешиваемому раствору (S)-1-(2,6-дифтор-4-гидроксibenзил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамида (Пример 78) (0,15 г, 0,30 ммоль) в сухом ацетонитриле (5 мл) добавляли тетразол (0,026 мл, 0,30 ммоль) и затем дибензил-диизопропилфосфорамидит (0,20 мл, 0,71 ммоль) в инертной атмосфере и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции реакционную смесь упаривали досуха при пониженном давлении с получением указанного соединения (0,21 г, выход 95% и степень чистоты >66%) в виде неочищенного продукта, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z: 750,21 [M+H].

Получение 31: (S)-дибензил(4-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-3,5-дифторфенил) фосфат



К перемешиваемому раствору (S)-дибензил(4-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-3,5-дифторфенил) фосфита (Получение 30) (0,21 г, 0,28 ммоль) в ДХМ (8 мл) при 0-5°C добавляли m-CPBA (0,077 г, 0,45 ммоль) в инертной атмосфере и реакционную смесь затем перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (0,1 г, выход 93% и степень чистоты >98%) в виде неочищенного продукта, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z: 766,20 [M+H].

Получение 32: (S)-4-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-3,5-дифторфенил дигидрофосфат (Пример 84)

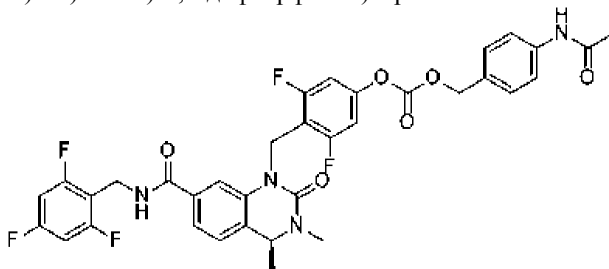


К перемешиваемому раствору (S)-дибензил(4-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-3,5-дифторфенил) фосфата (Получение 31) (0,1 г, 0,13 ммоль) в сухом ТГФ (4 мл) добавляли 10% Pd/C (0,001 г, 50% мас./мас. в воде) в инертной атмосфере и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи под давлением шарика с газообразным H₂. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции реакционную смесь разбавляли EtOAc, осторожно фильтровали через слой целита и промывали EtOAc дважды в инертной атмосфере. Собранные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (0,04 г, выход 40% и степень чистоты 99,36%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС m/z: 586,12 [M+H]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,16 (д, J=5,2 Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,50-4,40 (м, 3H), 4,72 (д, J=15,6 Гц, 1H), 5,52 (д, J=15,4 Гц, 1H), 6,80 (д, J=10,4 Гц, 2H), 7,23-7,16 (м, 3H), 7,38 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 8,78 (с, 1H).

Пример 85 получали в соответствии со способами, описанными в Общей методике 18 и способами, описанными ниже.

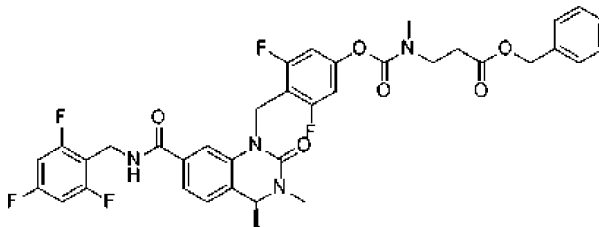
Пример 85: (S)-4-ацетамидобензил-(4-(((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-3,5-дифторфенил)карбонат



К перемешиваемому раствору (S)-1-(2,6-дифтор-4-гидроксibenзил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамида (Пример 78) (0,05 г, 0,099 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 0-5°C добавляли NaH (0,003 г, 60% мас./мас. в минеральном масле) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 15 мин. Затем отдельно синтезированный 4-ацетамидобензил-(4-нитрофенил)-карбонат (получение описано в патенте США 1996/5585397) (0,1 г, 0,30 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл), добавляли в реакционную смесь и все перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (0,015 г, выход 21,7% и степень чистоты 99,75%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z: 697,19 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,17 (д, J=6,0 Гц, 3H), 2,05 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,43-4,39 (м, 1H), 4,55-4,47 (м, 2H), 4,86 (д, J=15,8 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 5,52 (д, J=15,8 Гц, 1H), 7,22-7,15 (м, 5H), 7,37-7,30 (м, 2H), 7,42 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,60 (д, J=7,9 Гц, 2H), 8,82 (уш.с, 1H), 10,05 (с, 1H).

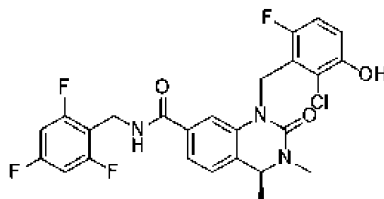
Пример 86 получали в соответствии со способами, описанными в Общей методике 19 и способами, описанными ниже.

Пример 86: (S)-бензил-3-(((4-(((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-3,5-дифторфенокси)карбонил)амино)пропаноат



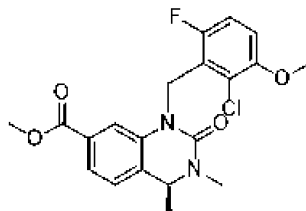
К перемешиваемому раствору (S)-1-(2,6-дифтор-4-гидроксibenзил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамида (Пример 78) (0,040 г, 0,079 ммоль) в ДМФА (0,4 мл) при 0-5°C добавляли NaH (0,0095 г, 60% мас./мас. в минеральном масле) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 15 мин. Затем отдельно синтезированный бензил 3-(метил((4-нитрофенокси)карбонил)амино)пропаноат (Syn. Comm., 2007, 37, 1927) (0,034 г, 0,095 ммоль) в ДМФА (0,2 мл) добавляли в реакционную смесь и все перемешивали при 80°C в течение 20 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали раствором NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (0,022 г, выход 38% и степень чистоты 99,78%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z: 725,19 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,17 (д, J=6,2 Гц, 3H), 2,67 (т, J=6,8 Гц, 1H), 2,75 (т, J=6,7 Гц, 1H), 2,88 (с, 1H), 2,93 (с, 3H), 2,97 (с, 2H), 3,52 (т, J=6,9 Гц, 1H), 3,62 (т, J=6,7 Гц, 1H), 4,42-4,38 (м, 1H), 4,53-4,46 (м, 2H), 4,83 (д, J=15,7 Гц, 1H), 5,09 (д, J=5,7 Гц, 2H), 5,54 (д, J=15,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,22-7,18 (м, 3H), 7,37-7,33 (м, 5H), 7,42 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,47 (уш.с, 1H), 8,82 (с, 1H).

Пример 87: (S)-1-(2-хлор-6-фтор-3-гидроксibenзил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамида



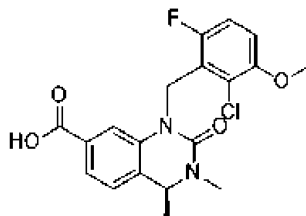
Пример 87 получали в соответствии со способами, описанными в Общих методиках 1-2 и 13 и способами, описанными ниже.

Получение 33: (S)-метил-1-(2-хлор-6-фтор-3-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксилат



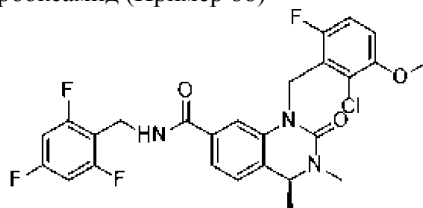
Перемешиваемый раствор (S)-метил-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксилата (Получение 14, Стадия 5) (0,28 г, 1,19 ммоль) в ДМФА (5 мл) охлаждали до 15-20°C на бане с холодной водой и затем порциями добавляли NaH (0,053 г, 1,31 ммоль). После того, как добавление было завершено, затем добавляли 2-хлор-6-фтор-3-метоксибензил бромид (0,331 г, 1,31 ммоль). Полученную смесь поддерживали при 20-25°C в течение 30 мин. Ход реакции контролировали с помощью УЭЖХ-МС и после завершения реакции смесь гасили выливанием в смесь колотого льда и воды (100 мл) и все перемешивали в течение 30 мин. Полученный раствор экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью Combi-flash (колонка 24,0 г) с использованием 74% EtOAc/гексан в качестве элюента с получением указанного соединения (0,448 г, выход 92% и степень чистоты >95%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z: 407 [M+H].

Получение 34: (S)-1-(2-Хлор-6-фтор-3-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоновая кислота



К перемешиваемому раствору (S)-метил 1-(2-хлор-6-фтор-3-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксилата (Получение 33) (0,448 г, 1,10 ммоль) в ТГФ:MeOH:вода (10 мл, 2:1:1) при комнатной температуре добавляли LiOH (0,37 г, 8,82 ммоль) и все поддерживали при той же температуре в течение еще 3 ч. Ход реакции контролировали с помощью УЭЖХ-МС и после завершения реакции растворителя упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который разбавляли водой и промывали диэтиловым эфиром (2×20 мл). Водный слой охлаждали в ледяной воде до ~ 10-15°C и подкисляли 6 Н HCl до pH ~ 2-3. Полученный раствор экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (0,4 г, выход 92,5% и степень чистоты >95%) в виде сероватого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z: 393 [M+H].

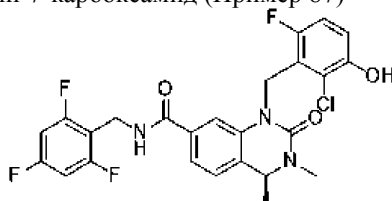
Получение 35: (S)-1-(2-хлор-6-фтор-3-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид (Пример 88)



К перемешиваемому раствору (S)-1-(2-хлор-6-фтор-3-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоновой кислоты (Получение 34) (0,4 г, 1,02 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 10-15°C добавляли НВТУ (0,464 г, 1,22 ммоль) и затем ТЭА (0,368 мл, 2,55 ммоль) и все перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли 2,4,6-трифторбензиламин (0,164 мл, 1,12 ммоль) и поддерживали ком-

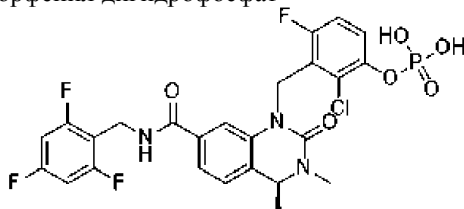
натную температуру в течение 1 ч. Ход реакции контролировали с помощью УЭЖХ-МС и после завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и органический слой отделяли, промывали 2 Н НСl, затем раствором NaHCO_3 и в конце соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (0,52 г, выход 98% и степень чистоты 99,8%) в виде сероватого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z : 536,13 $[\text{M}+\text{H}]$. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,22 (д, $J=6,4$ Гц, 3Н), 2,94 (с, 3Н), 3,81 (с, 3Н), 4,38-4,49 (м, 2Н), 4,50-4,53 (м, 1Н), 4,90 (д, $J=15,75$ Гц, 1Н), 5,54 (д, $J=15,7$ Гц, 1Н), 7,05-7,07 (м, 1Н), 7,10-7,14 (м, 1Н), 7,19-7,22 (м, 3Н), 7,40 (д, $J=7,8$ Гц, 1Н), 7,44 (с, 1Н), 8,77 (уш.с, 1Н).

Получение 36: (S)-1-(2-хлор-6-фтор-3-гидроксibenзил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид (Пример 87)



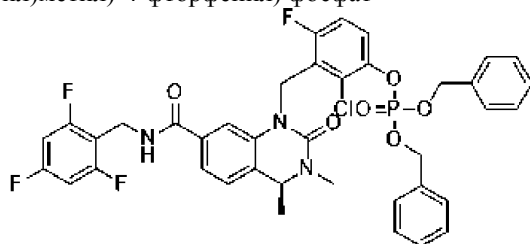
К перемешиваемому раствору (S)-1-(2-хлор-6-фтор-3-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид (Пример 88) (2,0 г, 3,74 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0-25°C добавляли BBr_3 (9,345 мл, 9,35 ммоль, 1 М раствор в ДХМ) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , соевым раствором и затем сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (1,1 г, выход 56,45% и степень чистоты 99,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 522,15 $[\text{M}+\text{H}]$. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,23 (д, $J=6,55$ Гц, 3Н), 2,94 (с, 3Н), 4,38-4,41 (м, 1Н), 4,46-4,54 (м, 2Н), 4,86 (д, $J=15,75$ Гц, 1Н), 5,52 (д, $J=15,75$ Гц, 1Н), 6,84-6,87 (м, 1Н), 6,95 (т, $J=9,45$ Гц, 1Н), 7,18-7,22 (м, 3Н), 7,39 (д, $J=7,75$ Гц, 1Н), 7,43 (с, 1Н), 8,77 (т, $J=4,8$ Гц, 1Н), 10,15 (уш.с, 1Н).

Пример 89: (S)-2-хлор-3-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2Н-ил)метил)-4-фторфенил дигидрофосфат



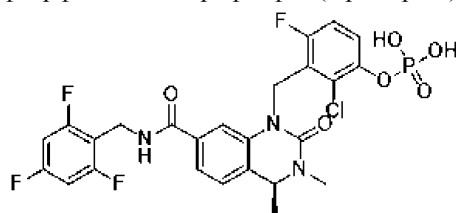
Пример 89 получали в соответствии со способами, описанными в Общей методике 17 и способами, описанными ниже.

Получение 37: (S)-дибензил-(2-хлор-3-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2Н-ил)метил)-4-фторфенил) фосфат



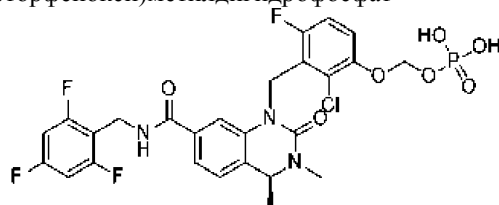
К перемешиваемому раствору (S)-1-(2-хлор-6-фтор-3-гидроксibenзил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид (Пример 87) (0,15 г, 0,28 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при 0-10°C добавляли DMAP (0,004 г, 0,031 ммоль), затем CCl_4 (0,22 мл, 1,43 ммоль) и ДИПЭА (0,11 мл, 0,60 ммоль) в инертной атмосфере. Полученную реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 15 мин, затем добавляли дифенилфосфит (0,144 мл, 0,414 ммоль) и смесь поддерживали 0-10°C в течение 2 ч. УЭЖХ-МС показала завершение реакции, которую гасили водным раствором гидрофосфата натрия и экстрагировали EtOAc , сушили и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью Combi-flash (колонка 20 г, предварительно нейтрализованная EtOAc :гексан:ТЭА 50:50:1) с использованием 70% EtOAc /гексан в качестве элюента с получением указанного соединения (0,2 г, выход 89% и степень чистоты >94%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 782 $[\text{M}+\text{H}]$.

Получение 38: (S)-2-хлор-3-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-4-фторфенил дигидрофосфат (Пример 89)



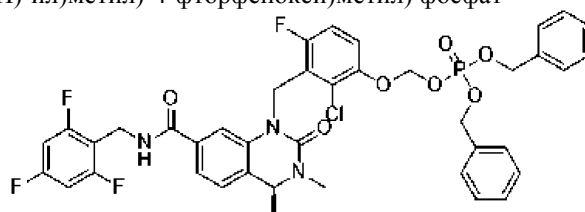
К перемешиваемому раствору (S)-дибензил(2-хлор-3-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-4-фторфенил) фосфата (Получение 37) (0,18 г, 0,23 ммоль) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре добавляли 10% Pd/C (0,05 г, 50% мас./мас. в воде) в инертной атмосфере и все перемешивали в течение 1 ч под давлением шарика с газообразным N₂. После завершения реакции (что контролировали с помощью ТСХ или ЖХ-МС) смесь фильтровали через слой целита и осторожно промывали ТГФ в атмосфере газообразного N₂. Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с использованием буфера ацетата аммония с получением указанного соединения (0,055 г, выход 40% и степень чистоты 99,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z: 602,2 [M+H]. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆ +D₂O): δ 1,22 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 4,50-4,42 (м, 3H), 4,87 (д, J=14,9 Гц, 1H), 5,52 (д, J=15,3 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 7,52-7,19 (м, 7H), 8,78 (с, 1H).

Пример 90: (S)-(2-Хлор-3-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-4-фторфенокси)метилдигидрофосфат



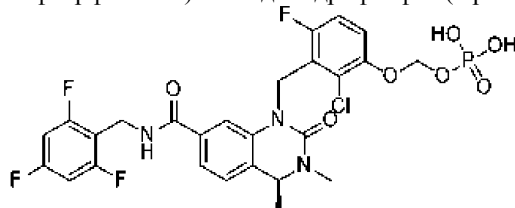
Пример 90 получали в соответствии со способами, описанными в Общей методике 16 и способами, описанными ниже.

Получение 39: (S)-дибензил((2-хлор-3-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-4-фторфенокси)метил) фосфат



К перемешиваемому раствору (S)-1-(2-хлор-6-фтор-3-гидроксibenзил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксиамида (Пример 87) (0,15 г, 0,29 ммоль) в сухом ДМФА (3 мл) при 0-5°C добавляли K₂CO₃ (0,079 г, 0,58 ммоль) в атмосфере газообразного N₂ в запаянной ампуле. Затем через 15 мин добавляли дибензил(хлорметил) фосфат (0,113 г, 0,35 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч. После завершения реакции (что контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в холодную воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали досуха при пониженном давлении с получением указанного соединения (0,165 г, выход 70% и степень чистоты 95%) в виде желтоватого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z: 812,21 [M+H].

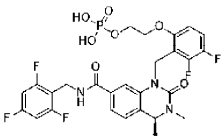
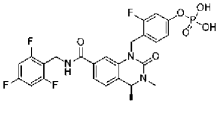
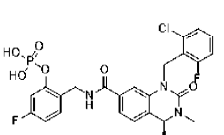
Получение 40: (S)-(2-Хлор-3-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-4-фторфенокси)метилдигидрофосфат (Пример 90)

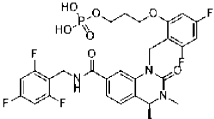
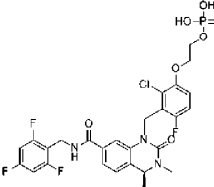
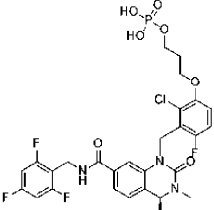


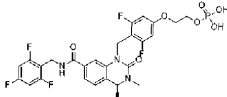
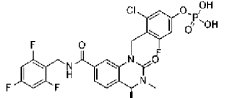
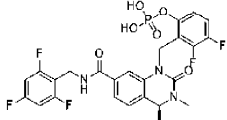
К перемешиваемому раствору (S)-дибензил((2-хлор-3-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-4-фторфенокси)метил) фосфата (Получение 39) (0,165 г, 0,20 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли 10% Pd/C (80 мг, 50% мас./мас. в воде) в атмосфере газооб-

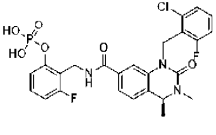
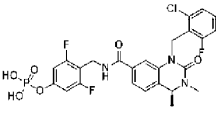
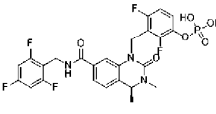
разного N_2 . Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 15 мин под давлением шарика с газообразным H_2 . После завершения реакции (что контролировали с помощью УЭЖХ-МС) смесь разбавляли EtOAc и пропускали через тонкий слой целита. Собранный фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (0,028 г, выход 22% и степень чистоты >98%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 632,04 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$): δ 1,22 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,51-4,39 (м, 3H), 4,90 (д, $J=15,3$ Гц, 1H), 5,38 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 5,51 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 7,08 (т, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,20 (уш.с, 3H), 7,38 (уш.с, 2H), 7,47 (с, 1H), 8,79 (с, 1H).

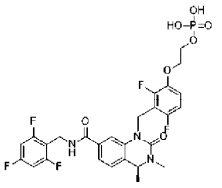
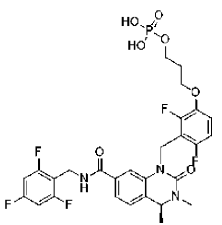
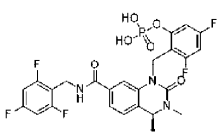
Следуя тем же методикам, описанным в Получениях 37-40, были синтезированы некоторые фосфат-содержащие примеры, как показано в следующих таблицах. Примеры из которых были получены указанные фосфаты, указаны в таблицах

Пр. (получе н из)	Формула	IUPAC Название	ЯМР	ЖХ-МС [М+Н]
Пр. 91 (Пр. 242)		(S)-2-((3,4- диметил-2- оксо-7-((2,4,6- трифторбензил) карбамоил)-3,4- дигидрохиназо лин-1(2Н)- ил)метил)-3,4- дифторфенокси)этил дигидрофосфат	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,16 (д, J=5,85 Гц, 3Н), 2,95 (с, 3Н), 3,95 (с, 1Н), 4,02-4,07 (м, 2Н), 4,12 (с, 1Н), 4,42 (с, 2Н), 4,50 (с, J=6,2 Гц, 1Н), 4,92 (д, J=15,65 Гц, 1Н), 5,53 (д, J=16,2 Гц, 1Н), 6,80 (д, J=8,55 Гц, 1Н), 7,12-7,15 (м, 3Н), 7,19-7,24 (м, 1Н), 7,34 (д, J=7,75 Гц, 1Н), 7,49 (с, 1Н), 9,13 (уш.с, 1Н)	628,12 [М-Н]
Пр. 92 (Пр. 181)		(S)-4-((3,4- диметил-2- оксо-7-((2,4,6- трифторбензил) карбамоил)-3,4- дигидрохиназо лин-1(2Н)- ил)метил)-3- фторфенил дигидрофосфат	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,25 (д, J=6,25 Гц, 3Н), 2,96 (с, 3Н), 4,41 (с, 2Н), 4,60 (д, J=6,35 Гц, 1Н), 4,97 (д, J=16,55 Гц, 1Н), 5,22 (д, J=16,7 Гц, 1Н), 6,87 (д, J=5,55 Гц, 1Н), 6,97-7,00 (м, 1Н), 7,05 (д, J=10,45 Гц, 1Н), 7,17-7,19 (м, 2Н), 7,23 (д, J=7,75 Гц, 1Н), 7,28 (с, 1Н), 7,43 (д, J=7,75 Гц, 1Н), 8,84 (уш.с, 1Н).	566,16 [М-Н]
Пр. 93 (Пр. 253)		(S)-2-((1-(2- хлор-6- фторбензил)- 3,4-диметил-2- оксо-1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамидо) метил)-5-	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,23 (д, J=5,8 Гц, 3Н), 2,95 (с, 3Н), 4,39 (с, 2Н), 4,51 (с, 1Н), 4,97 (д, J=16,00 Гц, 1Н), 5,49 (д, J=15,10 Гц, 1Н), 6,80 (с, 1Н), 6,98- 7,30 (м, 6Н), 7,59 (с, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 10,08 (с, 1Н).	566,12

		фторфенил дигидрофосфат		
Пр. 94 (Пр. 275)		(S)-3-(2-((3,4- диметил-2- оксо-7-((2,4,6- трифторбензил) карбамоил)-3,4- дигидрохиназо лин-1(2Н)- ил)метил)-3,5- дифторфенокси)пропил дигидрофосфат	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,22 (д, J=6,45 Гц, 3Н), 1,86 (т, J=6,05 Гц, 2Н), 2,97 (с, 3Н), 3,73 (д, J=6,65 Гц, 2Н), 3,95-3,99 (м, 2Н), 4,44 (с, 2Н), 4,56 (т, J=6,45 Гц, 1Н), 4,93 (д, J=16,05 Гц, 1Н), 5,40 (д, J=16,55 Гц, 1Н), 7,12-7,25 (м, 5Н), 7,43 (т, J=11,7 Гц, 2Н), 9,24 (с, 1Н)	644,16
Пр. 95 (Пр. 137)		(S)-2-(2-хлор-3- ((3,4-диметил- 2-оксо-7- ((2,4,6- трифторбензил) карбамоил)-3,4- дигидрохиназо лин-1(2Н)- ил)метил)-4- фторфенокси)э тил дигидрофосфат	(500 МГц, ДМСО-d ₆ +D ₂ O): δ 1,21 (с, 3Н), 2,91 (с, 3Н), 3,95 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 4,07 (д, J=4,8 Гц, 2Н), 4,37 (д, J=14,4 Гц, 1Н), 4,45-4,50 (м, 2Н), 4,87 (д, J=15,8 Гц, 1Н), 5,51 (д, J=15,85 Гц, 1Н), 7,02-7,12 (м, 4Н), 7,18 (д, J=7,85 Гц, 1Н), 7,34-7,36 (м, 1Н), 7,40 (с, 1Н),	646,05
Пр. 96 (Пр. 138)		(S)-3-(2-хлор-3- ((3,4-диметил- 2-оксо-7- ((2,4,6- трифторбензил) карбамоил)-3,4- дигидрохиназо лин-1(2Н)- ил)метил)-4- фторфенокси)п	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,21 (д, J=6,5 Гц, 3Н), 1,92-1,97 (м, 2Н), 2,93 (с, 3Н), 3,83 (дд, J' = 6,2 Гц, J'' = 12,95 Гц, 2Н), 4,04 (дд, J' = 5,95 Гц, J'' = 9,8 Гц, 2Н), 4,38-4,41 (м, 1Н), 4,46-4,53 (м, 2Н), 4,91 (д, J=15,65 Гц, 1Н), 5,51 (д, J=15,75 Гц, 1Н), 7,04-7,08	660,08

		ропил дигидрофосфат	(м, 2H), 7,17-7,20 (м, 3H), 7,39 (д, $J=7,75$ Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 8,72 (д, $J=4,95$ Гц, 1H).	
Пр. 97 (Пр. 80)		(S)-2-(4-((3,4- диметил-2- оксо-7-((2,4,6- трифторбензил) карбамоил)-3,4- дигидрохиназо лин-1(2H)- ил)метил)-3,5- дифторфенокси)этил дигидрофосфат	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,16 (д, $J=6,2$ Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,09 (д, $J=22,8$ Гц, 3H), 4,43 (уш.с, 2H), 4,52- 4,39 (м, 3H), 4,75 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 5,51 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 6,69 (д, $J=9,8$ Гц, 2H), 7,46-7,17 (м, 5H), 8,76 (с, 1H)	630,07
Пр. 98 (Пр. 298)		(S)-3-хлор-4- ((3,4-диметил- 2-оксо-7- ((2,4,6- трифторбензил) карбамоил)-3,4- дигидрохиназо лин-1(2H)- ил)метил)-5- фторфенил дигидрофосфат	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,22 (д, $J=5,8$ Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,41 (д, $J=10,25$ Гц, 1H), 4,50-4,51 (м, 2H), 4,79 (д, $J=15,45$ Гц, 1H), 5,49 (д, $J=15,5$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=12,3$ Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,17-7,23 (м, 3H), 7,38 (д, $J=7,35$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 8,76 (с, 1H).	600 [М-Н]
Пр. 99 (Пр. 242)		(S)-2-(3,4- диметил-2- оксо-7-((2,4,6- трифторбензил) карбамоил)-3,4- дигидрохиназо лин-1(2H)- ил)метил)-3,4- дифторфенил	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,24 (д, $J=5,75$ Гц, 3H), 2,97 (с, 3H), 4,35 (с, 2H), 4,58 (с, 1H), 5,17 (д, J $=17,3$ Гц, 1H), 5,54 (д, $J=17,0$ Гц, 1H), 7,05-7,19 (м, 5H), 7,43 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 9,87 (уш.с, 1H).	584,19 [М-Н]

		дигидрофосфат		
Пр. 100 (Пр. 251)		(S)-2-((1-(2-хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамидо)метил)-3-фторфенил дигидрофосфат	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,22 (д, J=6,4 Гц, 3H), 2,95 (с, 3H), 4,49-4,55 (м, 3H), 4,94 (д, J=15,5 Гц, 1H), 5,51 (д, J=15,5 Гц, 1H), 6,98 (д, J=8,55 Гц, 1H), 6,99-7,16 (м, 3H), 7,28-7,34 (м, 3H), 7,47 (д, J=6,75 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 9,29 (bh, 1H).	566,16
Пр. 101 (Пр. 252)		(S)-4-((1-(2-хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамидо)метил)-3,5-дифторфенил дигидрофосфат	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,23 (д, J=6,5 Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,34-4,45 (м, 2H), 4,52 (д, J=6,45 Гц, 1H), 4,92 (д, J=15,6 Гц, 1H), 5,54 (д, J=15,85 Гц, 1H), 6,87 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,13-7,19 (м, 3H), 7,28-7,33 (м, 2H), 7,42 (д, J=7,75 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 8,63 (д, J=4,75 Гц, 1H)	584,13
Пр. 102 (Пр. 255)		(S)-3-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-2,4-дифторфенил дигидрофосфат	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,17 (д, J=6,2 Гц, 3H), 2,94 (с, 3H), 4,39-4,51 (м, 3H), 4,81 (д, J=15,7 Гц, 1H), 5,57 (д, J=16,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J=18,15 Гц, 1H), 7,18-7,22 (м, 5H), 7,37 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,45 (с, 1H), 8,85 (с, 1H).	586,13

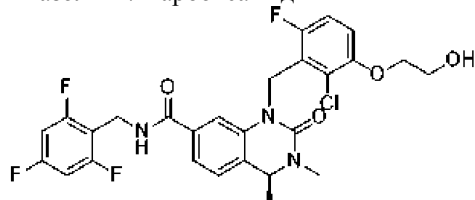
Пр. 103 (Пр. 256)		(S)-2-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-2,4-дифторфенокси)этил дигидрофосфат	(500 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,17 (с, 3H), 2,93 (д, J=3,35 Гц, 3H), 3,89 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 4,39-4,52 (м, 3H), 4,89 (д, J=14,65 Гц, 1H), 5,52 (д, J=15,3 Гц, 1H), 6,90-6,94 (м, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,19 (т, J=3,35 Гц, 3H), 7,40-7,46 (м, 2H), 8,81 (с, 1H)	630,06
Пр. 104 (Пр. 257)		(S)-3-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-2,4-дифторфенокси)пропил дигидрофосфат	(500 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,16 (с, 3H), 1,91-1,94 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 3,83 (д, J=6,60 Гц, 2H), 4,01 (д, J=2,15 Гц, 2H), 4,39-4,52 (м, 3H), 4,87 (д, J=15,9 Гц, 1H), 5,52 (д, J=15,95 Гц, 1H), 6,90-6,93 (м, 1H), 7,03-7,07 (м, 1H), 7,17-7,20 (м, 3H), 7,18-7,45 (м, 2H), 8,80 (д, J=4,45 Гц, 1H).	644,10
Пр. 105 (Пр. 260)		(S)-2-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-3,5-дифторфенил дигидрофосфат	(500 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,27 (д, J=6,1 Гц, 3H), 2,96 (с, 3H), 4,41 (с, 2H), 4,56 (д, J=4,65 Гц, 1H), 4,81 (д, J=16,4 Гц, 1H), 5,31 (д, J=17,2 Гц, 1H), 7,14-7,21 (м, 7H), 7,36 (д, J=6,1 Гц, 2H), 9,04 (с, 1H)	586,16

106		1	107		188
108		5	109		242
110		18	111		250
112		27	113		251
114		27	115		252
116		58	117		253
118		69	119		254
120		71	121		255
122		77	123		260

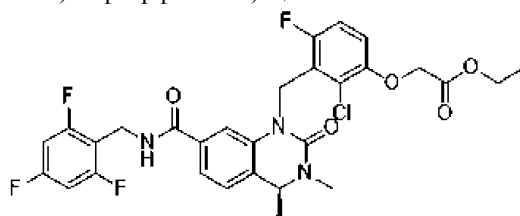
124		87	125		267
126		235	127		269
128		143	129		285
130		150	131		273
132		148	133		286
134		171	135		298
136		182			

Примеры 137, 138, 139 и 140 получали в соответствии со способами, описанными в Общих методиках 14, 18 и 19, соответственно и способами, описанными ниже.

Пример 137: (S)-1-(2-хлор-6-фтор-3-(2-гидроксиэтокс)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид



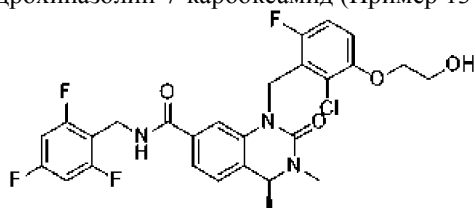
Получение 41: (S)-этил-2-(2-хлор-3-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-4-фторфенокси)ацетат



К перемешиваемому раствору (S)-1-(2-хлор-6-фтор-3-гидроксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид (Пример 87) (0,06 г, 0,12 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) при 0-5°C добавляли NaN (0,005 г, 0,13 ммоль, 60% суспензия в минеральном масле) в инертной атмосфере и все перемешивали в течение 10 мин. Затем к реакционной смеси добавляли этил бромацетат (0,029 г, 0,17 ммоль) и перемешивание продолжали при той же температуре в течение 5 мин. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 2 ч. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали при понижен-

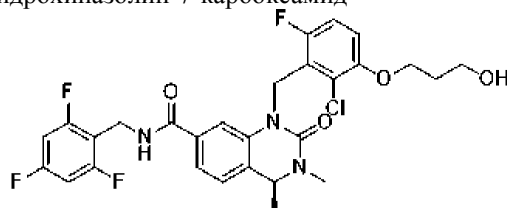
ном давлении с получением указанного соединения (0,08 г, степень чистоты >80%) в виде желтого вязкого масла, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z : 608,15 [M+H].

Получение 42: (S)-1-(2-хлор-6-фтор-3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамида (Пример 137)



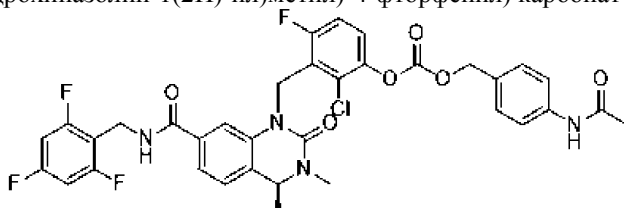
К перемешиваемому раствору (S)-этил-2-(2-хлор-3-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-4-фторфенокси)ацетата (Получение 41) (0,075 г, 0,13 ммоль) в метаноле (3 мл) при 0-5°C добавляли NaBH_4 (0,078 г, 1,27 ммоль) и LiCl (0,054 г, 1,27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После израсходования исходного материала растворители упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который разбавляли водой и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (0,02 г, выход 28,7% и степень чистоты 98,46%) в виде сероватого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 566,12 [M+H]. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,23 (уш.с, 3H), 2,94 (с, 3H), 3,72 (уш.с, 2H), 4,02 (уш.с, 2H), 4,41-4,52 (м, 3H), 4,90 (уш.с, 2H), 5,54 (д, $J=14,55$ Гц, 1H), 7,08-7,20 (м, 5H), 7,40-7,45 (м, 2H), 8,78 (уш.с, 1H).

Пример 138: (S)-1-(2-хлор-6-фтор-3-(3-гидроксипропокси)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамида



К перемешиваемому раствору (S)-1-(2-хлор-6-фтор-3-гидроксипропокси)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамида (Пример 87) (0,04 г, 0,077 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) при комнатной температуре добавляли K_2CO_3 (0,053 г, 0,23 ммоль) в инертной атмосфере и KI (1,0 мг) и перемешивание продолжали в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли 3-бромпропанол (0,0159 г, 0,12 ммоль) и все перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции реакционную смесь гасили H_2O и экстрагировали EtOAc . Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (0,02 г, выход 45% и степень чистоты 98,94%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 580,14 [M+H]. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,22 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,85 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,94 (с, 3H), 3,55-3,58 (м, 2H), 4,06 (д, $J=3,1$ Гц, 2H), 4,41-4,37 (м, 1H), 4,66-4,46 (м, 3H), 4,91 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 5,54 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 7,11-7,05 (м, 2H), 7,22-7,18 (м, 3H), 7,44-7,39 (м, 2H), 8,78 (уш.с, 1H).

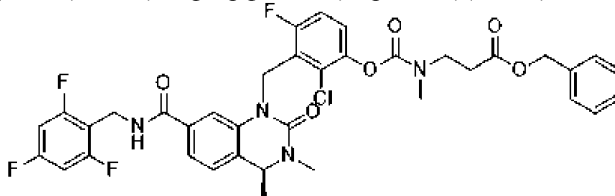
Пример 139: (S)-4-Ацетамидобензил-(2-хлор-3-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-4-фторфенил) карбонат



К перемешиваемому раствору (S)-1-(2-хлор-6-фтор-3-гидроксипропокси)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамида (Пример 87) (0,05 г, 0,0959 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 0-5°C добавляли NaN (0,003 г, 60% мас./мас. в минеральном масле) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 15 мин. Затем отдельно синтезированный 4-ацетамидобензил-(4-нитрофенил)карбонат (патент США 1996/5585397) (0,1 г, 0,303 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл), добавляли в реакционную смесь и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции смесь раз-

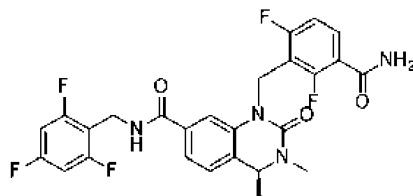
бавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (0,015 г, выход 21,9% и степень чистоты 99,38%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 713,14 $[\text{M}+\text{H}]$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,20 (д, $J=6,3$ Гц, 3H), 2,05 (с, 3H), 2,92 (с, 3H), 4,53-4,39 (м, 3H), 4,96 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 5,50 (д, $J=15,8$ Гц, 1H), 7,22-7,17 (м, 3H), 7,27 (т, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,46-7,42 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,61 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 8,79 (уш.с, 1H), 10,06 (с, 1H).

Пример 140: (S)-бензил-3-(((2-хлор-3-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H-ил)метил)-4-фторфенокси)карбонил)(метил)амино)пропаноат



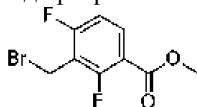
К перемешиваемому раствору (S)-1-(2-хлор-6-фтор-3-гидроксibenзил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамида (Пример 87) (0,042 г, 0,08 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 0-5°C добавляли NaH (0,01 г, 60% мас./мас. в минеральном масле) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 15 мин. Затем отдельно синтезированный бензил 3-(метил((4-нитрофенокси)карбонил)амино)пропаноат (Syn. Comm., 2007, 37, 1927) (0,035 г, 0,098 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли в реакционную смесь и все перемешивали при 80°C в течение 3 дней. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и через 3 дня смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали раствором NaHCO_3 и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали колоночной хроматографией с получением указанного соединения (0,012 г, выход 20% и степень чистоты >99%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 741,2 $[\text{M}+\text{H}]$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,21 (д, $J=5,3$ Гц, 3H), 2,67 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 2,81 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,90 (с, 2H), 2,92 (с, 3H), 3,04 (с, 1H), 3,53 (с, 1H), 3,68 (с, 1H), 4,46-4,40 (м, 2H), 4,52 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 4,95 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 5,48 (д, $J=15,3$ Гц, 1H), 7,22-7,17 (м, 5H), 7,35 (д, $J=10,2$ Гц, 5H), 7,43 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 8,78 (с, 1H).

Пример 141: (S)-1-(3-карбамоил-2,6-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамида



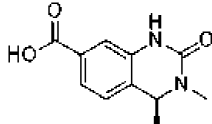
Пример 141 получали в соответствии со способами, описанными в Общих методиках 1-3 и 24 и способами, описанными ниже.

Получение 43: метил-3-(бромметил)-2,4-дифторбензоат



К перемешиваемому раствору коммерчески доступного метил-2,4-дифтор-3-метилбензоата (0,136 г, 0,73 ммоль) в CCl_4 (5 мл) при комнатной температуре добавляли NBS (0,143 г, 0,80 ммоль) с последующим добавлением AIBN (0,01 г, 0,06 ммоль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС, после которого реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением указанного соединения (0,18 г, выход 92% и степень чистоты 99%) в виде сероватого твердого липкого вещества.

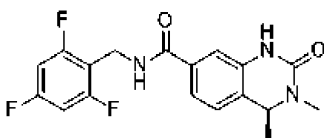
Получение 44: (S)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоновая кислота



К перемешиваемому раствору (S)-метил-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбок-

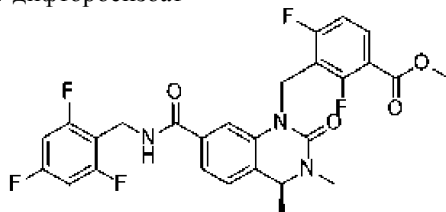
силата (Получение 14) (0,25 г, 1,0672 ммоль) в смеси растворителей ТГФ:Н₂О:МеОН (12 мл, 2:1:1) при комнатной температуре добавляли LiOH·Н₂О (0,358 г, 8,532 ммоль) и полученную реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции смесь подкисляли 1 Н НСl до pH ~ 3-4. Раствор дополнительно разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (0,25 г, степень чистоты 92%) в виде желтого твердого вещества, которое являлось достаточно чистым для использования в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z: 221 [M+H].

Получение 45: (S)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид



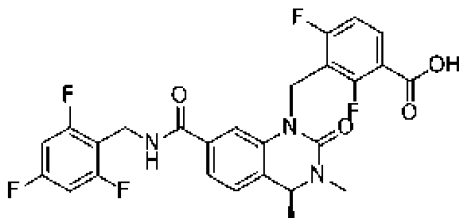
К перемешиваемому раствору (S)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоновой кислоты (Получение 44) (0,25 г, 1,14 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли НАТУ (0,52 г, 1,36 ммоль) с последующим добавлением ТЭА (0,17 г, 1,70 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 2,4,6-трифторбензиламин (0,219 г, 1,36 ммоль) и все дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением указанного соединения (0,28 г, выход 68% и степень чистоты 99%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z: 364 [M+H].

Получение 46: (S)-метил-3-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-2,4-дифторбензоат



К перемешиваемому раствору (S)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид (Пример 45) (0,12 г, 0,34 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0-5°C добавляли NaN (0,01 г, 60% мас./мас. в минеральном масле) и перемешивание продолжали в течение 15 мин. В данную смесь добавляли метил-3-(бромметил)-2,4-дифторбензоат (Получение 43) (0,1 г, 0,38 ммоль) и затем реакционную смесь далее перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин. После завершения реакции (что контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС) смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (0,2 г, степень чистоты 91%) в виде белого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z: 548 [M+H].

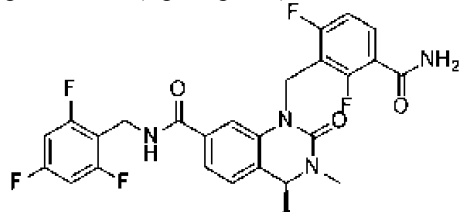
Получение 47: (S)-3-((3,4-Диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-2,4-дифторбензойная кислота (Пример 142)



К перемешиваемому раствору (S)-метил-3-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-2,4-дифторбензоата (Получение 46) (0,2 г, 0,37 ммоль) в смеси растворителей ТГФ:Н₂О:МеОН (8 мл, 2:1:1) при комнатной температуре добавляли LiOH·Н₂О (0,036 г, 0,73 ммоль) и полученную реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции смесь подкисляли 1 Н НСl до pH ~ 3-4. Погашенный раствор дополнительно разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, суши-

ли над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (0,14 г, выход 72% и степень чистоты 99,9%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 534 [M+H]. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,17 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,55-4,39 (м, 3H), 4,92 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 5,51 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 7,11 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,22-7,08 (м, 3H), 7,42 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,76 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 8,82 (т, $J=4,7$ Гц, 1H), 13,46 (уш.с, 1H).

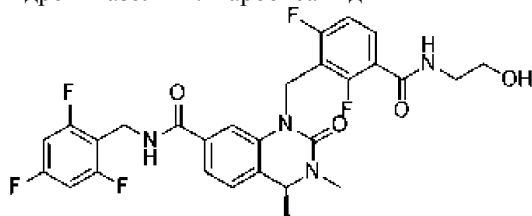
Получение 48: (S)-1-(3-карбамоил-2,6-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид (Пример 141)



К перемешиваемому раствору (S)-3-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-2,4-дифторбензойной кислоты (Пример 142) (0,14 г, 0,26 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли НАТУ (0,119 г, 0,31 ммоль) и затем ТЭА (0,053 г, 0,52 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляли формиат аммония (0,165 г, 2,63 ммоль) и полученную реакцию смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС, которая показала неполную конверсию исходного материала. Такое же количество НАТУ, ТЭА и формиата аммония дополнительно добавляли в реакцию смесь и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 2 ч. После окончания реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc .

Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением указанного соединения (0,06 г, выход 22,9% и степень чистоты 99,7%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 533,19 [M+H]. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,18 (д, $J=6,35$ Гц, 3H), 2,94 (с, 3H), 4,40-4,43 (м, 1H), 4,46-4,50 (м, 1H), 4,52-4,55 (м, 1H), 4,90 (д, $J=15,75$ Гц, 1H), 5,56 (д, $J=15,9$ Гц, 1H), 7,11 (т, $J=9,05$ Гц, 1H), 7,19-7,21 (м, 3H), 7,41 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,47 (уш.с, 1H), 7,54-7,57 (м, 1H), 7,65 (уш.с, 1H), 7,69 (уш.с, 1H), 8,84 (т, $J=4,85$ Гц, 1H).

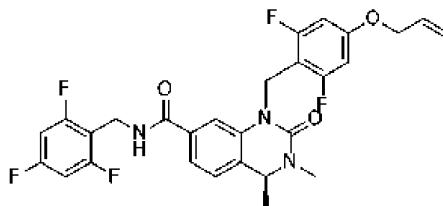
Пример 143: (S)-1-(2,6-дифтор-3-((2-гидроксиэтил)карбамоил)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид



К перемешиваемому раствору (S)-3-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-2,4-дифторбензойной кислоты (Пример 142) (0,16 г, 0,30 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли НАТУ (0,137 г, 0,36 ммоль) и затем ТЭА (0,046 г, 0,45 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли 2-аминоэтанол (0,022 г, 0,36 ммоль) и полученную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали раствором NaHCO_3 , затем соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением указанного соединения (0,065 г, выход 37,5% и степень чистоты 99,8%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 577,17 [M+H]. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,17 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 3,31-3,27 (м, 2H), 3,49-3,45 (м, 2H), 4,55-4,40 (м, 3H), 4,74 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,91 (д, $J=15,8$ Гц, 1H), 5,55 (д, $J=15,9$ Гц, 1H), 7,12 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,22-7,19 (м, 3H), 7,42 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,56-7,51 (м, 1H), 8,23 (уш.с, 1H), 8,85 (т, $J=5,0$ Гц, 1H).

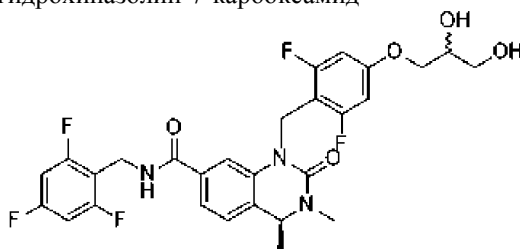
Примеры 144-147 получали в соответствии со способами, описанными в Общих методиках 20-23 и способами, описанными ниже.

Пример 144: (S)-1-(4-(аллилокси)-2,6-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид



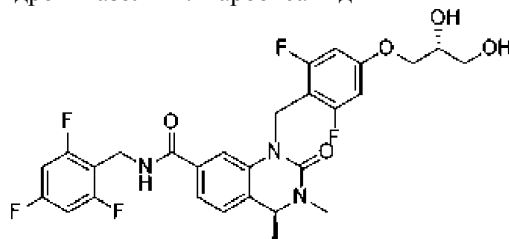
К перемешиваемому раствору (S)-1-(2,6-дифтор-4-гидроксibenзил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамида (Пример 78) (0,15 г, 0,30 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли K_2CO_3 (0,171 г, 0,74 ммоль) и затем при комнатной температуре добавляли аллилбромид (0,043 г, 0,36 ммоль). Всю реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением указанного соединения (0,14 г, выход 86,5% и степень чистоты 96,27%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 546,24 [M+H]; 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$): δ 1,16 (д, $J=6,1$ Гц, 3H), 2,94 (с, 3H), 4,42-4,39 (м, 1H), 4,55-4,46 (м, 4H), 4,74 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 5,25 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 5,38 (д, $J=16,9$ Гц, 1H), 5,52 (д, $J=15,4$ Гц, 1H), 6,00-5,95 (м, 1H), 6,69 (д, $J=10,1$ Гц, 2H), 7,23-7,18 (м, 3H), 7,40 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 8,80 (с, 1H).

Пример 145: (S)-1-(4-(2,3-дигидроксипропокси)-2,6-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамида



К перемешиваемому раствору (S)-1-(4-(аллилокси)-2,6-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамида (Пример 144) (0,06 г, 0,11 ммоль) в ацетоне (1 мл) при комнатной температуре добавляли тетраоксид осмия (0,0028 г, 0,011 ммоль), N-Оксид N-метилморфолина (0,0154 г, 0,13 ммоль) и воду (0,1 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную смесь выливали в насыщенный раствор Na_2SO_3 и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (0,020 г, выход 31,5% и степень чистоты 99,3%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 580,2 [M+H]. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$): δ 1,16 (д, $J=6,1$ Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 3,40-3,38 (м, 2H), 3,73 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 3,84 (уш.с, 1H), 3,96 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 4,52-4,39 (м, 3H), 4,75-4,70 (м, 2H), 4,99 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 5,52 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 6,65 (д, $J=24,9$ Гц, 2H), 7,23-7,18 (м, 3H), 7,39 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 8,80 (уш.с, 1H).

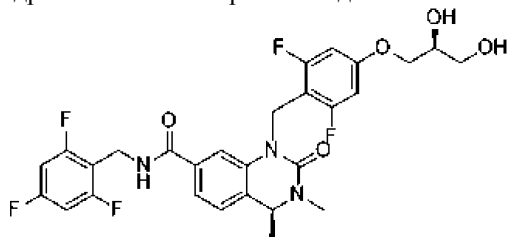
Пример 146: (S)-1-(4-((R)-2,3-дигидроксипропокси)-2,6-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамида



К перемешиваемому раствору (S)-1-(4-(аллилокси)-2,6-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамида (Пример 144) (0,075 г, 0,14 ммоль) в трет-бутаноле (1 мл) и воде (1 мл) при 0-5°C добавляли AD-mix- α (0,258 г) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (0,037 г, выход 46,4% и степень чистоты 99,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 580,2 [M+H]. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$): δ 1,16 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 3,40-3,38 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,74-3,71 (м, 1H), 3,85-3,82 (м, 1H), 3,97 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,43-4,39 (м, 1H), 4,52-4,47 (м, 2H), 4,68 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,74 (д, $J=15,9$ Гц, 1H), 4,98 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 5,52 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 6,65 (д, $J=9,9$ Гц, 2H),

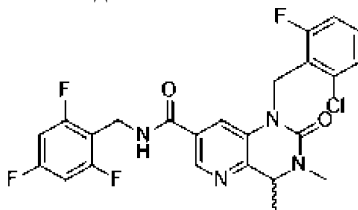
7,23-7,18 (м, 3H), 7,40 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 8,79 (с, 1H).

Пример 147: (S)-1-(4-((S)-2,3-дигидропропокси)-2,6-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамида



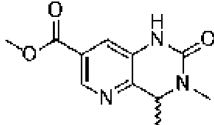
К перемешиваемому раствору (S)-1-(4-(аллилокси)-2,6-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамида (Пример 144) (0,075 г, 0,14 ммоль) в трет-бутаноле (1 мл) и воде (1 мл) при 0-5°C добавляли AD-mix-β (0,258 г) и реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (0,033 г, выход 41,4% и степень чистоты 99,0%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z: 580,19 [M+H]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,16 (д, J=6,1 Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 3,40-3,38 (т, J=10,5 Гц, 2H), 3,74-3,71 (м, 1H), 3,85 (т, J=7,7 Гц, 1H), 3,98-3,95 (м, 1H), 4,42-4,39 (м, 1H), 4,52-4,47 (м, 2H), 4,75-4,68 (м, 2H), 4,98 (д, J=4,7 Гц, 1H), 5,52 (д, J=15,7 Гц, 1H), 6,65 (д, J=10 Гц, 2H), 7,23-7,18 (м, 3H), 7,40 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 8,79 (с, 1H).

Пример 148: 1-(2-хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамида

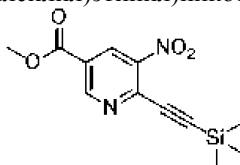


Пример 148 получали в соответствии со способами, описанными в Общих методиках 1-3 и способами, описанными ниже.

Получение 49: метил-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-d]пиримидин-7-карбоксилат

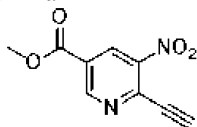


Стадия 1: метил-5-нитро-6-((триметилсилил)этинил)никотинат



Перемешиваемый раствор коммерчески доступного метил-6-хлор-5-нитроникотината (1,0 г, 4,62 ммоль) в ТГФ (20 мл) дегазировали N₂ и затем последовательно добавляли этилнитриметилсилан (0,544 г, 5,54 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,324 г, 0,46 ммоль), CuI (0,017 г, 0,089 ммоль) и триэтиламин (10 мл). Полученную реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС, после которого реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением указанного соединения (0,6 г, выход 46,6% и степень чистоты 98%) в виде маслянистой жидкости. ЖХ-МС m/z: 279 [M+H].

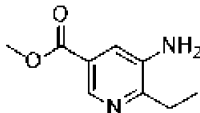
Стадия 2: метил-6-этинил-5-нитроникотинат



К перемешиваемому раствору метил-5-нитро-6-((триметилсилил)этинил)никотината (Стадия 1) (0,65 г, 2,34 ммоль) в безводном ДХМ (25 мл) и MeOH (25 мл) при 0-5°C добавляли 3 капли уксусной

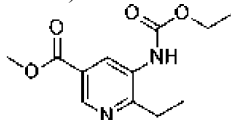
кислоты с последующим добавлением KF (0,069 г, 1,18 ммоль) и все перемешивали при той же температуре в течение 10 мин. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и после завершения реакции реакционную смесь гасили раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (0,54 г, выход 100% и степень чистоты >85%) в виде бледно-желтой смолы, которую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z : 205,78 $[\text{M}^+]$.

Стадия 3: метил-5-амино-6-этилникотинат

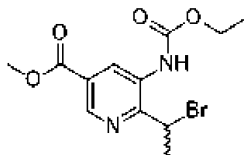


К перемешиваемому раствору метил-6-этинил-5-нитроникотината (Стадия 2) (0,48 г, 2,32 ммоль) в безводном EtOAc (15 мл) добавляли 10% Pd/C (0,0272 г, 0,26 ммоль, 10% мас./мас. на угле) в атмосфере газообразного N_2 и полученную смесь затем продували дважды газообразным N_2 и затем газообразным H_2 . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч под давлением шарика с газообразным H_2 . После завершения реакции смесь фильтровали через тонкий слой целита и данный слой промывали EtOAc трижды в инертной атмосфере. Объединенный фильтрат упаривали досуха при пониженном давлении с получением указанного соединения (0,39 г, выход 95% и степень чистоты >92%) в виде коричневой смолы. ЖХ-МС m/z : 181,02 $[\text{M}+\text{H}]$.

Стадия 4: метил-5-((этоксикарбонил)амино)-6-этилникотинат

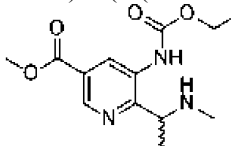


К раствору метил-5-амино-6-этилникотината (Стадия 3) (0,39 г, 2,16 ммоль) в безводном ДХЭ (15 мл) и пиридине (0,37 г, 4,67 ммоль) при 0-5°C по каплям добавляли этилхлорформиат (0,28 г, 2,58 ммоль) в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и после завершения реакции реакционную массу гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали колоночной хроматографией с получением указанного соединения (0,34 г, выход 63% и степень чистоты >91%) в виде сероватого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 253,01 $[\text{M}+\text{H}]$. Стадия 5: метил-6-(1-бромэтил)-5-((этоксикарбонил)амино)никотинат



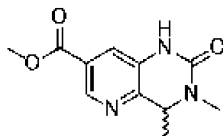
К раствору метил-5-((этоксикарбонил)амино)-6-этилникотината (Стадия 4) (0,2 г, 0,79 ммоль) в CCl_4 (20 мл) добавляли NBS (0,155 г, 0,87 ммоль) и AIBN (0,013 г, 0,079 ммоль) в атмосфере азота и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 75-80°C в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после израсходования исходных материалов реакционную массу гасили насыщенным водным раствором тиосульфата натрия и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали колоночной хроматографией с получением указанного соединения (0,2 г, выход 76% и степень чистоты >88%) в виде сероватого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 253,01 $[\text{M}+\text{H}]$.

Стадия 6: метил-5-((этоксикарбонил)амино)-6-(1-(метиламино)этил)никотинат



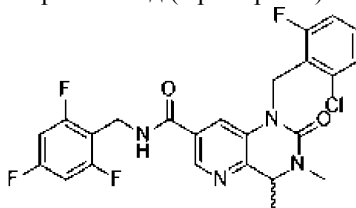
К перемешиваемому раствору метил-6-(1-бромэтил)-5-((этоксикарбонил)амино)никотината (Стадия 5) (0,2 г, 0,60 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли K_2CO_3 (0,417 г, 3,01 ммоль) и $\text{MeNH}_2 \cdot \text{HCl}$ (0,061 г, 0,90 ммоль) в атмосфере азота и объединенную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Через указанное время растворитель упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который растворяли в воде и экстрагировали дважды ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (0,18 г, выход 106% и степень чистоты >70%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z : 282,2 $[\text{M}+\text{H}]$.

Стадия 7: метил-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиrido[3,2-d]пиримидин-7-карбоксилат



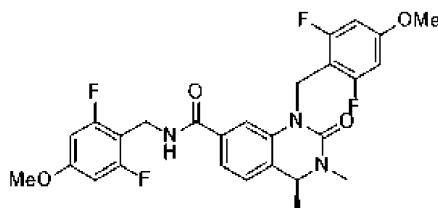
К перемешиваемому раствору метил-5-((этоксикарбонил)амино)-6-(1-(метиламино)этил)никотината (Стадия 6) (0,18 г, 0,64 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли K_2CO_3 (0,09 г, 1,33 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и после завершения реакции растворитель упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который растворяли в воде и экстрагировали дважды ДХМ. Органические слои сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси 52% EtOAc/гексан в качестве элюента с получением указанного соединения (0,07 г, выход 46,6% и степень чистоты >87%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 236,02 [M+H].

Получение 50: 1-(2-хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-d]пиримидин-7-карбоксамид (Пример 148)



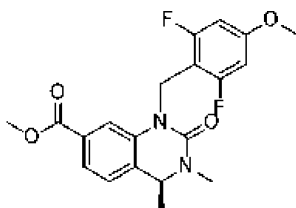
К перемешиваемому раствору 1-(2-хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-d]пиримидин-7-карбоновой кислоты (полученной из продукта Получения 49 в соответствии со способами, описанными в Общих методиках 2 и 3) (0,04 г, 0,11 ммоль) в безводном ДМФА (2 мл) при комнатной температуре добавляли ТЭА (0,034 г, 0,34 ммоль) и НАТУ (0,05 г, 0,13 ммоль) в атмосфере газообразного N_2 . После перемешивания в течение 10-15 мин в реакционную смесь добавляли 2,4,6-трифторбензиламин (0,018 г, 0,11 ммоль) и перемешивание продолжали в течение еще 1 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ или ЖХ-МС и после завершения реакции смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (0,005 г, выход 10% и степень чистоты 99,0%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 507,10 [M+H]. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$): δ 1,28 (д, J=6,6 Гц, 3H), 2,97 (с, 3H), 4,42-4,52 (м, 2H), 4,57-4,61 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,92 (д, J=15,75 Гц, 1H), 5,49 (д, J=15,7 Гц, 1H), 7,16-7,24 (м, 3H), 7,30-7,37 (м, 2H), 7,76 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 9,01 (уш.с, 1H).

Пример 149: (S)-N,1-бис(2,6-дифтор-4-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид



Пример 149 получали в соответствии со способами, описанными в Общих методиках 1-3 и способами, описанными ниже.

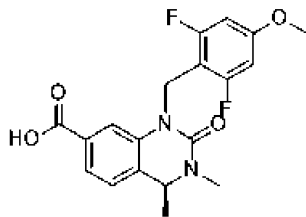
Получение 51: (S)-метил-1-(2,6-дифтор-4-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксилат



К перемешиваемому раствору (S)-метил-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксилата (Получение 14) (0,1 г, 0,43 ммоль) в ДМФА (3 мл) при 0-5°C в инертной атмосфере добавляли NaH (0,014 г, 60% суспензия в минеральном масле) и все оставляли перемешиваться в течение 15 мин. Затем добавляли 2-(бромметил)-1,3-дифтор-5-метоксибензол (0,119 г, 0,47 ммоль) и реакционную смесь дополнительно оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции смесь гасили насыщенным раство-

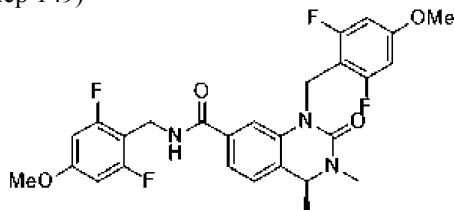
ром NH_4Cl и экстрагировали EtOAc . Органические слои промывали холодной водой и затем соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (0,166 г, выход 100% и степень чистоты >95%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 391,14 $[\text{M}+\text{H}]$.

Получение 52: (S)-1-(2,6-дифтор-4-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоновая кислота



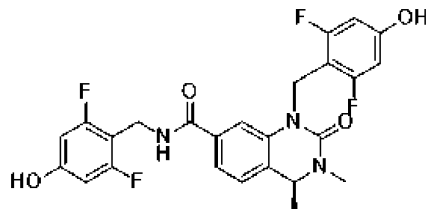
К перемешиваемому раствору (S)-метил-1-(2,6-дифтор-4-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксилата (Получение 51) (0,166 г, 0,43 ммоль) в смеси растворителей ТГФ: H_2O : MeOH (4 мл, 2:1:1) при комнатной температуре добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,071 г, 1,70 ммоль) и все оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции (что контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС) реакционную массу промывали EtOAc . Водный слой подкисляли 1 Н HCl до pH 2-3 и экстрагировали EtOAc . Органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (0,15 г, выход 94%) в виде белого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z : 377,12 $[\text{M}+\text{H}]$.

Получение 53: (S)-N,1-бис(2,6-дифтор-4-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид (Пример 149)



К перемешиваемому раствору (S)-1-(2,6-дифтор-4-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоновой кислоты (Получение 52) (0,05 г, 0,13 ммоль) в ДМФА (3 мл) при комнатной температуре добавляли NATU (0,076 г, 0,20 ммоль) и ТЭА (0,037 мл, 0,27 ммоль) и все оставляли перемешиваться в течение 15-20 мин. Затем добавляли (2,6-дифтор-4-метоксифенил)метанамин (0,020 мл, 0,13 ммоль) и смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС и после завершения реакции смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором K_2CO_3 , 1 Н HCl и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (0,04 г, выход 57% и степень чистоты 99,9%) в виде сероватого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 532,22 $[\text{M}+\text{H}]$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,16 (д, $J=6,3$ Гц, 3H), 2,94 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 4,36-4,39 (м, 1H), 4,42-4,46 (м, 1H), 4,50-4,52 (м, 1H), 4,74 (д, $J=15,65$ Гц, 1H), 5,53 (д, $J=15,5$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J=9,95$ Гц, 2H), 6,75 (д, $J=9,35$ Гц, 2H), 7,18 (д, $J=7,85$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=7,75$ Гц, 1H), 7,46 (уш.с, 1H), 8,70 (уш.с, 1H).

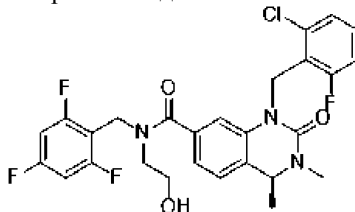
Пример 150: (S)-N-бис(2,6-Дифтор-4-гидроксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид



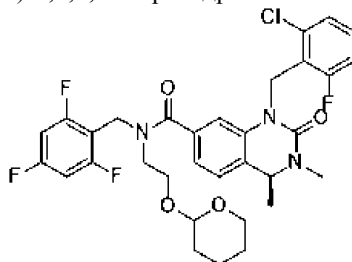
К перемешиваемому раствору (S)-N,1-бис(2,6-дифтор-4-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид (Пример 149) (0,11 г, 0,21 ммоль) в ДХМ (4 мл) при 0-5°C добавляли BBr_3 (0,41 мл, 0,41 ммоль, 1 М раствор в ДХМ) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС, которая показала неполную конверсию исходного материала. Добавляли следующую порцию BBr_3 (1,2 мл, 1,22 ммоль) и после израсходования исходного материала (что контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с

получением неочищенного соединения, которое очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (0,06 г, выход 57% и степень чистоты 99,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 504,19 $[M+H]$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 1,15 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,31-4,52 (м, 3H), 4,68 (д, $J=15,70$ Гц, 1H), 5,50 (д, $J=15,65$ Гц, 1H), 6,37 (д, $J=9,85$ Гц, 2H), 6,46 (д, $J=9,25$ Гц, 2H), 7,17 (д, $J=7,75$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=7,80$ Гц, 1H), 7,44 (уш.с, 1H), 8,62 (уш.с, 1H), 10,38 (уш.с, 2H).

Пример 151: (S)-(2-хлор-6-фторбензил)-N-(2-гидроксиэтил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид

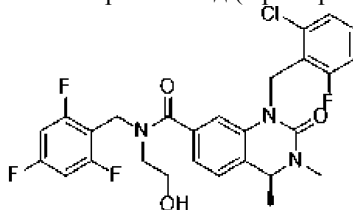


Получение 54: (4S)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид



К перемешиваемому раствору (S)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид (Пример 76) (0,1 г, 0,20 ммоль) в ДМФА (3 мл) при 0-5°C добавляли NaH (5,7 г, 60% суспензия в минеральном масле) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 15 мин. В данную реакционную смесь добавляли 2-(2-бромэтокси)тетрагидро-2H-пиран (0,05 г, 0,24 ммоль) и все дополнительно перемешивали в течение ночи. На следующий день реакционную смесь нагревали при 60-65°C в течение 2 ч и добавляли 2^ю такую же порцию NaH и 2-(2-бромэтокси)тетрагидро-2H-пирана и продолжали перемешивание при 60-65°C в течение 2 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС, которая показала неполную конверсию исходного материала. Добавляли 3-ю такую же порцию NaH и 2-(2-бромэтокси)тетрагидро-2H-пирана и смесь нагревали в течение 2 ч. После полного израсходования исходного материала реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (0,095 г, выход 75% и степень чистоты >65%) в виде неочищенного продукта, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z : 634 $[M+H]$.

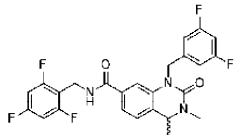
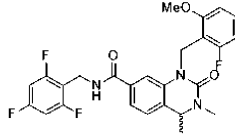
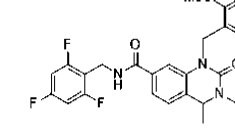
Получение 55: (S)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-(2-гидроксиэтил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид (Пример 151)

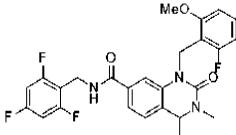
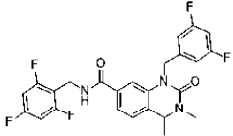
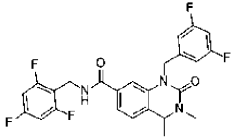


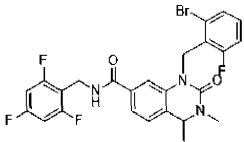
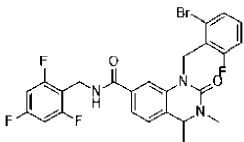
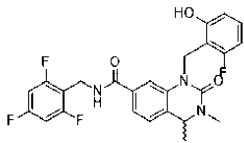
К перемешиваемому раствору (4S)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид (Получение 54) (0,095 г, 0,19 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) при 0-5°C по каплям добавляли водный раствор HCl (0,3 мл, 35% в воде). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Завершение реакции подтверждали с помощью ТСХ и ЖХ. Растворители упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (0,018 г, выход 21,8% и степень чистоты >90%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 550 $[M+H]$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 1,25 (уш.с, 3H), 2,83 (с, 2H), 2,97 (уш.с, 3H), 3,76 (уш.с, 2H), 4,26 (уш.с, 2H), 4,60 (уш.с, 1H), 4,88 (уш.с, 1H), 5,72 (уш.с, 1H), 7,17-7,29 (м, 6H), 7,54 (уш.с, 2H).

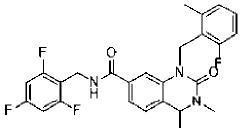
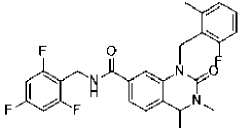
Примеры 152-300.

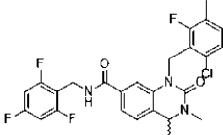
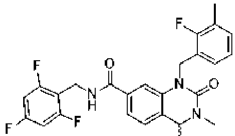
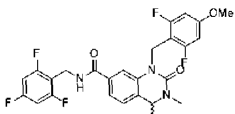
Примеры 152-300 были получены способом, аналогичным описанному в Примерах 74-76, исходя из соответствующего хиназолина и используя соответствующие бензилгалогениды и амины, как описано в Общих методиках 1-14.

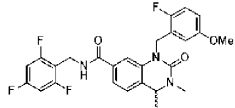
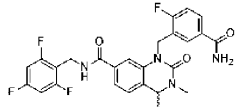
Прим ер	Формула	IUPAC Название	¹ H-ЯМР	ЖХ-МС [M+H]
152		1-(3,5- дифторбензил)- 3,4-диметил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензил) -1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,28 (д, J=6,48 Гц, 3H), 2,98 (с, 3H), 4,40 (с, 2H), 4,63 (q, J=6,50 Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 6,88 (д, J=6,8 Гц, 2H), 7,08-7,15 (м, 4H), 7,24 (д, J=7,84 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,76 Гц, 1H), 8,81 (т, J=5,02 Гц, 1H).	490,3
153		1-(2-фтор-6- метоксибензил) -3,4-диметил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензил) -1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,14 (д, J=6,12 Гц, 3H), 2,94 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 4,40-4,48 (м, 3H), 4,74 (д, J=15,6 Гц, 1H), 5,58 (д, J=15,36 Гц, 1H), 6,68 (т, J=9,36 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,32 Гц, 1H), 7,12-7,20 (м, 4H), 7,33 (д, J=7,48 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 8,70 (уш.с, 1H).	501,8
154	 (индивидуальный энантиомер)	1-(2-фтор-6- метоксибензил) -3,4-диметил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензил) -1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,14 (д, J=6,48 Гц, 3H), 2,94 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 4,43 (д, J=4,56 Гц, 2H), 4,48 (q, J=6,48 Гц, 1H), 4,74 (д, J=15,44 Гц, 1H), 5,58 (д, J=15,48 Гц, 1H), 6,68 (т, J=9,28 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,44 Гц, 1H), 7,13 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,15-7,24 (м, 3H), 7,33	502,3

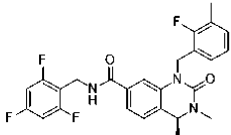
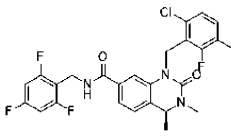
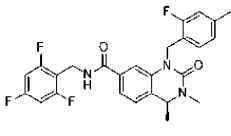
			(д, $J=7,76$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 8,70 (т, $J=4,96$ Гц, 1H).	
155	 (индивидуальный энантиомер)	1-(2-фтор-6-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,14 (д, $J=6,52$ Гц, 3H), 2,94 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 4,42-4,45 (м, 2H), 4,48 (q, $J=6,36$ Гц, 1H), 4,74 (д, $J=15,44$ Гц, 1H), 5,58 (д, $J=15,44$ Гц, 1H), 6,68 (т, $J=9,28$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=8,44$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,16-7,24 (м, 3H), 7,33 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 8,70 (т, $J=4,92$ Гц, 1H).	502,2
156	 (индивидуальный энантиомер)	1-(3,5-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,28 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,98 (с, 3H), 4,40 (с, 2H), 4,63 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 6,88 (д, $J=6,76$ Гц, 2H), 7,08-7,15 (м, 4H), 7,24 (д, $J=7,84$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=7,64$ Гц, 1H), 8,80 (уш.с, 1H).	490,3
157	 (индивидуальный энантиомер)	1-(3,5-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,28 (д, $J=6,36$ Гц, 3H), 2,98 (с, 3H), 4,40 (с, 2H), 4,63 (q, $J=6,44$ Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 6,88 (д, $J=6,88$ Гц, 2H),	490,3

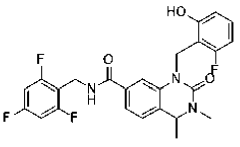
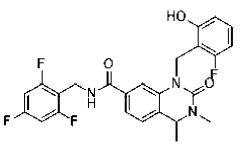
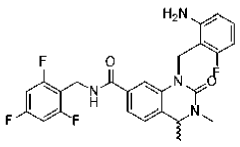
		тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	7,07-7,15 (м, 4H), 7,23 (д, $J=7,80$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=7,76$ Гц, 1H), 8,80 (уш.с, 1H).	
158	 (индивидуальный энантиомер)	1-(2-бром-6- фторбензил)- 3,4-диметил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензил) -1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,24 (д, $J=6,48$ Гц, 3H), 2,92 (с, 3H), 4,38- 4,49 (м, 2H), 4,53 (q, $J=6,48$ Гц, 1H), 4,91 (д, $J=15,76$ Гц, 1H), 5,46 (д, $J=15,72$ Гц, 1H), 7,13-7,27 (м, 5H), 7,39- 7,46 (м, 3H), 8,73 (т, $J=4,96$ Гц, 1H).	550,1
159	 (индивидуальный энантиомер)	1-(2-бром-6- фторбензил)- 3,4-диметил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензил) -1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,24 (д, $J=6,32$ Гц, 3H), 2,92 (с, 3H), 4,39- 4,45 (м, 2H), 4,53 (q, $J=6,64$ Гц, 1H), 4,91 (д, $J=15,68$ Гц, 1H), 5,14- 7,25 (м, 5H), 7,39-7,46 (м, 3H), 8,74 (уш.с, 1H).	550,2
160		1-(2-фтор-6- гидроксибензил)-3,4-диметил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензил) -1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,18 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,94 (с, 3H), 4,37- 4,45 (м, 2H), 4,48 (q, $J=6,36$ Гц, 1H), 4,74 (д, $J=15,48$ Гц, 1H), 5,49 (д, $J=15,4$ Гц, 1H), 6,49 (т, $J=9,92$ Гц, 1H), 6,63 (д, $J=8,24$ Гц, 1H), 7,02 (дд, $J1=8,24$ Гц, $J2=15,12$ Гц, 1H), 7,15-	488,2

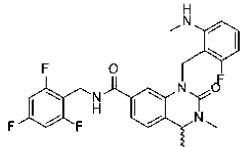
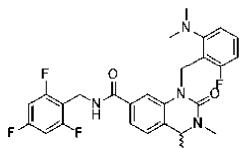
			7,20 (м, 3H), 7,34 (д, $J=7,52$ Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 8,68 (т, $J=7$ Гц, 1H), 10,24 (с, 1H).	
161	 (индивидуальный энантиомер)	1-(2-фтор-6-метилбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,20 (д, $J=6,48$ Гц, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,41-4,45 (м, 2H), 4,53 (q, $J=6,52$ Гц, 1H), 4,83 (д, $J=15,72$ Гц, 1H), 5,44 (д, $J=15,72$ Гц, 1H), 6,92 (т, $J=10,44$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=7,48$ Гц, 1H), 7,13-7,21 (м, 4H), 7,39 (д, $J=7,84$ Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 8,75 (уш.с, 1H).	485,7
162	 (индивидуальный энантиомер)	1-(2-фтор-6-метилбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,20 (д, $J=6,52$ Гц, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,41-4,45 (м, 2H), 4,53 (q, $J=6,52$ Гц, 1H), 4,83 (д, $J=15,72$ Гц, 1H), 5,44 (д, $J=15,72$ Гц, 1H), 6,92 (т, $J=10,44$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=7,52$ Гц, 1H), 7,13-7,21 (м, 4H), 7,39 (д, $J=7,80$ Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 8,75 (уш.с, 1H).	485,8

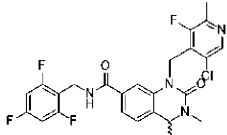
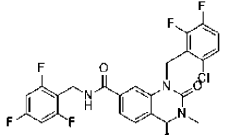
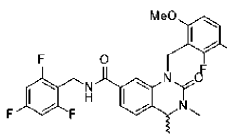
163		1-(6-хлор-2-фтор-3-метилбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,22 (д, J=6,55 Гц, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 4,42-4,49 (3, 2H), 4,54 (q, J=6,15 Гц, 1H), 4,88 (д, J=15,65 Гц, 1H), 5,57 (д, J=15,65 Гц, 1H), 7,16-7,22 (м, 5H), 7,39 (д, J=7,85 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 8,76 (т, J=4,85 Гц, 1H).	520,4
164		1-(2-фтор-3-метилбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,27 (д, J=6,5 Гц, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,96 (с, 3H), 4,39 (т, J=4,5 Гц, 2H), 4,61-4,65 (q, J=6,35 Гц, 1H), 5,03 (д, J=19,95 Гц, 1H), 5,23 (д, J=17 Гц, 1H), 6,80 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,97 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,14-7,18 (м, 3H), 7,21 (с, 1H), 7,24 (д, J=7,85 Гц, 1H), 7,43-7,44 (дд, J1=1,1 Гц, J2=7,75 Гц, 1H), 8,84 (т, J=5,1 Гц, 1H).	486,24
165		1-(2,6-дифтор-4-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,16 (д, J=6,5 Гц, 3H), 2,94 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 4,38-4,42 (м, 1H), 4,47-4,53 (м, 2H), 4,73 (д, J=15,7 Гц, 1H),	520,18

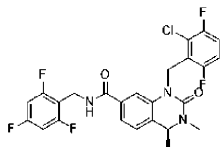
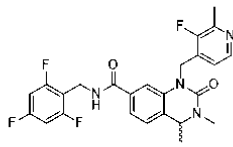
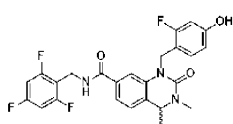
		-1,2,3,4-тетрагидрохина золин-7-карбоксамид	5,54 (д, $J=15,65$ Гц, 1Н), 6,67 (д, $J=10$ Гц, 2Н), 7,18-7,23 (м, 3Н), 7,40 (д, $J=8,05$ Гц, 1Н), 7,45 (с, 1Н), 8,80 (т, $J=4,95$ Гц, 1Н).	
166		1-(2-фтор-5-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохина золин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,27 (д, $J=6,5$ Гц, 3Н), 2,97 (с, 3Н), 3,62 (с, 3Н), 4,40 (д, $J=5\text{Hz}$, 2Н), 4,61-4,65 (q, $J=6,35$ Гц, 1Н), 4,98 (д, $J=16,85$ Гц, 1Н), 5,26 (д, $J=16,65$ Гц, 1Н), 6,53-6,55 (м, 1Н), 6,81-6,84 (м, 1Н), 7,13-7,19 (м, 3Н), 7,24-7,25 (м, 2Н), 7,44-7,46 (дд, $J_1=1,0$ Гц, $J_2=7,8$ Гц, 1,0 Н), 8,85 (т, $J=5,1$ Гц, 1Н).	502,17
167		1-(5-карбамоил-2-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохина золин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,27 (д, $J=6,48$ Гц, 3Н), 2,95 (с, 3Н), 4,37 (с, 2Н), 4,62 (q, $J=5,6$ Гц, 1Н), 5,06 (д, $J=17,52$ Гц, 1Н), 16,28 Гц, 1Н), 7,10-7,16 (м, 3Н), 7,21-7,28 (м, 3Н), 7,41 (д, $J=7,36$ Гц, 1Н), 7,56 (д, $J=6,8$ Гц, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,91 (с, 1Н), 8,78 (с, 1Н).	515,3

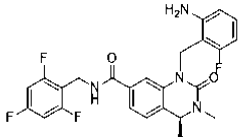
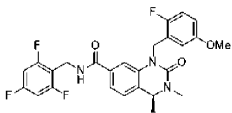
168		(S)-1-(2-фтор-3-метилбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,27 (д, J=6,5 Гц, 3Н), 2,24 (с, 3Н), 2,96 (с, 3Н), 4,39 (т, J=4,55 Гц, 2Н), 4,61-4,65 (q, J=6,30 Гц, 1Н), 5,03 (д, J=16,95 Гц, 1Н), 5,22 (д, J=16,95 Гц, 1Н), 6,80 (т, J=7,3 Гц, 1Н), 6,97 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 7,14-7,25 (м, 5Н), 7,44 (д, J=7,95 Гц, 1Н), 8,84 (т, J=6,55 Гц, 1Н).	486,18
169		(S)-1-(6-хлор-2-фтор-3-метилбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,22 (д, J=5,05 Гц, 3Н), 2,13 (с, 3Н), 2,94 (с, 3Н), 4,39-4,49 (м, 2Н), 4,51-4,55 (q, J=6,55 Гц, 1Н), 4,88 (д, J=15,6 Гц, 1Н), 5,57 (д, J=15,65 Гц, 1Н), 7,16-7,22 (м, 5Н), 7,39 (д, J=7,75 Гц, 1Н), 7,46 (с, 1Н), 8,76 (т, J=4,95 Гц, 1Н).	520,14
170		(S)-1-(2-фтор-4-метилбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,26 (д, J=6,5 Гц, 3Н), 2,26 (с, 3Н), 2,97 (с, 3Н), 4,36-4,44 (м, 2Н), 4,59-4,63 (q, J=6,25 Гц, 1Н), 4,98 (д, J=16,65 Гц, 1Н), 5,22 (д, J=16,6 Гц, 1Н), 6,88-6,93 (м, 2Н), 7,04	486,18

			(д, $J=11,4$ Гц, 1H), 7,16-7,24 (м, 4H), 7,43 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,84 (т, $J=4,9$ Гц, 1H).	
171	 (индивидуальный энантиомер)	1-(2-фтор-6- гидроксибензил)-3,4-диметил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензил) -1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,18 (д, $J=5,92$ Гц, 3H), 2,94 (с, 3H), 4,42- 4,49 (м, 3H), 4,74 (д, $J=15,4$ Гц, 1H), 5,49 (д, $J=15,48$ Гц, 1H), 6,49 (т, $J=9,22$ Гц, 1H), 6,63 (д, $J=7,68$ Гц, 1H), 7,01 (q, $J=7,68$ Гц, 1H), 7,13-7,20 (м, 3H), 7,34 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 8,69 (уш.с, 1H), 10,25 (с, 1H).	488,0
172	 (индивидуальный энантиомер)	(R)-1-(2-фтор-6- гидроксибензил)-3,4-диметил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензил) -1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,18 (д, $J=5,92$ Гц, 3H), 2,94 (с, 3H), 4,41- 4,49 (м, 3H), 4,74 (д, $J=15,8$ Гц, 1H), 5,49 (д, $J=15,76$ Гц, 1H), 6,49 (т, $J=8,92$ Гц, 1H), 6,63 (д, $J=7,92$ Гц, 1H), 7,01 (q, $J=7,72$ Гц, 1H), 7,13-7,20 (м, 3H), 7,34 (д, $J=8,12$ Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 8,69 (уш.с, 1H), 10,25 (с, 1H).	487,8
173		1-(2-амино-6- фторбензил)- 3,4-диметил-2- оксо-N-(2,4,6-	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,16 (д, $J=6,35$ Гц, 3H), 2,95 (с, 3H), 4,40- 4,52 (м, 3H), 4,81 (д,	487,20

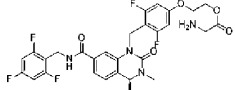
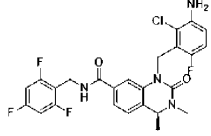
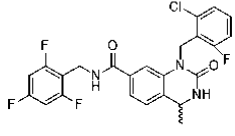
		трифторбензил)- -1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	$J=15,75$ Гц, 1H), 5,36 (д, $J=16,15$ Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 6,24 (т, $J=9,3$ Гц, 1H), 6,44 (д, $J=8,05$ Гц, 1H), 6,89-6,94 (q, $J=7,25$ Гц, 1H), 7,17-7,23 (м, 3H), 7,40 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 8,73 (уш.с, 1H).	
174		1-(2-фтор-6-(метиламино)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,12 (д, $J=6,45$ Гц, 3H), 2,7 (д, $J=4,7$ Гц, 3H), 2,96 (с, 3H), 4,44-4,52 (м, 3H), 4,84 (д, $J=15,9$ Гц, 1H), 5,33 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 5,58 (д, $J=4,75$ Гц, 1H), 6,28-6,34 (м, 2H), 7,04-7,08 (q, $J=7,85$ Гц, 1H), 7,16-7,23 (м, 3H), 7,40 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,72 (т, $J=5,05$ Гц, 1H).	501,27
175		1-(2-(диметиламино)-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,18 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,69 (с, 6H), 2,97 (с, 3H), 4,23-4,35 (м, 1H), 4,44-4,50 (м, 2H), 4,78 (д, $J=15,35$ Гц, 1H), 5,75 (д, $J=15,85$ Гц, 1H), 6,72 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=8,05$ Гц, 1H), 7,08-7,24 (м,	515,25

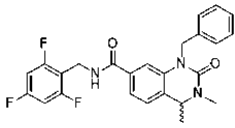
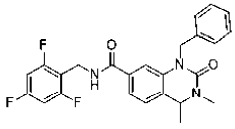
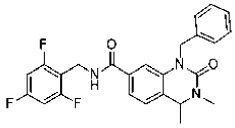
			5H), 7,39 (с, 1H), 8,65 (уш.с, 1H).	
176		1-((5-хлор-3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)метил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,24 (д, J=5,75 Гц, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,44 (уш.с, 2H), 4,56-4,57 (м, 1H), 5,0 (д, J=15,9 Гц, 1H), 5,45 (д, J=15,95 Гц, 1H), 7,18-7,24 (м, 3H), 7,40-7,45 (м, 2H), 8,36 (с, 1H), 8,81 (уш.с, 1H).	521,18
177		(S)-1-(6-хлор-2,3-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,23 (д, J=5,55 Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,41-4,49 (м, 2H), 4,54-4,56 (м, 1H), 4,96 (д, J=15,5 Гц, 1H), 5,48 (д, J=15,65 Гц, 1H), 7,18-7,24 (м, 3H), 7,35 (уш.с, 1H), 7,40-7,45 (м, 3H), 8,81 (уш.с, 1H).	524,13
178		1-(2,3-дифтор-6-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,16 (д, J=6,5 Гц, 3H), 2,95 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 4,40-4,44 (м, 2H), 4,49-4,53 (q, J=6,45 Гц, 1H), 4,80 (д, J=15,65 Гц, 1H), 5,56 (д, J=15,7 Гц, 1H), 6,69-6,81 (м, 1H), 7,16-7,21 (m 3H), 7,24-7,30	520,17

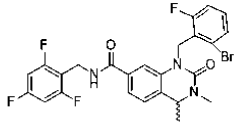
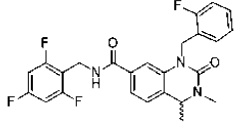
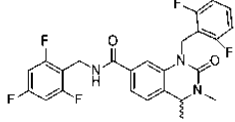
			(м, 1H), 7,37 (д, $J=7,75$ Гц, 1H), 7,47 (уш.с, 1H), 8,76 (т, $J=5$ Гц, 1H).	
179		(S)-1-((2-хлор-3,6-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,22 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,39-4,50 (м, 2H), 4,52-4,56 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,96 (д, $J=15,75$ Гц, 1H), 5,53 (д, $J=15,8$ Гц, 1H), 7,19-7,26 (м, 4H), 7,38-7,45 (м, 3H), 8,79 (т, $J=4,9$ Гц, 1H).	524,13
180		1-((3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)метил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,30 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 2,46 (д, $J=2,85$ Гц, 3H), 2,97 (с, 3H), 4,39 (д, $J=5,05$ Гц, 2H), 4,63-4,67 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,13 (д, $J=17,7$ Гц, 1H), 5,20 (д, $J=17,65$ Гц, 1H), 6,80 (т, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,14-7,18 (м, 3H), 7,28 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,46-7,48 (м, 1H), 8,16 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,86 (т, $J=5,1$ Гц, 1H).	487,19
181		1-(2-фтор-4-гидроксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,24 (д, $J=6,3$ Гц, 3H), 2,96 (с, 3H), 4,45-4,40 (м, 2H), 4,61-4,57 (м, 1H), 4,88 (д, $J=16,3$ Гц, 1H), 5,18 (д, $J=16,5$	488,13

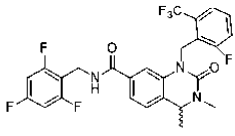
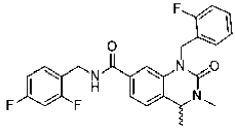
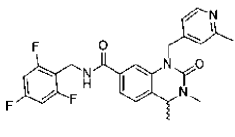
		тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	Гц, 1H), 6,56-6,48 (м, 2H), 6,87 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 3H), 7,26 (с, 1H), 7,42 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,83 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 9,81 (с, 1H).	
182		(S)-1-(2-амино-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохина золин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,16 (уш.с, 3H), 2,95 (уш.с, 3H), 4,44-4,50 (м, 3H), 4,82 (д, $J=15,4$ Гц, 1H), 5,35-5,42 (м, 3H), 6,24 (уш.с, 1H), 6,44 (уш.с, 1H), 6,92 (уш.с, 1H), 7,17-7,21(м, 3H), 7,41 (уш.с, 1H), 7,65 (уш.с, 1H), 8,73 (уш.с, 1H).	487,23
183		(S)-1-(2-фтор-5-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохина золин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,27 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 2,97 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 4,40 (д, $J=4,85$ Гц, 2H), 4,61-4,65 (q, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,98 (д, $J=16,8$ Гц, 1H), 5,24 (д, $J=16,65$ Гц, 1H), 6,53-6,54 (м, 1H), 6,81-6,84 (м, 1H), 7,13-7,25 (м, 5H), 7,45 (д, $J=7,85$ Гц, 1H), 8,85 (т, $J=4,85$ Гц, 1H).	502,17

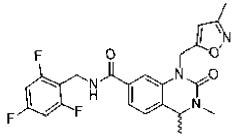
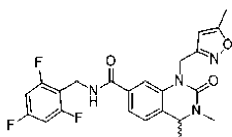
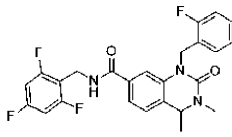
184		(S)-1-((5-хлор-3-фтор-2-метокси-пириди-н-4-ил)метил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,24 (д, J=6,5 Гц, 3H), 2,92 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 4,48-4,39 (м, 2H), 4,59-4,55 (м, 1H), 5,00 (д, J=16,2 Гц, 1H), 5,39 (д, J=16,1 Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 3H), 7,38 (с, 1H), 7,45 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,83 (т, J=4,8 Гц, 1H).	537,13
185		(S)-метил 2-хлор-3-(((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназол ин-1(2H)-ил)метил)-4-фторбензоат	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,22 (д, J=5,9 Гц, 3H), 2,92 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 4,54-4,41 (м, 3H), 4,99 (д, J=15,5 Гц, 1H), 5,47 (д, J=15,6 Гц, 1H), 7,23-7,18 (м, 3H), 7,29 (т, J=9,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,73 (т, J=6,5 Гц, 1H), 8,81 (с, 1H).	564,14
186		(S)-1-(3-карбамоил-2-хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,23 (д, J=6,1 Гц, 3H), 2,94 (с, 3H), 4,42-4,39 (м, 1H), 4,54-4,47 (м, 2H), 4,94 (д, J=15,9 Гц, 1H), 5,51 (д, J=15,8 Гц, 1H), 7,22-7,19 (м, 4H), 7,36 (т, J=6,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,60	549,16

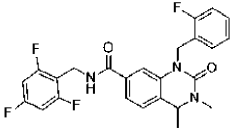
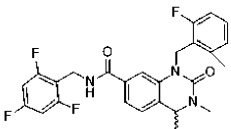
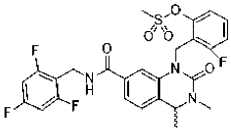
		карбоксамид	(с, 1H), 7,90 (с, 1H), 8,81 (с, 1H).	
187		(S)-2-(4-((3,4- диметил-2- оксо-7-((2,4,6- трифторбензил) карбамоил)-3,4- дигидрохиназол ин-1(2H)- ил)метил)-3,5- дифторфенокси)этил 2- аминоацетат	500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,13 (д, J=23,8 Гц, 3H), 2,94 (с, 3H), 3,70 (д, J=21,8 Гц, 1H), 3,86 (с, 2H), 4,21 (уш.с, 2H), 4,53-4,39 (м, 5H), 4,75 (д, J=15,6 Гц, 1H), 5,54 (д, J=15,4 Гц, 1H), 6,72 (д, J=10 Гц, 2H), 7,24-7,19 (м, 3H), 7,40 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 8,82 (уш.с, 1H).	607,16
188		(S)-1-(3-амино- 2-хлор-6- фторбензил)- 3,4-диметил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензил) -1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,23 (д, J=6,2 Гц, 3H), 2,94 (с, 3H), 4,41-4,37 (м, 1H), 4,53-4,46 (м, 2H), 4,82 (д, J=15,9 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 5,52 (д, J=15,7 Гц, 1H), 6,70-6,68 (м, 1H), 6,85 (т, J=9,5 Гц, 1H), 7,22-7,18 (м, 3H), 7,38 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 8,75 (с, 1H).	521,17
189		1-(2-хлор-6- фторбензил)-4- метил-2-оксо- N-(2,4,6- трифторбензил) -1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7-	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,29 (д, J=6,2 Гц, 3H), 4,43 (с, 3H), 5,02 (д, J=15,88 Гц, 1H), 5,42 (д, J=16,00 Гц, 1H), 7,14-7,21 (м, 4H), 7,29-7,43 (м, 5H), 8,72 (уш.с, 1H).	492,2

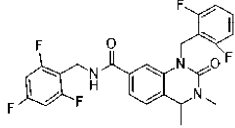
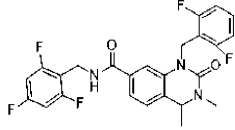
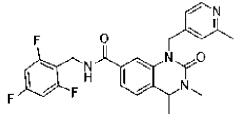
		карбоксамид		
190		1-бензил-3,4- диметил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензил) -1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,27 (д, J=6,4 Гц, 3H), 2,98 (с, 3H), 4,38 (д, J=5,0 Гц, 2H), 4,61 (q, J=6,4 Гц, 1H), 5,04 (д, J=16,48 Гц, 1H), 5,16 (д, J=16,48 Гц, 1H), 7,14-7,23 (м, 7H), 7,28-7,31 (м, 2H), 7,40 (д, J=7,72 Гц, 1H), 8,79 (т, J=4,72 Гц, 1H).	454,2
191	 (индивидуальный энантиомер)	1-бензил-3,4- диметил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензил) -1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,27 (д, J=5,92 Гц, 3H), 2,97 (с, 3H), 4,39 (д, J=5,92 Гц, 2H), 4,61 (q, J=6,4 Гц, 1H), 5,04 (д, J=16,96 Гц, 1H), 5,18 (д, J=16,44 Гц, 1H), 7,14-7,29 (м, 8H), 7,40 (д, J=7,52 Гц, 2H), 8,79 (уш.с, 1H).	454,3
192	 (индивидуальный энантиомер)	1-бензил-3,4- диметил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензил) -1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,27 (д, J=5,8 Гц, 3H), 2,97 (с, 3H), 4,38 (д, J=5,92 Гц, 2H), 4,62 (q, J=6,0 Гц, 1H), 5,04 (д, J=15,68 Гц, 1H), 5,18 (д, J=16,24 Гц, 1H), 7,14-7,22 (м, 7H), 7,28 (д, J=6,84 Гц, 2H), 7,39 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,79 (уш.с, 1H).	454,1

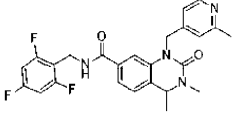
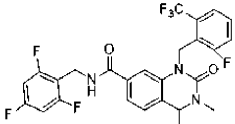
193		1-(2-бром-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,25 (д, J=6,12 Гц, 3H), 2,92 (с, 3H), 4,39-4,49 (м, 2H), 4,53 (д, J=6,32 Гц, 1H), 4,91 (д, J=15,56 Гц, 1H), 5,47 (д, J=15,84 Гц, 1H), 7,16-7,25 (м, 5H), 7,39-7,46 (м, 3H), 8,75 (уш.с, 1H).	550,2
194		1-(2-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,27 (д, J=5,36 Гц, 3H), 2,96 (с, 3H), 4,39 (с, 2H), 4,62 (q, J=4,48 Гц, 1H), 5,05 (д, J=16,72 Гц, 1H), 5,25 (д, J=17,12 Гц, 1H), 7,02-7,27 (м, 8H), 7,42 (д, J=6,44 Гц, 1H), 8,81 (уш.с, 1H).	472,3
195		1-(2,6-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,17 (д, J=6,44 Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,37-4,54 (м, 3H), 4,85 (д, J=15,88 Гц, 1H), 5,57 (д, J=15,92 Гц, 1H), 7,09 (т, J=8,16 Гц, 2H), 7,17-7,23 (м, 3H), 7,31 (т, J=7,92 Гц, 1H), 7,37 (д, J=9,32 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 8,77 (т, J=5,0 Гц, 1H).	490,1

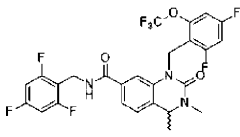
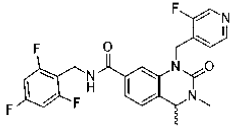
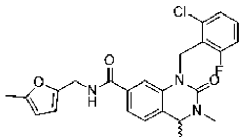
196		1-(2-фтор-6-(трифторметил)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,26 (д, J=6,52 Гц, 3H), 2,91 (с, 3H), 4,40 (д, J=4,56 Гц, 2H), 4,58 (q, J=6,56 Гц, 1H), 5,15 (д, J=16,64 Гц, 1H), 5,41 (д, J=16,72 Гц, 1H), 7,16 (т, J=8,64 Гц, 2H), 7,22 (д, J=7,84 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,39-7,44 (м, 2H), 7,49-7,54 (м, 1H), 7,63 (д, J=7,76 Гц, 1H), 8,74 (т, J=5,24 Гц, 1H).	540,1
197		N-(2,4-дифторбензил)-1-(2-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,28 (д, J=5,88 Гц, 3H), 2,97 (с, 3H), 4,40 (д, J=4,04 Гц, 2H), 4,64 (q, J=5,8 Гц, 1H), 5,07 (д, J=17,2 Гц, 1H), 5,25 (д, J=17,16 Гц, 1H), 7,02-7,09 (м, 3H), 7,21-7,31 (м, 6H), 7,49 (д, J=7,04 Гц, 1H), 8,95 (уш.с, 1H).	454,2
198		3,4-диметил-1-((2-метилпиридин-4-ил)метил)-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,31 (д, J=6,16 Гц, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 4,37 (д, J=3,64 Гц, 2H), 4,66 (q, J=6,16 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 7,10 (с, 2H), 7,15 (т, J=8,52 Гц, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,25 (д, J=7,8 Гц, 1H).	469,41

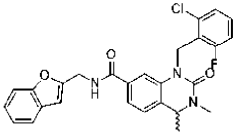
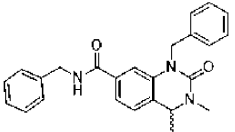
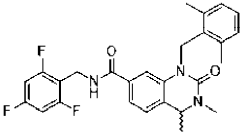
		карбоксамид	1H), 7,44 (д, $J=7,72$ Гц, 1H), 8,41 (д, $J=5,12$ Гц, 1H), 8,82 (уш.с, 1H).	
199		3,4-диметил-1-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,25 (д, $J=6,48$ Гц, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 4,43 (д, $J=5,04$ Гц, 2H), 4,59 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 5,18-5,24 (м, 2H), 6,07 (с, 1H), 7,17 (т, $J=8,72$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J=7,84$ Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,47 (д, $J=7,72$ Гц, 1H), 8,85 (уш.с, 1H).	459,1
200		3,4-диметил-1-((5-метилизоксазол-3-ил)метил)-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,23-1,26 (м, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 4,42 (д, $J=3,25$ Гц, 2H), 4,57 (q, $J=6,88$ Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 6,05 (с, 1H), 7,16 (т, $J=8,36$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,44 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 8,82 (уш.с, 1H).	459,4
201	 (индивидуальный энантиомер)	1-(2-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,26 (д, $J=6,32$ Гц, 3H), 2,96 (с, 3H), 4,39 (с, 2H), 4,62 (q, $J=6,44$ Гц, 1H), 5,04 (д, $J=16,68$ Гц, 1H), 5,24 (д, $J=16,96$ Гц, 1H), 7,00-7,02 (м, 1H), 7,08	472,2

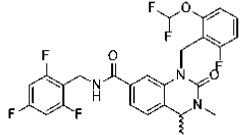
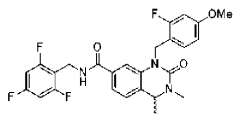
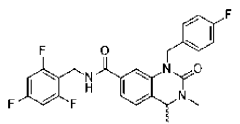
		карбоксамид	(т, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,13-7,27 (м, 6H), 7,42 (д, $J=6,88$ Гц, 1H), 8,81 (с, 1H).	
202	 (индивидуальный энантиомер)	1-(2-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,26 (д, $J=6,16$ Гц, 3H), 2,96 (с, 3H), 4,39 (с, 2H), 4,62 (q, $J=6,48$ Гц, 1H), 5,04 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 5,24 (д, $J=16,48$ Гц, 1H), 7,01-7,27 (м, 8H), 7,42 (д, $J=7,76$ Гц, 1H), 8,81 (с, 1H).	472,2
203		1-(2-фтор-6-метилбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,20 (д, $J=6,24$ Гц, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,38-4,54 (м, 3H), 4,83 (д, $J=16,04$ Гц, 1H), 5,45 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 6,90 (т, $J=9,56$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=7,24$ Гц, 1H), 7,12-7,19 (м, 4H), 7,38-7,42 (м, 2H), 8,74 (уш.с, 1H).	486,3
204		2-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназол ин-1(2H)-ил)метил)-3-фторфенил метансульфонат	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,08 (д, $J=6,44$ Гц, 3H), 2,94 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 4,44 (уш.с, 2H), 4,52 (q, $J=6,76$ Гц, 1), 4,84 (д, $J=16,36$ Гц, 1H), 5,65 (д, $J=17,0$ Гц, 1H), 7,12-7,28 (м, 5H), 7,37-7,42 (м, 3H), 8,72	566,1

			(уш.с, 1H).	
205	 (индивидуальный энантиомер)	1-(2,6-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,17 (д, J=6,48 Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,40-4,46 (м, 2H), 4,50 (q, J=6,52 Гц, 1H), 4,86 (д, J=15,84 Гц, 1H), 5,57 (д, J=15,92 Гц, 1H), 7,02 (т, J=8,2 Гц, 2H), 7,16-7,21 (м, 3H), 7,29-7,35 (м, 1H), 7,39 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 8,76 (т, J=5,04 Гц, 1H).	490,2
206	 (индивидуальный энантиомер)	1-(2,6-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,17 (д, J=6,52 Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,37-4,49 (м, 2H), 4,52 (q, J=6,40 Гц, 1H), 4,85 (д, J=15,84 Гц, 1H), 5,57 (д, J=15,92 Гц, 1H), 7,02 (т, J=8,2 Гц, 2H), 7,16-7,21 (м, 3H), 7,29-7,35 (м, 1H), 7,39 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 8,76 (т, J=5,0 Гц, 1H).	490,2
207	 (индивидуальный энантиомер)	3,4-диметил-1-((2-метилпиридин-4-ил)метил)-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-	(400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,30 (д, J=6,44 Гц, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 4,37 (с, 2H), 4,65 (q, J=5,4 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 6,95 (д, J=5,12 Гц, 1H), 7,05 (с,	469,0

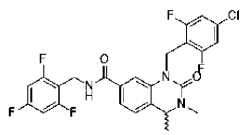
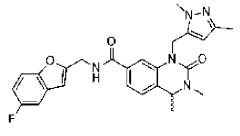
		тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	1H), 7,11-7,17 (м, 3H), 7,24 (д, $J=7,56$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J=4,52$ Гц, 1H), 8,80 (уш.с, 1H).	
208	 (индивидуальный энантиомер)	3,4-диметил-1- ((2- метилпиридин- 4-ил)метил)-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензил) -1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,30 (д, $J=6,40$ Гц, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 4,37 (д, $J=4,24$ Гц, 2H), 4,65 (q, $J=6,08$ Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 6,95 (д, $J=5,10$ Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,11-7,17 (м, 3H), 7,24 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=7,64$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J=4,68$ Гц, 1H), 8,80 (уш.с, 1H).	469,0
209	 (индивидуальный энантиомер)	1-(2-фтор-6- (трифторметил) бензил)-3,4- диметил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензил) -1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,26 (д, $J=6,72$ Гц, 3H), 2,91 (с, 3H), 4,40 (д, $J=4,36$ Гц, 2H), 4,57 (q, $J=6,52$ Гц, 1H), 5,15 (д, $J=16,64$ Гц, 1H), 5,41 (д, $J=16,68$ Гц, 1H), 7,16 (т, $J=8,64$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=7,84$ Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,39- 7,43 (м, 2H), 7,48-7,54 (м, 1H), 7,63 (д, $J=7,84$ Гц, 1H), 8,74 (т, $J=5,0$ Гц, 1H).	540,0

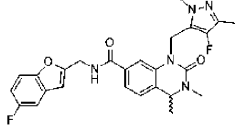
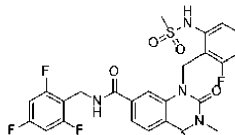
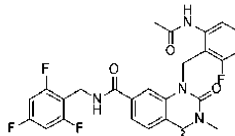
210		1-(2,4-дифтор-6-((трифторметокси)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-((2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,29 (д, J=6,5 Гц, 3Н), 2,97 (с, 3Н), 4,40 (д, J=5,0 Гц, 2Н), 4,62-4,66 (q, J=6,3 Гц, 1Н), 5,06 (д, J=17,05 Гц, 1Н), 5,18 (д, J=17,2 Гц, 1Н), 7,08-7,10 (м, 2Н), 7,15-7,26 (м, 4Н), 7,43 (т, J=8,95 Гц, 2Н), 8,80 (т, J=4,9 Гц, 1Н).	556,23
211		1-((3-фторпиридин-4-ил)метил)-3,4-диметил-2-оксо-N-((2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,31 (д, J=6,55 Гц, 3Н), 2,97 (с, 3Н), 4,39 (д, J=5,0 Гц, 2Н), 4,66 (д, J=6,5 Гц, 1Н), 5,15 (д, J=17,55 Гц, 1Н), 5,24 (д, J=17,55 Гц, 1Н), 7,00 (т, J=5,65 Гц, 1Н), 7,18-7,18 (м, 3Н), 7,28 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 7,47 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 8,31 (д, J=4,75 Гц, 1Н), 8,58 (с, 1Н), 8,85 (т, J=4,95 Гц, 1Н).	473,24
212		1-(2-хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-N-((5-метилфуран-2-ил)метил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,24 (д, J=6,55 Гц, 3Н), 2,23 (с, 3Н), 2,94 (с, 3Н), 4,33-4,43 (м, 2Н), 4,53-4,57 (q, J=6,5 Гц, 1Н), 4,95 (д, J=15,75 Гц, 1Н), 5,54 (д, J=15,75 Гц, 1Н), 5,99 (д, J=2,2 Гц, 1Н),	456,24

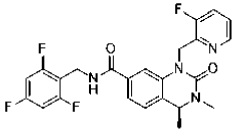
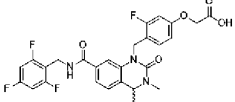
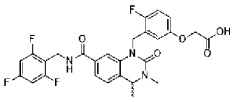
			6,12 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,13-7,17 (м, 1H), 7,22 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,29-7,33 (м, 2H), 7,46 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 8,84 (т, $J=5,65$ Гц, 1H).	
213		N-(бензофуран-2-илметил)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,25 (д, $J=6,3$ Гц, 3H), 2,94 (с, 3H), 4,55-4,65 (м, 3H), 4,95 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 5,55 (д, $J=16,05$ Гц, 1H), 6,73(с, 1H), 7,14 (т, = 8,25 Гц, 1H), 7,20-7,32 (м, 5H), 7,49-7,60 (м, 4H), 9,05 (уш.с, 1H).	492,56
214		N,1-дибензил-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,30(д, $J=6,45$ Гц, 3H), 3,00 (с, 3H), 4,42 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,63-4,67 (q, $J=6,3$ Гц, 1H), 5,07-5,21 (м, 2H), 7,23-7,49 (м, 13H), 8,98 (т, $J=6,05$ Гц, 1H).	400,25
215		1-(2,6-диметилбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): 1,26 (д, $J=6,55$ Гц, 3H), 2,32 (с, 6H), 2,92 (с, 3H), 4,39-4,49 (м, 2H), 4,55-4,59 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,79 (д, $J=15,4$ Гц, 1H), 5,32 (д, $J=16,8$ Гц, 1H), 6.94.7.02 (м, 3H), 7,19-7,22 (м, 3H), 7,40-	482,25

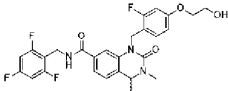
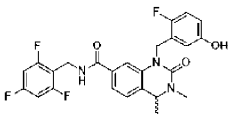
			7,43 (м, 2H), 8,77 (т, $J=5,05$ Гц, 1H).	
216		1-(2-(дифторметокси)-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	500 МГц, ДМСО- d_6): 1,19 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,39-4,54 (м, 3H), 4,82 (д, $J=15,75$ Гц, 1H), 5,56 (д, $J=15,75$ Гц, 1H), 7,00-7,08 (м, 2H), 7,17-7,27 (м, 3H), 7,33-7,53 (м, 4H), 8,76 (т, $J=4,9$ Гц, 1H).	538,18
217		1-(2-фтор-4-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,25 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 2,97 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 4,40-4,42 (м, 2H), 4,60-4,61 (м, 1H), 4,93 (д, $J=16,45$ Гц, 1H), 5,21 (д, $J=16,45$ Гц, 1H), 6,67-6,69 (дд, $J_1=2,3$ Гц, $J_2=8,6$ Гц, 1H), 6,82-6,85 (дд, $J_1=2,3$ Гц, $J_2=12,35$ Гц, 1H), 6,97 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,17-7,26 (м, 4H), 7,42 (д, $J_1=1$ Hz, 1H), 8,84 (т, $J=5,1$ Гц, 1H).	502,21
218		1-(4-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,27 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 2,98 (с, 3H), 4,40 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 4,61-4,64 (к, $J=6,35$ Гц, 1H),	472,18

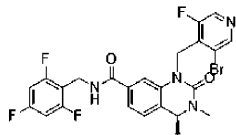
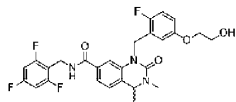
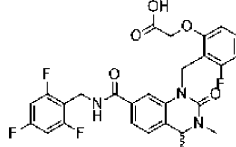
		-1,2,3,4-тетрагидрохина золин-7-карбоксамид	5,05-5,15 (м, 2H), 7,12-7,27 (м, 8H), 7,42 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,84 (т, $J=5,0$ Гц, 1H).	
219		1-(4-хлор-2-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохина золин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,27 (д, $J=6,45$ Гц, 3H), 2,97 (с, 3H), 4,40 (д, $J=4,85$ Гц, 2H), 4,61-4,65 (q, $J=7,56$ Гц, 1H), 5,05 (д, $J=17$ Гц, 1H), 5,19 (д, $J=17,2$ Гц, 1H), 7,02 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,16-7,21 (м, 4H), 7,25 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,44-7,49 (м, 2H), 8,85 (т, $J=4,9$ Гц, 1H).	506,17
220		1-(2-бром-6-фтор-3-метилбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохина золин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,25 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,38-4,49 (м, 2H), 4,52-4,56 (q, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,97 (д, $J=15,55$ Гц, 1H), 5,47 (д, $J=15,8$ Гц, 1H), 7,08 (т, $J=10,25$ Гц, 1H), 7,19-7,22 (м, 3H), 7,30-7,32 (м, 1H), 7,39-7,41 (м, 2H), 8,76 (т, $J=5,05$ Гц, 1H).	564,12
221		1-(2-хлор-4-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохина золин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,32 (д, $J=5,05$ Гц, 3H), 2,97 (с, 3H), 4,39 (д, $J=5,05$ Гц, 2H), 4,64-4,68 (q, $J=6,35$ Гц, 1H).	506,17

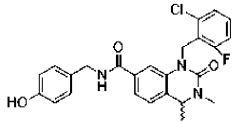
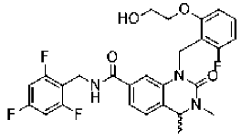
		-1,2,3,4-тетрагидрохина золин-7-карбоксамид	1H), 5,08 (с, 2H), 6,93-6,95 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,12-7,18 (м, 3H), 7,27 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,45-7,47 (дд, $J_1=1,05$ Гц, $J_2=7,85$ Гц, 1H), 7,51-7,54 (дд, $J_1=2,6$ Гц, $J_2=8,5$ Гц, 1H), 8,84 (т, $J=5,10$ Гц, 1H).	
222		1-(4-хлор-2,6-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохина золин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,18 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,39-4,50 (м, 2H), 4,51-4,55 (q, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,86 (д, $J=15,9$ Гц, 1H), 5,50 (д, $J=16$ Гц, 1H), 7,17-7,23 (м, 3H), 7,33 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,42-7,43 (м, 2H), 8,82 (т, $J=5$ Гц, 1H).	524,17
223		1-((1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метил)-N-((5-фторбензофуран-2-ил)метил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохина золин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,26 (д, $J=5,45$ Гц, 3H), 1,99 (с, 3H), 2,96 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 4,63 (уш.с, 3H), 4,98 (д, $J=16,55$ Гц, 1H), 5,26 (д, $J=16,65$ Гц, 1H), 5,67 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 7,11 (т, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=7,45$ Гц, 1H), 7,39-7,42 (м, 2H), 7,54-7,57 (м, 2H), 9,13 (уш.с, 1H).	476,25

224		1-((4-фтор-1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)метил)-N-((5-фторбензофуран-2-ил)метил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,23 (д, J=4,25 Гц, 3Н), 1,99 (с, 3Н), 2,96 (с, 3Н), 3,73 (с, 3Н), 4,60-4,66 (м, 3Н), 4,95 (д, J=16,75 Гц, 1Н), 5,44 (д, J=16,85 Гц, 1Н), 6,74 (с, 1Н), 7,11 (т, J=9,05 Гц, 1Н), 7,27 (д, J=6,7 Гц, 1Н), 7,40 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,47 (с, 1Н), 7,53-7,57 (м, 2Н), 9,10 (уш.с, 1Н).	494,25
225		1-(2-фтор-6-(метилсульфонамидо)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,15 (д, J =5,05 Гц, 3Н), 2,94 (с, 3Н), 3,08 (с, 3Н), 4,46-4,54 (м, 3Н), 5,07 (д, J=17,1 Гц, 1Н), 5,33 (д, J=16 Гц, 1Н), 7,01 (уш.с, 1Н), 7,20-7,23 (м, 4Н), 7,3 (уш.с, 1Н), 7,45 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,54 (уш.с, 1Н), 8,82 (уш.с, 1Н), 9,47 (уш.с, 1Н).	565,22
226		1-(2-ацетиамидо-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,11 (д, J=5,45 Гц, 3Н), 2,06 (с, 3Н), 2,95 (с, 3Н), 4,46-4,53 (м, 3Н), 4,91 (д, J=15,95 Гц, 1Н), 5,39 (д, J=15,3 Гц, 1Н), 6,91 (т, J=8,9 Гц, 1Н), 7,19-7,25 (м, 4Н), 7,41-7,47 (м, 2Н),	529,21

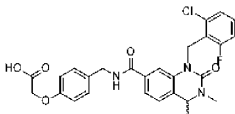
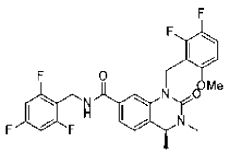
			7,56 (с, 1H), 8,73 (уш.с, 1H), 9,59 (с, 1H).	
227		(S)-1-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,30 (д, J=6,45 Гц, 3H), 2,92 (с, 3H), 4,38 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,57-4,61 (q, J=6,1 Гц, 1H), 5,22 (д, J=17,15 Гц, 1H), 5,32 (д, J=17,05 Гц, 1H), 7,15-7,18 (м, 2H), 7,21-7,24 (м, 2H), 7,33-7,37 (м, 1H), 7,41 (д, J=7,65 Гц, 1H), 7,71 (т, J=9,3 Гц, 1H), 8,23 (д, J=4,45 Гц, 1H), 8,80 (т, J=4,9 Гц, 1H).	473,15
228		2-(4-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-3-фторфенокси)уксусная кислота	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,25 (д, J =6,4 Гц, 3H), 2,96 (с, , 3H), 4,37-4,45 (м, 2H), 4,59-4,63 (q, J=6,35 Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,94 (д, J=16,5 Гц, 1H), 5,20 (д, J=16,55 Гц, 1H), 6,66-6,68 (м, 1H), 6,82-6,84 (м, 1H), 6,93-6,97 (м, 1H), 7,18-7,26 (м, 4H), 7,43 (д, J=7,35 Гц, 1H), 8,84 (т, J=5 Гц, 1H), 13,06 (уш.с, 1H).	546,13
229		2-(3-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-3-фторфенокси)уксусная кислота	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,28 (д, J=6,35 Гц, 3H), 2,98 (с, 3H), 4,40	546,16

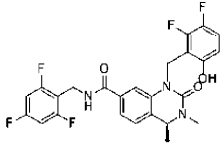
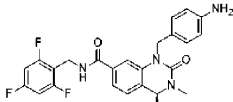
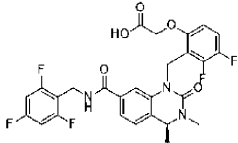
		трифторбензил) карбамоил)-3,4- дигидрохиназол ин-1(2Н)- ил)метил)-4- фторфенокси)ук сусная кислота	(д, $J=4,45$ Гц, 2Н), 4,53 (с, 2Н), 4,63-4,64 (м, 1Н), 5,02 (д, $J=16,75$ Гц, 1Н), 5,19 (д, $J=17,4$ Гц, 1Н), 6,50 (уш.с, 1Н), 6,77-6,79 (м, 1Н), 7,13-7,18 (м, 3Н), 7,22- 7,26 (м, 2Н), 7,45 (д, $J=7,5$ Гц, 1Н), 8,85 (уш.с, 1Н), 13,01 (уш.с, 1Н).	
230		1-(2-фтор-4-(2- гидроксиэтокси)бензил)-3,4- диметил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензил) -1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,25 (д, $J=4,9$ Гц, 3Н), 2,97 (с, 3Н), 3,68 (с, 2Н), 3,95 (с, 2Н), 4,41 (с, 2Н), 4,61 (д, $J=4,75$ Гц, 1Н), 4,81- 4,96 (м, 2Н), 5,19 (д, $J=16,4$ Гц, 1Н), 6,68 (д, $J=6,9$ Гц, 1Н), 6,83 (д, $J=11,85$ Гц, 1Н), 6,95 (м, 1Н), 7,182-7,25 (м, 4Н), 7,42 (д, $J=6,9$ Гц, 1Н), 8,84 (уш.с, 1Н).	532,17
231		1-(2-фтор-5- гидроксибензил) -3,4-диметил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензил) -1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,30 (д, $J=6,45$ Гц, 3Н), 2,97 (с, 3Н), 4,40 (д, $J=4,7$ Гц, 2Н), 4,63- 4,66 (к, $J=6,15$ Гц, 1Н), 5,0 (д, $J=17,15$ Гц, 1Н), 5,10 (д, $J=17,45$ Гц, 1Н), 6,34 (м, 1Н), 6,59- 6,60 (м, 1Н), 7,01 (т, $J=9,2$ Гц, 1Н), 7,15-	488,15

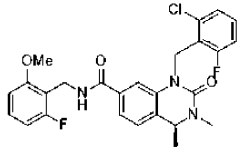
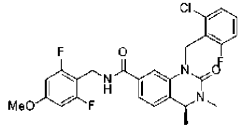
			7,18 (м, 3H), 7,25 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,85 (т, $J=4,95$ Гц, 1H), 9,29 (с, 1H).	
232		(S)-1-((3-бром-5-фторпиридин-4-ил)метил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,27 (д, $J=5,4$ Гц, 3H), 2,92 (с, 3H), 4,42 (уш.с, 2H), 5,58 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 5,02 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 5,35 (д, $J=16,1$ Гц, 1H), 7,18-7,47 (м, 5H), 8,49 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,83 (уш.с, 1H).	551,06
233		1-(2-фтор-5-(2-гидроксиэтокси)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,28 (д, $J=6,45$ Гц, 3H), 2,97 (с, 3H), 3,59-3,62 (q $J=5,15$ Гц, 2H), 3,82 (т, $J=4,75$ Гц, 2H), 4,40 (д, $J=4,85$ Гц, 2H), 4,62-4,66 (q, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,82 (т, $J=5,65$ Гц, 1H), 5,03 (д, $J=17,05$ Гц, 1H), 5,16 (д, $J=17,2$ Гц, 1H), 6,48 (уш.с, 1H), 6,82-6,84 (м, 1H), 7,13-7,26 (м, 5H), 7,45 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,85 (т, $J=4,85$ Гц, 1H).	532,18
234		2-(2-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)амино)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)фенокси)уксусная кислота	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,17 (д, $J=6,45$ Гц, 3H), 2,95 (с, 3H), 3,39-3,51 (м, 3H), 4,70-4,85	546,17

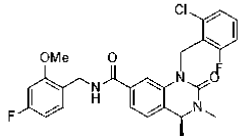
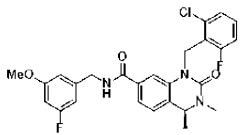
		карбамоил)-3,4-дигидрохиназол ин-1(2Н)-ил)метил)-3-фторфенокси)уксусная кислота	(м, 3Н), 5,62 (д, $J=15,65$ Гц, 1Н), 6,70-6,74 (м, 2Н), 7,13-7,22 (м, 4Н), 7,35 (д, $J=7,8$ Гц, 1Н), 7,52 (с, 1Н), 8,70 (т, $J=4,6$ Гц, 1Н), 13,09 (уш.с, 1Н).	
235		1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-(4-гидроксibenзил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,24 (д, $J=6,45$ Гц, 3Н), 2,94 (с, 3Н), 4,29-4,38 (м, 2Н), 4,54-4,55 (м, 1Н), 4,94 (д, $J=2,3$ Гц, 1Н), 5,55 (д, $J=15,75$ Гц, 1Н), 6,71 (д, $J=8,3$ Гц, 2Н), 7,09 (д, $J=8,3$ Гц, 2Н), 7,14-7,17 (м, 1Н), 7,22 (д, $J=7,75$ Гц, 1Н), 7,30-7,33 (м, 2Н), 7,46 (д, $J=7,8$ Гц, 1Н), 7,51 (уш.с, 1Н), 8,84 (т, $J=5,75$ Гц, 1Н), 9,29 (уш.с, 1Н).	468,15
236		1-(2-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,14 (д, $J=6,1$ Гц, 3Н), 2,97 (с, 3Н), 3,70-3,75 (м, 2Н), 3,91 (уш.с, 1Н), 4,03-4,04 (м, 1Н), 4,44-4,45 (м, 2Н), 4,50-4,52 (м, 1Н), 4,81 (д, $J=16,05$ Гц, 2Н), 5,62 (д, $J=15,3$ Гц, 1Н), 6,70 (т, $J=9,05$ Гц, 1Н), 6,79 (д, $J=8,1$ Гц,	532,20

			1H), 7,15 (д, $J=7,65$ Гц, 1H), 7,19-7,20 (м, 3H), 7,36 (д, $J=7,15$ Гц, 1H), 7,53 (уш.с, 1H), 8,74 (уш.с, 1H).	
237		1-((5-фтор-2-метилпиридин-4-ил)метил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,30 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 2,33 (уш.с, 3H), 2,97 (уш.с, 3H), 4,40 (д, $J=4,9$ Гц, 2H), 4,63-4,67 (q, $J=6,3$ Гц, 1H), 5,10 (д, $J=17,5$ Гц, 1H), 5,19 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=5,75$ Гц, 1H), 7,16-7,19 (м, 3H), 7,27 (д, $J=7,85$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=7,95$ Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,86 (т, $J=4,85$ Гц, 1H).	487,18
238		1-((3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,32 (д, $J=6,3$ Гц, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,41 (д, $J=4,45$ Гц, 2H), 4,56-4,57 (м, 1H), 5,05 (д, $J=16,85$ Гц, 1H), 5,46 (д, $J=16,95$ Гц, 1H), 7,15-7,21 (м, 4H), 7,35 (с, 1H), 7,40 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,55 (т, $J=8,95$ Гц, 1H), 8,80 (уш.с, 1H).	487,19
239		(S)-1-(4-азидобензил)-3,4-диметил-2-	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,27 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,98 (с, 3H), 4,39	495,16

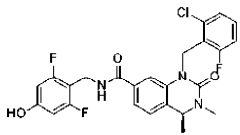
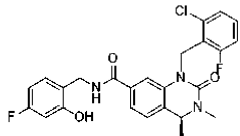
		оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(д, $J=4,85$ Гц, 2H), 4,61-4,64 (q, $J=6,15$ Гц, 1H), 5,04-5,16 (м, 2H), 7,07 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,17-7,26 (м, 6H), 7,41 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,84 (т, $J=4,9$ Гц, 1H).	
240		2-(4-((1-(2-хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамидо)метил)фенокси)уксусная кислота	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,25 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,94 (уш.с, 3H), 4,36-4,39 (м, 2H), 4,54-4,55 (м, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,94 (д, $J=15,75$ Гц, 1H), 5,55 (д, $J=15,75$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=8,45$ Гц, 2H), 7,14-7,33 (м, 6H), 7,46 (д, $J=7,75$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 8,90 (уш.с, 1H), 13,02 (уш.с, 1H).	526,19
241		(S)-1-(2,3-дифтор-6-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,16 (д, $J=6,45$ Гц, 3H), 2,95 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 4,43-4,45 (м, 2H), 4,49-4,53 (q, $J=6,1$ Гц, 1H), 4,80 (д, $J=15,75$ Гц, 1H), 5,57 (д, $J=15,75$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,16-7,21 (м, 3H), 7,24-7,30 (q, $J=9,70$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=7,70$ Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 8,76 (т, $J=4,6$ Гц, 1H).	520,17

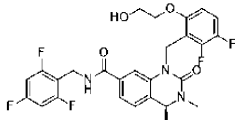
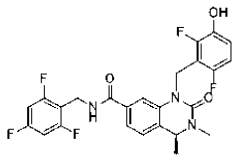
242		(S)-1-(2,3-дифтор-6-гидроксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,20 (д, J=6,4 Гц, 3H), 2,95 (с, 3H), 4,39-4,48 (м, 2H), 4,50-4,54 (q, J=6,05 Гц, 1H), 4,79 (д, J=15,70 Гц, 1H), 5,48 (д, J=15,75 Гц, 1H), 6,59-6,60 (м, 1H), 7,05-7,11 (м, 1H), 7,17-7,20 (м, 3H), 7,38 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,53 (уш.с, 1H), 8,76 (т, J=4,75 Гц, 1H).	506,16
243		(S)-1-(4-аминобензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,23 (д, J=6,45 Гц, 3H), 2,96 (с, 3H), 4,41-4,42 (м, 2H), 4,56-4,60 (м, 1H), 4,81-4,84 (м, 1H), 4,96 (уш.с, 2H), 5,01-5,06 (м, 1H), 6,46 (д, J=8,15 Гц, 2H), 6,91 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,17-7,21 (м, 3H), 7,32 (с, 1H), 7,39 (д, J=7,75 Гц, 1H), 8,84 (т, J=5 Гц, 1H).	469,21
244		(S)-2-(2-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-3,4-дифторбензил)-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,22 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,24 (м, 1H), 2,94 (с, 3H), 4,37-4,42 (м, 4H), 4,54-4,55 (м, 1H), 5,04 (д, J=16,7 Гц, 1H), 5,64 (д, J=16,4 Гц, 1H), 6,73 (д, J=7 Гц, 1H),	564,15

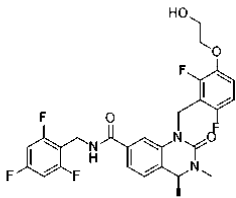
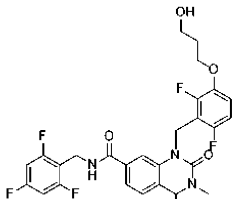
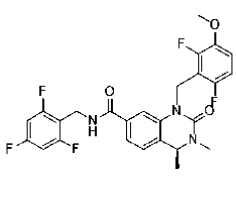
		дифторфенокси)уксусная кислота	7,10 (т, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,16-7,23 (м, 2H), 7,39 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,68 (уш.с, 1H), 9,72 (уш.с, 1H).	
245		(S)-1-(2-хлор-6- фторбензил)-N- (2-фтор-6- метоксибензил) -3,4-диметил-2- оксо-1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамида	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,23 (д, $J=6,45$ Гц, 3H), 2,943 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 4,40-4,49 (м, 2H), 4,51-4,55 (м, 1H), 4,92 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 5,54 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 6,81 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,13-7,19 (м, 2H), 7,28- 7,35 (м, 3H), 7,41-7,46 (м, 2H), 8390 (уш.с, 1H).	500,20
246		(S)-1-(2-хлор-6- фторбензил)-N- (2,6-дифтор-4- метоксибензил) -3,4-диметил-2- оксо-1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамида	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,23 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 4,35-4,38 (м, 1H), 4,42-4,46 (м, 1H), 4,50-4,52 (q, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,91 (д, $J=15,05$ Гц, 1H), 5,54 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J=9,5$ Гц, 2H), 7,13-7,20 (м, 2H), 7,29-7,35 (м, 2H), 7,41 (д, $J=8,15$ Гц, 1H), 7,47 (уш.с, 1H), 8,68 (т, $J=4,8$ Гц, 1H).	518,18

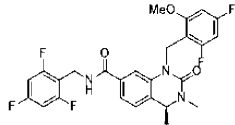
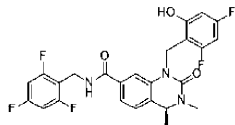
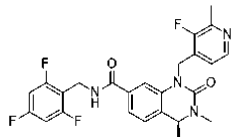
247		(S)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-(4-фтор-2-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,25 (д, J=6,5 Гц, 3H), 2,95 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 4,32-4,41 (м, 2H), 4,54-4,57 (q, J=6,25 Гц, 1H), 4,95 (д, J=15,8 Гц, 1H), 5,56 (д, J=15,85 Гц, 1H), 6,72-6,75 (м, 1H), 6,90-6,93 (м, 1H), 7,13-7,18 (q, J=9,25 Гц, 2H), 7,24 (д, J=7,75 Гц, 1H), 7,30-7,36 (м, 2H), 7,49 (д, J=7,75 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 8,77 (т, J=5,65 Гц, 1H).	500,18
248		(S)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,25 (д, J=6,5 Гц, 3H), 2,95 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 4,37-4,47 (м, 2H), 4,54-4,58 (q, J=5,95 Гц, 1H), 4,94 (д, J=15,65 Гц, 1H), 5,58 (д, J=15,65 Гц, 1H), 6,66-6,72 (м, 3H), 7,15 (т, J=9,3 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,29-7,34 (м, 2H), 7,47 (д, J=7,75 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 8,98 (т, J=5,45 Гц, 1H).	500,15

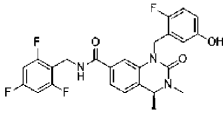
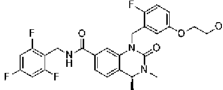
249		(S)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-(2-фтор-3-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,25 (д, J=6,7 Гц, 3H), 2,95 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 4,43-4,52 (м, 2H), 4,53-4,57 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,94 (д, J=15,8 Гц, 1H), 5,56 (д, J=15,7 Гц, 1H), 6,85-6,88 (м, 1H), 7,05-7,11 (м, 2H), 7,16 (т, J=9,35 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,29-7,35 (м, 2H), 7,47 (д, J=7,85 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 8,93 (т, J=5,5 Гц, 1H).	500,15
250		(S)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-(3-фтор-5-гидроксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,25 (д, J=6,45 Гц, 3H), 2,95 (с, 3H), 4,32-4,42 (м, 2H), 4,54-4,57 (м, 1H), 4,94 (д, J=15,75 Гц, 1H), 5,57 (д, J=15,65 Гц, 1H), 6,42 (д, J=9,45 Гц, 1H), 6,51-6,55 (м, 2H), 7,16 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,29-7,35 (м, 2H), 7,48 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 8,96 (т, J=6,2 Гц, 1H), 9,89 (с, 1H).	486,15
251		(S)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-(2-фтор-6-гидроксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,23 (д, J=6,5 Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,38-4,46 (м, 2H), 4,51-4,55	486,12

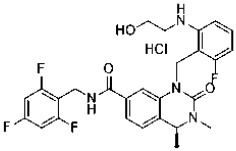
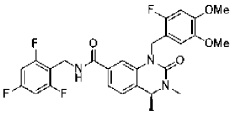
		)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохина золин-7-карбоксамид	(q, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,94 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 5,53 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 6,63-6,70 (м, 2H), 7,13-7,16 (м, 2H), 7,20 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,28-7,34 (м, 2H), 7,46 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 8,71 (уш.с, 1H), 10,18 (уш.с, 1H).	
252		(S)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-(2,6-дифтор-4-гидроксibenзил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохина золин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,23 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,31-4,35 (м, 1H), 4,38-4,42 (м, 1H), 4,51-4,55 (м, 1H), 4,92 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 5,54 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 6,46 (д, $J=9,25$ Гц, 2H), 7,13-7,20 (м, 2H), 7,28-7,35 (м, 2H), 7,41 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 8,62 (т, $J=4,65$ Гц, 1H), 10,34 (уш.с, 1H).	504,14
253		(S)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-(4-фтор-2-гидроксibenзил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохина золин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,25 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 2,95 (с, 3H), 4,30-4,39 (м, 2H), 4,53-4,57 (q, $J=6,25$ Гц, 1H), 4,95 (д, $J=15,75$ Гц, 1H), 5,56 (д, $J=15,8$ Гц, 1H), 6,57-6,62 (м, 2H), 7,10 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,16 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,24	486,15

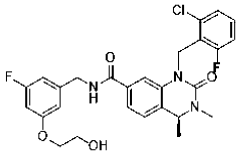
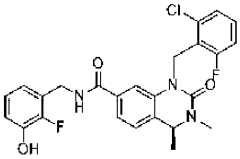
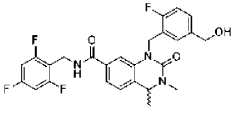
			(д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,30-7,35 (м, 2H), 7,49 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 8,84 (т, $J=5,55$ Гц, 1H), 10,13 (с, 1H).	
254		(S)-1-(2,3-дифтор-6-(2-гидроксиэтокси)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,15 (д, $J=6,45$ Гц, 3H), 2,97 (с, 3H), 3,62-3,74 (м, 2H), 3,88-3,92 (м, 1H), 4,01-4,05 (м, 1H), 4,40-4,47 (м, 2H), 4,51-4,55 (q, $J=6,35$ Гц, 1H), 4,79 (т, $J=6,05$ Гц, 1H), 4,88 (д, $J=15,65$ Гц, 1H), 5,60 (д, $J=15,65$ Гц, 1H), 6,78-6,79 (м, 1H), 7,17-7,28 (м, 4H), 7,38 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 8,77 (т, $J=6,45$ Гц, 1H).	550,16
255		(S)-1-(2,6-дифтор-3-гидроксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,18 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,94 (с, 3H), 4,38-4,55 (м, 3H), 4,84 (д, $J=15,95$ Гц, 1H), 5,54 (д, $J=15,9$ Гц, 1H), 6,80-6,82 (м, 2H), 7,18-7,21 (м, 3H), 7,41 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 8,80 (т, $J=4,9$ Гц, 1H), 9,80 (уш.с, 1H).	506,20

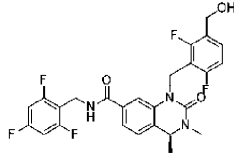
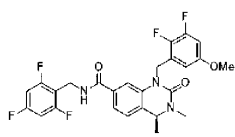
256		(S)-1-(2,6-дифтор-3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,18 (д, J=6,35 Гц, 3H), 2,94 (с, 3H), 3,66-3,68 (м, 2H), 3,97-3,99 (м, 2H), 4,38-4,55 (м, 3H), 4,86-4,91 (м, 2H), 5,53 (д, J=16 Гц, 1H), 6,95 (т, J=9,35 Гц, 1H), 7,05-7,08 (м, 1H), 7,18-7,22 (м, 3H), 7,41 (д, J=7,75 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 8,82 (т, J=4,5 Гц, 1H).	550,18
257		(S)-1-(2,6-дифтор-3-(3-гидроксипропоксн)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,17 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,79-1,84 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 3,49-3,53 (м, 2H), 4,03 (уш.с, 2H), 4,38-4,57 (м, 4H), 4,87 (д, J=15,8 Гц, 1H), 5,54 (д, J=15,85 Гц, 1H), 6,95 (т, J=9,5 Гц, 1H), 7,04-7,08 (м, 1H), 7,18-7,21 (м, 3H), 7,41 (д, J=7,95 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 8,81 (т, J=4,75 Гц, 1H).	564,19
258		(S)-1-(2,6-дифтор-3-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,17 (д, J=6,25 Гц, 3H), 2,94 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 4,38-4,53 (м, 3H), 4,85 (д, J=16,3 Гц, 1H), 5,57 (д, J=15,9 Гц, 1H), 6,95-7,21 (м, 5H),	520,21

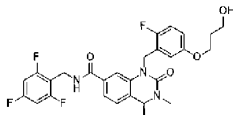
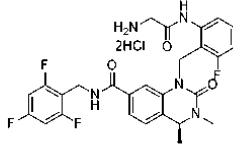
		тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	7,41 (д, $J=7,75$ Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 8,81 (уш.с, 1H).	
259		(S)-1-(2,4- дифтор-6- метоксибензил) -3,4-диметил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензил) -1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): 1,15 (д, $J=6,35$ Гц, 3H), 2,94 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 4,44-4,50 (м, 3H), 4,70 (д, $J=15,55$ Гц, 1H), 5,53 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 6,72 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=10,45$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,19-7,22 (м, 2H), 7,36 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 8,75 (уш.с, 1H).	520,18
260		(S)-1-(2,4- дифтор-6- гидроксibenзил) -3,4-диметил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензил) -1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,18 (д, $J=6,35$ Гц, 3H), 2,94 (с, 3H), 4,40- 4,50 (м, 3H), 4,69 (д, $J=15,55$ Гц, 1H), 5,46 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 6,45 (д, $J=10,35$ Гц, 1H), 6,52 (т, $J=9,35$ Гц, 1H), 7,15-7,22 (м, 3H), 7,37 (д, $J=7,65$ Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 8,76 (уш.с, 1H), 10,85 (уш.с, 1H).	506,17
261		(S)-1-((3-фтор- 2- метилпиридин- 4-ил)метил)-3,4- диметил-2- оксо-N-(2,4,6-	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,30 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,47 (уш.с, 3H), 2,97 (с, 3H), 4390-4398 (м, 2H), 4,66-4,66 (м, 1H), 5,11-5,22 (м, 2H),	487,20

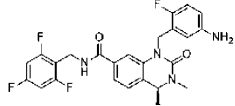
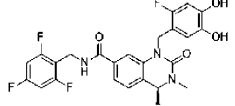
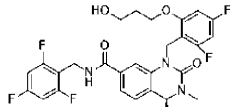
		трифторбензил) -1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	6,79 (уш.с, 1H), 7,14- 7,21 (м, 3H), 7,27-7,32 (м, 1H), 7,47 (д, $J=7,75$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,85 (уш.с, 1H).	
262		(S)-1-(2-фтор-5- гидроксибензил)-3,4-диметил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензил) -1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,30 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,97 (с, 3H), 4,4 (д, $J=4,75$ Гц, 2H), 4,63-4,66 (q, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,98-5,12 (м, 2H), 6,33-6,34 (м, 1H), 6,59- 6,60 (м, 1H), 7,01 (т, $J=9,7$ Гц, 1H), 7,15- 7,18 (м, 3H), 7,25 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=7,65$ Гц, 1H), 8,85 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 9,29 (с, 1H).	488,16
263		(S)-1-(2-фтор-5- (2- гидроксиэтокси)бензил)-3,4- диметил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензил) -1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,28 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,97 (с, 3H), 3,59- 3,62 (м, 2H), 3,82 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,40 (д, $J=4,75$ Гц, 2H), 4,62- 4,65 (м, 1H), 4,81-4,83 (м, 1H), 5,02-5,17 (м, 2H), 6,48-6,57 (м, 1H), 6,82-6,84 (м, 1H), 7,13- 7,26 (м, 5H), 7,45 (д, $J=7,45$ Гц, 1H), 8,86 (т, $J=4,75$ Гц, 1H).	532,19

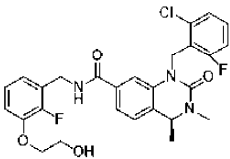
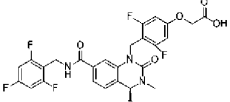
264		(S)-1-(2-фтор-6-((2-гидроксиэтил)амино)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид гидрохлорид	(500 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,11 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 2,96 (с, 3H), 3,09-3,13 (м, 2H), 3,55-3,60 (м, 2H), 4,40-4,44 (м, 1H), 4,47-4,51 (м, 2H), 4,87 (д, $J=15,85$ Гц, 1H), 5,39 (д, $J=16,1$ Гц, 1H), 6,32 (т, $J=9,35$ Гц, 1H), 6,39 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,02-7,06 (м, 1H), 7,16 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,20-7,23 (м, 2H), 7,40 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 8,75 (т, $J=4,65$ Гц, 1H).	531,23
265		(S)-1-(2-фтор-4,5-диметоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,22 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 2,97 (с, 3H), 3,58 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 4,43 (д, $J=4,25$ Гц, 2H), 4,56-4,59 (q, $J=6,35$ Гц, 1H), 4,80 (д, $J=16,05$ Гц, 1H), 5,41 (д, $J=15,9$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=7,15$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J=11,75$ Гц, 1H), 7,18-7,21 (м, 3H), 7,40 (с, 1H), 7,43 (д, $J=7,85$ Гц, 1H), 8,84 (т, $J=5$ Гц, 1H).	532,20

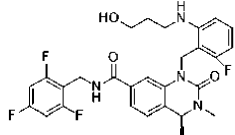
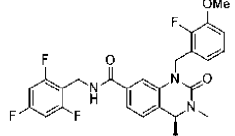
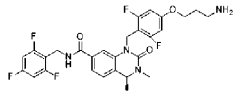
266		(S)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-(3-фтор-5-(2-гидроксиэтокси)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,25 (д, J=6,3 Гц, 3H), 2,95 (с, 3H), 3,70 (д, J=4,2 Гц, 2H), 3,97 (уш.с, 2H), 4,38-4,45 (м, 2H), 4,55 -4,57 (м, 1H), 4,90-4,95 (м, 2H), 5,58 (д, J=15,75 Гц, 1H), 6,66-6,71 (м, 3H), 7,17-7,18 (м, 1H), 7,25 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,31-7,40 (м, 2H), 7,48 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 8,99 (уш.с, 1H).	530,19
267		(S)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-(2-фтор-3-гидроксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,25 (д, J=6,5 Гц, 3H), 2,95 (с, 3H), 4,41-4,51 (м, 2H), 4,53-4,57 (q, J=5,8 Гц, 1H), 4,94 (д, J=15,75 Гц, 1H), 5,55 (д, J=15,85 Гц, 1H), 6,70 (т, J=6,5 Гц, 1H), 6,84 (т, J=7,75 Гц, 1H), 6,92 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,16 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,30-7,35 (м, 2H), 7,48 (д, J=7,75 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 8,89 (т, J=5,6 Гц, 1H), 9,80 (уш.с, 1H).	486,16
268		1-(2-фтор-5-(гидроксиметил)бензил)-3,4-	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,29 (д, J=6,3 Гц, 3H), 2,98 (с, 3H), 4,34	502,17

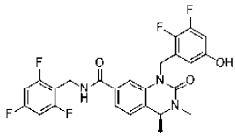
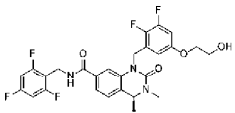
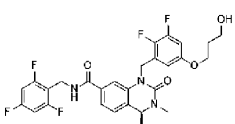
		диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(д, $J=5$ Гц, 2H), 4,40-4409 (м, 2H), 4,63-4,64 (м, 1H), 5,04 (д, $J=16,9$ Гц, 1H), 5,17 (д, $J=5,45$ Гц, 1H), 5,26 (д, $J=16,75$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,15-7,19 (м, 4H), 7,23-7,25 (м, 2H), 7,44 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,85 (уш.с, 1H).	
269		(S)-1-(2,6-дифтор-3-(гидроксиметил)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,17 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,94 (с, 3H), 4,44-4,39 (м, 3H), 4,54-4,49 (м, 2H), 4,86 (д, $J=15,8$ Гц, 1H), 5,26 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,57 (д, $J=15,8$ Гц, 1H), 7,02 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=9,2$ Гц, 3H), 7,40-7,33 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 8,79 (т, $J=4,9$ Гц, 1H).	520,18
270		(S)-1-(2,3-дифтор-5-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,27 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 2,97 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 4,41 (д, $J=4,6$ Гц, 2H), 4,63 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 5,04 (д, $J=16,9$ Гц, 1H), 5,28 (д, $J=16,9$ Гц, 1H), 6,36 (уш.с, 1H), 6,99 (уш.с, 1H), 7,26-7,15 (м, 4H), 7,46 (д, $J=7,7$	520,16

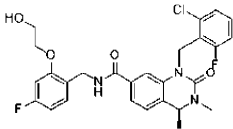
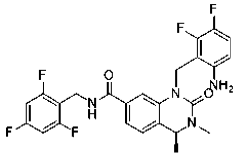
			Гц, 1H), 8,86 (уш.с, 1H).	
271		(S)-1-(2-(2-(2,4,6-трифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,27 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,78-1,73 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 3,46 (д, J=4,5 Гц, 2H), 3,88 (т, J=6,2 Гц, 2H), 4,40 (д, J=4,4 Гц, 2H), 4,51 (с, 1H), 4,65-4,62 (м, 1H), 5,01 (д, J=16,8 Гц, 1H), 5,20 (д, J=17 Гц, 1H), 6,50 (уш.с, 1H), 6,82 (т, J=4,5 Гц, 1H), 7,26-7,14 (м, 5H), 7,45 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,86 (уш.с, 1H).	546,19
272		(S)-1-(2-(2-(2-аминоацетамидо)-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид дигидрохлорид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,14 (д, J=5,7 Гц, 3H), 1,75 (с, 1H), 2,94 (с, 3H), 3,50-3,46 (м, 1H), 3,72-3,66 (м, 1H), 3,94-3,89 (м, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,52 (д, J=6,1 Гц, 2H), 4,96 (д, J=15,9 Гц, 1H), 5,39 (д, J=16 Гц, 1H), 6,98 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,37-7,15 (м, 7H), 7,43 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 8,28 (с, 2H), 8,94 (уш.с, 1H).	544,19

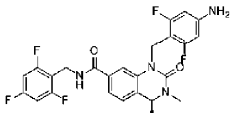
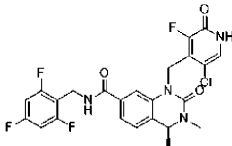
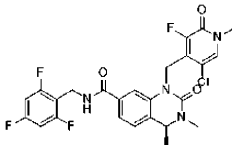
273		(S)-1-(5-амино-2-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохина золин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,30 (д, J=6,3 Гц, 3H), 2,97 (с, 3H), 4,40 (д, J=4,4 Гц, 2H), 4,63 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,96 (д, J=15,9 Гц, 1H), 5,06-4,90 (м, 4H), 6,14 (д, J=4,1 Гц, 1H), 6,39-6,38 (м, 1H), 6,86 (т, J=9,3 Гц, 1H), 7,24-7,15 (м, 4H), 7,43 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,84 (уш.с, 1H).	487,17
274		(S)-1-(2-фтор-4,5-дигидроксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохина золин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,27 (д, J=6,4 Гц, 3H), 2,97 (с, 3H), 4,41 (д, J=4,6 Гц, 2H), 4,63-4,59 (м, 1H), 4,88 (д, J=16,2 Гц, 1H), 5,05 (д, J=16,6 Гц, 1H), 6,38 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,55 (д, J=11,2 Гц, 1H), 7,25-7,15 (м, 4H), 7,42 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,83 (с, 2H), 9,25 (с, 1H).	504,17
275		(S)-1-(2,4-дифтор-6-(3-гидроксипропокси)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохина	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,13 (д, J=5,1 Гц, 3H), 1,78 (уш.с, 2H), 2,93 (с, 3H), 3,52 (с, 2H), 4,04-4,00 (м, 2H), 4,48-4,45 (м, 4H), 4,71 (д, J=15,1 Гц, 1H), 5,49 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,77-6,68 (м, 2H), 7,21-	564,19

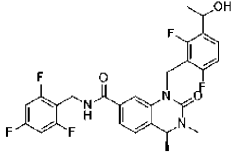
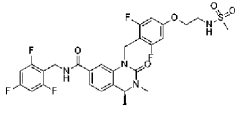
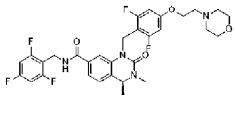
		золин-7- карбоксамид	7,14 (м, 3H), 7,37 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 8,79 (с, 1H).	
276		(S)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-(2-фтор-3-(2-гидроксиэтокси)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,25 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 2,95 (с, 3H), 3,75-3,72 (м, 2H), 4,04 (т, $J=4,65$ Гц, 2H), 4,43-4,39 (м, 2H), 4,58-4,54 (м, 1H), 4,96-4,92 (м, 2H), 5,57 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 6,72 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,18-7,13 (м, 2H), 7,23 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,36-7,30 (м, 2H), 7,47 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 8,73 (т, $J=5,7$ Гц, 1H).	530,18
277		(S)-2-(4-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-3,5-дифторфенокси)уксусная кислота	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,16 (д, $J=6,3$ Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,42-4,38 (м, 1H), 4,53-4,47 (м, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,74 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 5,51 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 6,65 (д, $J=19,9$ Гц, 2H), 7,23-7,18 (м, 3H), 7,40 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 8,80 (уш.с, 1H).	564,16

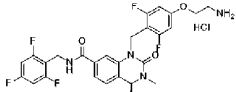
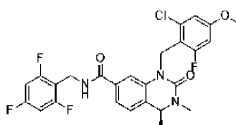
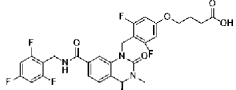
278		(S)-1-(2-фтор-6-((3-гидроксипропил)амино)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,11 (уш.с, 3H), 1,72 (уш.с, 2H), 2,97 (с, 3H), 3,06 (уш.с, 2H), 3,53 (уш.с, 2H), 4,54-4,43 (м, 4H), 4,89 (д, J=15,5 Гц, 2H), 5,57 (д, J=15,6 Гц, 1H), 6,72 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,91 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,18-7,13 (м, 2H), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,36-7,30 (м, 2H), 7,47 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 8,73 (т, J=5,7 Гц, 1H).	545,23
279		(S)-1-(2-фтор-3-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,27 (д, J=6,4 Гц, 3H), 2,96 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 4,44-4,35 (м, 2H), 4,64-4,60 (м, 1H), 5,03 (д, J=16,7 Гц, 1H), 5,25 (д, J=16,9 Гц), 6,54 (т, J=6,2 Гц, 1H), 7,06-6,99 (м, 2H), 7,25-7,15 (м, 4H), 7,43 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,86 (уш.с, 1H).	502,18
280		(S)-1-(4-(3-аминопропокси)-2,6-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,16 (д, J=6,5 Гц, 3H), 2,09-1,94 (м, 2H), 2,94-2,89 (м, 4H), 4,02 (т, J=5,7 Гц, 2H), 4,54-4,38 (м, 3H), 4,74 (д, J=15,6 Гц, 1H), 5,55 (д,	563,20

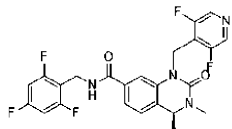
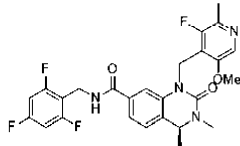
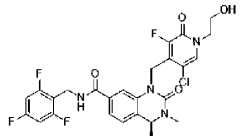
		-1,2,3,4-тетрагидрохина золин-7-карбоксамид	$J=15,6$ Гц, 1H), 6,69 (д, $J=9,9$ Гц, 2H), 7,24-7,18 (м, 3H), 7,4 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,71 (уш.с, 2H), 8,83 (т, $J=4,9$ Гц, 1H).	
281		(S)-1-(2,3-дифтор-5-гидроксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохина золин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,29 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 2,97 (с, 3H), 4,40 (д, $J=3,8$ Гц, 2H), 4,65 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,16-5,03 (м, 2H), 6,17 (с, 1H), 6,63 (уш.с, 2H), 7,27-7,14 (м, 3H), 7,46 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 9,76 (с, 1H).	506,17
282		(S)-1-(2,3-дифтор-5-(2-гидроксиэтокси)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохина золин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,28 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,97 (с, 3H), 3,62-3,59 (м, 2H), 3,85 (с, 2H), 4,40 (д, $J=4,7$ Гц, 2H), 4,66-4,62 (м, 1H), 4,85 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 5,20-5,08 (м, 2H), 6,17 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 7,01-6,99 (м, 1H), 7,27-7,14 (м, 4H), 7,46 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,87 (т, $J=4,9$ Гц, 1H).	550,17
283		(S)-1-(2,3-дифтор-5-(3-гидроксипропокси)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохина золин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,28 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,77-1,72 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 3,46-3,43 (м, 2H), 3,90 (т, $J=6,2$	564,23

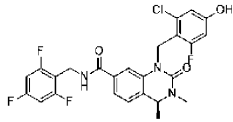
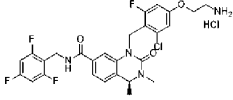
		оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	Гц, 2H), 4,41 (д, $J=3,9$ Гц, 2H), 4,53 (т, $J=5$ Гц, 1H), 4,65-4,62 (м, 1H), 5,07 (д, $J=16,9$ Гц, 1H), 5,23 (д, $J=16,8$ Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 7,0-6,99 (м, 1H), 7,16 (т, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,27-7,23 (м, 2H), 7,46 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,87 (уш.с, 1H).	
284		(S)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-(4-фтор-2-(2-гидроксиэтокси)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,25 (д, $J=3,6$ Гц, 3H), 2,95 (с, 3H), 3,74 (с, 2H), 4,03 (с, 2H), 4,41 (уш.с, 2H), 4,56 (уш.с, 1H), 4,97-4,92 (м, 2H), 5,57 (д, $J=15,5$ Гц, 1H), 6,72 (уш.с, 1H), 6,91 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 7,31-7,15 (м, 5H), 7,51-7,47 (м, 2H), 8,75 (уш.с, 1H).	530,18
285		(S)-1-(6-амино-2,3-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,17 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,95 (с, 3H), 4,55-4,41 (м, 3H), 4,85 (д, $J=16$ Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 5,34 (д, $J=16,1$ Гц, 1H), 6,42-6,41 (м, 1H), 7,01-6,99 (м, 1H), 7,20-7,17 (м, 3H), 7,42 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 8,77 (т, $J=4,8$ Гц,	505,22

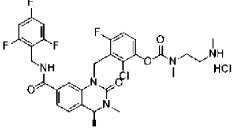
			1H).	
286		(S)-1-((4-амино-2,6-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,15 (д, J=6,3 Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,57-4,38 (м, 4H), 5,48 (д, J=15,4 Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 6,09 (д, J=10,3 Гц, 2H), 7,22-7,16 (м, 3H), 7,38 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 8,76 (т, J=4,5 Гц, 1H).	505,20
287		(S)-1-((5-хлор-3-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)метил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,25 (д, J=6,4 Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,48-4,40 (м, 2H), 4,59-4,55 (м, 1H), 4,89 (д, J=16,4 Гц, 1H), 5,25 (д, J=16,3 Гц, 1H), 7,25-7,17 (м, 3H), 7,35 (с, 1H), 7,46 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 8,85 (т, J=4,8 Гц, 1H), 12,47 (с, 1H).	523,16
288		(S)-1-((5-хлор-3-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)метил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,25 (д, J=5,7 Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 3,44 (с, 3H), 4,48-4,41 (м, 2H), 4,57 (д, J=6 Гц, 1H), 4,87 (д, J=16,3 Гц, 1H), 5,27 (д, J=16,4 Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 3H), 7,36 (с, 1H), 7,46 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,84 (с, 1H).	537,16

		карбоксамид		
289		(4S)-1-(2,6-дифтор-3-(1-гидроксиэтил)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,23-1,15 (м, 6H), 2,95 (с, 3H), 4,52-4,39 (м, 3H), 4,86-4,77 (м, 2H), 5,33-5,30 (м, 1H), 5,63 (т, J=16,2 Гц, 1H), 7,08-7,01 (м, 1H), 7,19 (д, J=6,6 Гц, 3H), 7,51-7,39 (м, 3H), 8,80 (д, J=5,2 Гц, 1H).	534,18
290		(S)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(метилсульфонамидо)этокси)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,16 (д, J =5,9 Гц, 3H), 2,93 (д, J=4,9 Гц, 6H), 3,30-3,27 (м, 2H), 4,03-3,99 (м, 2H), 4,42-4,38 (м, 1H), 4,52-4,47 (м, 2H), 4,74 (д, J= 15,7 Гц, 1H), 5,53 (д, J=15,7 Гц, 1H), 6,69 (д, J=9,8 Гц, 2H), 7,28-7,18 (м, 4H), 7,40 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 8,81 (уш.с, 1H).	627,10
291		(S)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(морфолиноэтоксисин)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохина	(500 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,16 (д, J =6,1 Гц, 3H), 2,42 (с, 4H), 2,62 (т, J=5,0 Гц, 2H), 2,93 (с, 3H), 3,54 (уш.с, 4H), 4,05 (т, J=5,5 Гц, 2H), 4,42-4,38 (м, 1H), 4,52-4,46 (м, 2H), 4,73 (д, J= 15,6 Гц, 1H),	619,16

		золин-7- карбоксамид	5,53 (д, $J=15,8$ Гц, 1H), 6,68 (д, $J=9,9$ Гц, 2H), 7,24-7,18 (м, 3H), 7,40 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 8,81 (уш.с, 1H).	
292		(S)-1-(4-(2- аминоэтокси)- 2,6- дифторбензил)- 3,4-диметил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензил) -1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамид гидрохлорид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,16 (д, $J = 5,7$ Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 3,15 (уш.с, 2H), 3,56 (с, 1H), 4,16 (с, 2H), 4,52- 4,38 (м, 3H), 4,75 (д, $J=$ 15,6 Гц, 1H), 5,53 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=9,5$ Гц, 2H), 7,23- 7,18 (м, 3H), 7,40 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 8,12 (с, 2H), 8,81 (уш.с, 1H).	549,23
293		(S)-1-(2-хлор-6- фтор-4- метоксибензил) -3,4-диметил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензил) -1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,22 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 2,94 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 4,52-4,39 (м, 3H), 4,79 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 5,52 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=12,3$ Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 7,23- 7,19 (м, 3H), 7,39 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 8,77 (с, 1H).	536,17
294		(S)-4-(4-((3,4- диметил-2- оксо-7-((2,4,6- трифторбензил)	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,16 (с, 3H), 1,88 (с, 2H), 2,33 (с, 2H), 2,94 (с, 3H), 3,95 (с, 2H),	592,21

		карбамоил)-3,4-дигидрохиназол ин-1(2Н)-ил)метил)-3,5-дифторфенокси)бутановая кислота	4,75-4,42 (м, 4Н), 4,53 (д, $J=12,3$ Гц, 1Н), 6,66 (с, 2Н), 7,20 (с, 3Н), 7,43 (д, $J=23,8$ Гц, 2Н), 8,80 (с, 1Н), 12,23 (уш.с, 1Н).	
295		(S)-1-((3,5-дифторпиридин-4-ил)метил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,21 (д, $J=9,3$ Гц, 3Н), 2,93 (с, 3Н), 4,48-4,39 (м, 2Н), 4,57 (д, $J=6,1$ Гц, 1Н), 5,05 (д, $J=16,5$ Гц, 1Н), 5,49 (д, $J=16,3$ Гц, 1Н), 7,22-7,19 (м, 3Н), 7,40 (с, 1Н), 7,45 (д, $J=7,7$ Гц, 1Н), 8,47 (с, 2Н), 8,75 (с, 1Н).	491,19
296		(S)-1-((3-фтор-5-метокси-2-метилпиридин-4-ил)метил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,18 (д, $J=6,2$ Гц, 3Н), 2,26 (с, 3Н), 2,95 (с, 3Н), 3,89 (с, 3Н), 4,48-4,40 (м, 2Н), 4,55-4,51 (м, 1Н), 4,82 (д, $J=16,0$ Гц, 1Н), 5,52 (д, $J=15,9$ Гц, 1Н), 7,21-7,17 (м, 3Н), 7,37 (д, $J=7,7$ Гц, 1Н), 7,40 (с, 1Н), 8,08 (с, 1Н), 8,77 (с, 1Н).	517,21
297		(S)-1-((5-хлор-3-фтор-1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-1,2-	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,25 (д, $J=6,2$ Гц, 3Н), 2,94 (с, 3Н), 3,61 (д, $J=3,7$ Гц, 2Н), 3,99-	567,11

		дигидропириди н-4-ил)метил)- 3,4-диметил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензил) -1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	3,93 (м, 2H), 4,48-4,41 (м, 2H), 4,57 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,89 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 4,96 (с, 1H), 5,25 (д, $J=16,3$ Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 3H), 7,37 (с, 1H), 7,46 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 8,85 (с, 1H).	
298		(S)-1-(2-хлор-6- фтор-4- гидроксibenзил)-3,4-диметил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензил) -1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,21 (д, $J=6,1$ Гц, 3H), 2,93 (с, 3H), 4,42- 4,38 (м, 1H), 4,51-4,47 (м, 2H), 4,73 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 5,50 (д, $J=15,5$ Гц, 1H), 6,50 (д, $J=12,2$ Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 7,22-7,18 (м, 3H), 7,38 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 10,34 (с, 1H).	522,15
299		(S)-1-(4-(2- аминоэтокси)-2- хлор-6- фторбензил)- 3,4-диметил-2- оксо-N-(2,4,6- трифторбензил) -1,2,3,4- тетрагидрохина золин-7- карбоксамид гидрохлорид	(500 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,24 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 3,22 (с, 2H), 4,23 (с, 2H), 4,55-4,96 (м, 3H), 4,95 (д, $J=15,8$ Гц, 1H), 5,53 (д, $J=15,8$ Гц, 1H), 7,16-7,19 (м, 5H), 7,44 (с, 2H), 8,22 (уш.с, 3H), 8,79 (с, 1H).	565,22

300		(S)-2-хлор-3-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназол ин-1(2H)-ил)метил)-4-фторфенил метил-(2-(метиламино)этил)карбамат гидрохлорид	(500 МГц, DMSO-d ₆): δ 1,22 (д, J=6,1 Гц, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 2,96 (с, 1H), 3,10 (с, 3H), 3,20 (с, 1H), 5,45 (с, 1H), 3,74 (с, 1H), 4,41-4,49 (м, 2H), 4,54 (д, J=6,15 Гц, 1H), 4,99 (д, J=15,45 Гц, 1H), 5,50 (д, J=15,75 Гц, 1H), 7,16-7,23 (м, 4H), 7,39-7,44 (м, 1H), 7,48 (с, 2H), 8,76 (с, 1H), 8,81 (уш.с, 2H).	636,25
-----	---	---	--	--------

Биологические анализы.

Генерация стабильной клеточной линии.

Стабильные клетки, экспрессирующие STING - Стабильные клеточные линии, экспрессирующие STING, HEK293T были получены с использованием плазмид, приобретенных у Invivogen, Калифорния, США, которые содержат кДНК STING, клонированную в векторе pUNO-1 под контролем промотора hEF1-HTLV и содержащую селекционную кассету к бластицидину. Плазмиды hSTING(R232), hSTING(H232), hSTING(HAQ) были непосредственно закуплены у Invivogen, в то время как hSTING (AQ) и hoSTING (Q) были непосредственно получены из плазмид hoSTING (HAQ) и hSTING (R232) соответственно с использованием метода сайт-специфического мутагенеза на основе ПЦР. Данные векторы были индивидуально трансфицированы в клетки HEK293T с использованием Липофектамина (Invitrogen) и трансфицированные клетки отбирали селекцией к бластицидину. Данные трансфицированные клетки были дополнительно подвергнуты клональной селекцией с использованием метода предельного разведения для получения чистых клональных популяций клеток HEK, трансфицированных каждым из упомянутых выше вариантов STING человека. Только те клоны были выбраны, в которых лиганднезависимая активация STING была минимальной.

Стабильные клетки, экспрессирующие репортерный ген люциферазы-стабильные линии клеток HEK293T, экспрессирующие репортерный ген люциферазы, получали с использованием плазмид pCDNA4 под контролем IRF-индуцируемого промотора. Данный промотор состоит из пяти tandemных интерферон-стимулированных элементов отклика (ISRE), слитых с минимальным промотором ISG54. Данный вектор был трансфицирован в клетки HEK293T с использованием Липофектамина (Invitrogen) и трансфицированные клетки отбирали селекцией к зеоцину. Данные трансфицированные клетки были дополнительно подвергнуты клональной селекцией с использованием метода предельного разведения для получения чистых клональных популяций клеток HEK, трансфицированных конструктом репортера Люциферазы. Только те клоны были выбраны, в которых лиганднезависимая индукция люциферазы была минимальной.

Анализ Люциферазы.

5×10⁵ клонально отобранных клеток HEK293T-hSTING-Люцифераза высевали в 384-луночных планшетах в культуральной среде и стимулировали новыми соединениями. После 20 ч стимулирование надосадочную жидкость удаляли и активность вспомогательного гена-репортера измеряли, с использованием системы обнаружения Quanti-Luc (Invivogen) на фотометре Spectramax i3X.

В приведенных ниже таблицах приведены диапазоны значений EC₅₀ для соединений примеров. Диапазоны EC₅₀ обозначены как "А" для значений меньше или равных 1 мкМ, "В" для значений больше 1 мкМ и меньше или равных 10 мкМ и "С" для значений, больше 10 мкМ.

Все соединения были сначала испытаны в первичном скрининге, чтобы получить "кратность индукции" по сравнению с исходными уровнями активности белка. Только те соединения, которые имели кратность индукции >1, были включены в таблицу и все они считаются "активными".

Активность R232 человека

При мер.	Активность	Прим ер.	Активност ь	Приме р.	Активнос ть	Приме р.	Активност ь
1	A	68	C	168	A	234	C
2	C	69	C	169	A	235	B
3	C	70	B	170	A	236	A
4	A	71	B	171	A	237	A
5	A	72	B	172	B	238	A
6	A	73	C	173	A	239	A
7	B	74	A	174	A	240	C
8	A	75	B	175	B	241	A
9	A	76	A	176	A	242	A
10	A	77	A	177	A	243	B
11	A	78	A	178	A	244	A
12	A	79	A	179	A	245	B
13	A	80	A	180	A	246	A
14	B	81	A	181	A	247	B

15	B	82	A	182	A	248	B
16	B	83	A	183	A	249	B
17	B	84	A	184	A	250	A
18	B	85	A	185	A	251	B
19	B	86	B	186	A	252	A
20	B	87	A	187	A	253	B
21	C	88	A	188	A	254	A
22	C	89	A	189	B	255	A
23	B	90	A	190	A	256	A
24	B	91	A	191	A	257	A
25	C	92	A	192	A	258	A
26	C	93	A	193	A	259	A
27	B	94	A	194	A	260	A
28	C	95	A	195	A	261	A
29	C	96	A	196	A	262	A
30	B	97	A	197	A	263	A
31	C	99	B	198	A	264	A
32	B	101	B	199	C	265	A
33	B	102	A	200	C	266	C
34	C	103	A	201	A	267	A
35	C	104	A	202	A	268	A
36	C	105	A	203	A	269	A
37	C	137	A	204	A	270	A
38	A	138	A	205	A	271	A
39	B	139	A	206	A	272	B
40	C	140	C	207	B	273	A
41	C	141	A	208	A	274	B
42	B	142	C	209	A	275	A
43	C	143	A	210	A	276	C
44	C	144	A	211	A	277	C
45	C	145	A	212	A	278	A
46	B	146	A	213	A	279	A
47	C	147	A	214	B	280	A
48	C	148	A	215	A	281	A

49	B	149	A	216	A	282	A
50	C	150	A	217	A	283	A
51	C	151	C	218	A	284	C
52	B	152	A	219	A	285	A
53	C	153	A	220	A	286	A
54	B	154	A	221	A	287	C
55	C	155	B	222	A	288	B
56	B	156	A	223	B	289	A
57	C	157	A	224	A	290	A
58	C	158	A	225	B	291	A
59	C	159	A	226	B	292	A
60	B	160	A	227	A	293	A
61	C	161	B	228	C	294	A
62	B	162	A	229	C	295	A
63	B	163	A	230	A	296	A
64	C	164	A	231	A	297	C
65	C	165	A	232	A	298	A
66	A	166	A	233	A	299	A
67	B	167	A			300	A

Выбранные соединения были дополнительно протестированы против белка STING яванских макак, сверхэкспрессируемого в клетках HEK293T.

Активность STING яванских макак

Приме р.	Активнос ть	Приме р.	Активнос ть	Приме р.	Активнос ть	Приме р.	Активнос ть
76	A	141	A	254	B	241	A
77	A	144	A	255	A	188	A
78	A	145	A	256	B	202	A
79	A	146	A	257	B	206	A
80	A	147	A	258	A	137	A
81	A	149	A	259	A	182	A
82	A	154	A	260	A	183	A
83	A	162	A	261	A	184	A
84	A	164	A	262	A	103	A
85	A	165	A	263	B	294	A

86	B	166	B	265	A	187	A
87	A	168	A	269	A	290	A
88	A	169	A	270	A	291	A
89	A	171	A	271	B	286	A
90	A	176	A	273	B	289	B
94	C	177	A	275	C	101	B
95	C	178	A	281	A	102	A
96	C	179	A	282	B	295	A
97	A	180	A	283	B	296	A
105	A	232	A	209	A	300	A
138	A	242	A	231	A		
139	A	299	C	298	A		

Полиморфизмы STING.

Были описаны однонуклеотидные полиморфизмы STING человека, которые могут влиять на функциональную активность соединений, которые модулируют активность белка STING (см Yi и др., PLoS One, Октябрь 2013, 8 (10), e77846). 5 основных полиморфизмов STING человека показаны на фиг. 1 с их указанной распространенностью в популяциях человека.

В приведенных ниже таблицах указана активность отдельных соединений по данному изобретению в отношении наиболее распространенных полиморфизмов.

H232/REF

Пример.	Активность H232	Пример.	Активность H232
20	B	38	B
76	A	39	C
153	A	193	A
154	A	196	A
203	A	54	B
206	A	204	B
208	A	162	A
212	B	167	C
213	B	169	A
171	A	175	B
174	A	177	A
180	A	179	A
227	B	232	A

148	A	235	B
237	A	77	A
78	A	239	B
238	B	182	A
242	A	241	A
243	B	80	A
246	A	257	A
252	A	261	A
88	A	262	A
87	A	141	A
137	A	81	A
264	A	268	B
138	A	290	A
281	A	188	A
283	A	296	A
285	A	147	A
85	A	185	A
293	A	298	A

HAQ

Пример.	Активность HAQ	Пример.	Активность HAQ
20	B	196	A
76	A	54	B
153	A	203	A
154	A	204	B
38	B	162	A
39	C	206	A
193	A	208	A
212	B	167	C
213	B	169	A
175	B	171	A
177	A	174	A
179	A	227	B
180	A	148	A
232	A	137	A
235	B	268	B
77	A	87	A
237	A	246	A
78	A	252	A
238	B	88	A
239	B	80	A
182	A	257	A
241	A	261	A
242	A	262	A
243	B	285	A
264	B	85	A
141	A	290	A
81	A	188	A
138	A	293	A
281	A	296	A
283	A	147	A
185	A	298	A

Анализ экспрессии репортерного гена для IRF & NFkB осей в клетках THP-1.

THP1-Dual™ (Invivogen) были получены из линии клеток моноцитов человека THP-1 путем стабильной интеграции двух индуцируемых конструкций репортера. В результате, клетки THP1-Dual™ позволяют одновременное изучение пути NF-κB путем мониторинга активности секретируемого SEAP и IRF пути путем оценки активности секретируемой люциферазы (Luciferase). 5×10⁵ клеток THP1-Dual™ высевали в 384-луночных планшетах в культуральной среде и стимулировали новыми соединениями. Через 20 ч стимуляции супернатанты удаляли и репортерные белки были легко измерены в супернатанте клеточной культуры с использованием QUANTI-Blue™ (Invivogen), реагента обнаружения SEAP и QUANTI-Luc™ (Invivogen), реагента обнаружения люциферазы на люминометре SpectraMax i3X.

Приведены диапазоны значений EC₅₀ для соединений примеров, испытанных в описанном выше анализе. Диапазоны EC₅₀ обозначены как "A" для значений меньше или равных 1 мкМ, "B" для значений больше 1 мкМ и меньше или равных 10 мкМ и "C" для значений, больше 10 мкМ.

IRF/NFκB

Пример.	Активность THP-IRF	Активность THP-NFκB	Пример.	Активность THP-IRF	Активность THP-NFκB
20	B	B	38	C	B
76	A	A	39	C	C
153	A	A	193	A	A
154	A	A	196	A	A
167	C	C	204	C	C
169	A	A	162	A	A
171	A	A	54	B	B
174	B	B	203	A	A
175	C	C	206	A	A
177	A	A	208	B	B
179	A	A	212	C	C
180	A	A	213	B	B
227	B	B	77	A	A
148	B	B	237	B	B
232	A	A	78	A	A
235	C	C	238	B	B
252	B	B	239	B	B
88	A	A	182	A	A
80	B	B	241	A	A
257	A	A	242	A	A
87	A	A	243	C	C
137	A	A	246	A	A
261	A	A	264	B	B
262	A	A	141	A	A
81	A	A	281	A	A
268	B	B	283	A	A
138	A	A	285	A	A
188	A	A	85	A	A
290	A	A	296	A	A
147	A	A	185	B	B
298	A	A	293	A	A

Вестерн-блот анализ.

5×10^5 клонально отобранных клеток HEK293T-hSTING-Люцифераза высевали в 24-луночных планшетах в 500 мкл культуральной среды и стимулировали новыми соединениями или контролем носителя (VC), т.е. растворителя без соединений. Через 2 ч стимуляции клетки собирали центрифугированием и клеточные массы лизировали в буфере RIPA (20 mM трис-Cl, 150 mM NaCl, 0,5 mM ЭДТА, 1% NP40, 0,05% LCH) содержащем 1 х коктейль ингибитор фосфатазы 3 (Sigma) и 1 х ингибитор протеазы (Roche) для экстракции растворимой фракции белка. 10 мкг экстрагированного белка подвергали электрофорезу в 10% ПААГ с LCH и переносили на мембраны Immobilon-P (Millipore). Блоты инкубировали с антителами, специфическими для фосфорилированного STING (Ser366), фосфорилированного IRF3 (Ser396), общего STING, Актина (Cell Signaling) и IRF3 (Abcam). Меченное ПХ антикроличье вторичное антитело (Abcam) и субстрат для ЭХЛ Clarity Max™ (Biorad) были использованы для визуализации полос с помощью визуализатора BioRad XKS plus. Данные анализы показаны на фиг. 2.

Анализ Цитокинов с помощью ИФА.

Свежевыделенные с помощью Histopaque (Sigma) 2×10^5 МПКК человека от различных здоровых доноров стимулировали новыми соединениями (10 мкМ) в 200 мкл среды для роста в течение 6 ч. После обработки супернатант среды собирали и хранили при -80°C в разных аликвотах для анализа секретируемых Цитокинов. Цитокины $\text{IFN}\beta$, $\text{IFN}\alpha$, IL6, CXCL10 и $\text{TNF}\alpha$ были измерены с помощью соответствующих рекомендаций производителей. $\text{IFN}\beta$, $\text{IFN}\alpha$ были приобретены у PBL Assay science, IL6, CXCL10 были закуплены у Abcam и $\text{TNF}\alpha$ был приобретен у R&D systems. Данные результаты показаны на фиг. 3.

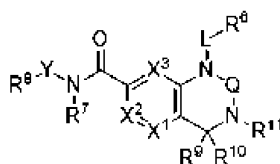
Эксперименты на опухолях In Vivo 1×10^6 опухолевых клеток CT26, стабильно экспрессирующих R232.hSTING, в 100 мкл RPMI вводили подкожно в правую сторону бока мышей Balb/C. После имплантации опухоли, когда средний размер опухоли составил около от 50 до 70 мм^3 , мыши были разделены на различные группы. Общее количество животных в каждой группе было около 5-8. Новые химические объекты, которые были испытаны в данной модели опухоли, были составлены в 100% ПЭГ400. Для групп обработки соединения вводили внутриопухолево трижды в неделю. Контрольным животным вводили носитель тем же способом и тем же графиком дозирования и их идентифицировали как контроль носителя (VC). Рост опухолей регулярно измеряли в ходе исследования, и результаты показаны на фиг. 4.

Вывод.

Авторы данного изобретения синтезировали большое количество соединений, которые находятся в пределах общей формулы (I). Они показали, что данные соединения активируют белок STING и поэтому могут быть применены для лечения ряда заболеваний, в том числе рака.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

где X^1 представляет собой CR^1 или N;

X^2 представляет собой CR^2 или N;

X^3 представляет собой CR^3 или N;

Q представляет собой C=O или SO_2 ;

L представляет собой необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, необязательно замещенный $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, C=O, SO_2 , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ или $-\text{CONH}-$;

R^1 , R^2 и R^3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена и необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила;

R^6 представляет собой кольцо, необязательно замещенное одной или более группами R^{12} , где кольцо выбрано из группы, состоящей из моно- или бициклического $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, моно- или бициклического 5-10-членного гетероарила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила и моно- или бициклического 3-8-членного гетероцикла;

Y представляет собой необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ полифторалкил, необязательно замещенный $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил или необязательно замещенный моно- или бициклический 3-8-членный гетероцикл;

R^7 представляет собой H или необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил;

R^8 представляет собой моно- или бициклический необязательно замещенный $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, моно- или бициклический необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный моно- или бициклический $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил или необязательно замещенный моно- или бициклический 3-8-членный гетероцикл;

R^9 и R^{10} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, H, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_3$ полифторалкила или $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила;

R^{11} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, H, гидроксила, $\text{C}_1\text{-C}_3$ полифторалкила, необязательно замещенного $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, необязательно замещенного $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, необязательно замещенного $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, моно- или бициклического необязательно замещенного $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила и моно- или бициклического необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила;

одна или каждая R^{12} группа независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, OH, $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, CN, COOR^{13} , азида, SO_2R^{13} , $\text{OSO}_2\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{13}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^{14}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^{14}$, необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, необязательно замещенного арилокси, необязательно замещенного гетероарилокси, необяза-

тельно замещенного моно- или бициклического C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного моно- или бициклического 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C_3-C_6 циклоалкила и необязательно замещенного моно- или бициклического 3-8-членного гетероцикла;

R^{13} и R^{14} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного моно- или бициклического C_3-C_6 циклоалкила, моно- или бициклического необязательно замещенного C_6-C_{10} арила, моно- или бициклического необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила и необязательно замещенного моно- или бициклического 3-8-членного гетероцикла;

R^{1a} и R^{2a} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена и C_1-C_6 алкила; и

n представляет собой целое число от 0 до 6;

где термин необязательно замещенный арилокси относится к группе Ar-O-, где Ar представляет собой моно- или бициклическую необязательно замещенную C_6-C_{10} арильную группу; термин необязательно замещенный гетероарилокси относится к группе гетероарил-O-, где гетероарил представляет собой моно- или бициклический необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил; термин необязательно замещенный алкокси относится к группе R^{15} -O-, где R^{15} представляет собой необязательно замещенную C_1-C_6 алкильную группу;

необязательно замещенный алкил является незамещенным или замещенным одним или более из галогена, OH, $OP(O)(OH)_2$, OSO_2R^{1a} , $NHSO_2R^{1a}$, C_1-C_6 алкокси, $NR^{1a}R^{2a}$, $CONR^{1a}R^{2a}$, CN, COOH, необязательно замещенного C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, C_3-C_6 циклоалкила и 3-8-членного гетероцикла;

необязательно замещенная циклоалкильная группа является незамещенной или замещенной одним или более из необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, галогена, CN, гидроксид, COOH, $CONR^{1a}R^{2a}$, $NR^{1a}R^{2a}$, $NHCOR^{1a}$, C_1-C_6 алкокси, азидо, C_1-C_3 полифторалкила, арилокси, гетероарилокси, 5-10-членного гетероарила, SO_2R^{1a} , моно- или бициклического необязательно замещенного C_6-C_{10} арила, моно- или бициклического необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного моно- или бициклического 3-8-членного гетероцикла, C_3-C_6 циклоалкила;

необязательно замещенная алкенильная группа является незамещенной или замещенной одним или более из C_1-C_6 алкила, галогена, OH, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_3 полифторалкила, $NR^{1a}R^{2a}$, $CONR^{1a}R^{2a}$, SO_2R^{1a} , $NHCOR^{1a}$, CN, COOH, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, арилокси, гетероарилокси и 3-8-членного гетероцикла;

необязательно замещенная алкинильная группа является незамещенной или замещенной одним или более из C_1-C_6 алкила, галогена, OH, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_3 полифторалкила, $NR^{1a}R^{2a}$, $CONR^{1a}R^{2a}$, SO_2R^{1a} , $NHCOR^{1a}$, CN, COOH, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, арилокси, гетероарилокси и 3-8-членного гетероцикла;

необязательно замещенная арильная группа является незамещенной или замещенной одним или более из C_1-C_6 алкила, галогена, OH, $OP(O)(OH)_2$, C_1-C_6 алкокси, $NR^{1a}R^{2a}$, $CONR^{1a}R^{2a}$, CN, COOH, NO_2 , азидо, C_1-C_3 полифторалкила, арилокси, гетероарилокси, 5-10-членного гетероарила, 3-8-членного гетероцикла, SO_2R^{1a} , $NHCOR^{1a}$, $OC(O)OR^{1a}$, $OC(O)NR^{1a}R^{2a}$ и $OC(O)R^{1a}$;

необязательно замещенная гетероарильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую ароматическую кольцевую систему, в которой по меньшей мере один атом кольца представляет собой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из кислорода, серы и азота и необязательно замещенная гетероарильная группа является незамещенной или замещенной одним или более из C_1-C_6 алкила, галогена, OH, CN, $NR^{1a}R^{2a}$, азидо, COOH, C_1-C_6 алкоксикарбонила, C_1-C_3 полифторалкила, $CONR^{1a}R^{2a}$, NO_2 , $NHCOR^{1a}$ и SO_2R^{1a} ;

необязательно замещенная гетероциклильная группа представляет собой моноциклическую, бициклическую или мостиковую молекулу, в которой по меньшей мере один атом кольца представляет собой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из кислорода, серы и азота и необязательно замещенная гетероциклильная группа является незамещенной или замещенной одним или более из C_1-C_6 алкила, галогена, C_1-C_6 алкокси, OH, $NR^{1a}R^{2a}$, COOH, C_1-C_6 алкоксикарбонила, $CONR^{1a}R^{2a}$, NO_2 , $NHCOR^{1a}$, моно- или бициклического необязательно замещенного C_6-C_{10} арила и SO_2R^{1a} ;

где термин "алкоксикарбонил" относится к группе алкил-O-C(O)-, где алкил представляет собой C_1-C_6 алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

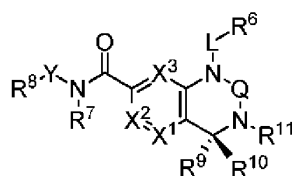
2. Соединение по п.1, где X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 .

3. Соединение по п.1, где один или два из X^1 , X^2 и X^3 представляет собой N.

4. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где каждый R^1 , R^2 и R^3 представляет собой H.

5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^9 отличается от R^{10} таким образом, что в соединении формулы (I) атом углерода, к которому R^9 и R^{10} ковалентно присоединены, является первым стереогенным центром и определен как S энантиомер.

6. Соединение по п.5, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы (I)-энантиомер 1



(I) энант.1

R^9 представляет собой H; и

R^{10} представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, галоген, C_3 - C_6 циклоалкил или C_1 - C_3 полифторалкил.

7. Соединение по п.6, где R^{10} представляет собой метил.

8. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^{11} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, H, гидроксила, C_1 - C_3 полифторалкила, необязательно замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкокси и необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, где необязательные заместители C_1 - C_6 алкокси являются такими, как определено для необязательно замещенного алкила.

9. Соединение по п.8, где R^{11} представляет собой метил.

10. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где Q представляет собой C=O.

11. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где L представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ или $-\text{CH}_2\text{CONH}-$.

12. Соединение по п.11, где L представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{C}(\text{Me})\text{H}$, CF_2 или $\text{C}(\text{H})\text{F}$.

13. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^6 представляет собой кольцо, необязательно замещенное одной или более группами R^{12} , где кольцо выбрано из группы, состоящей из моно- или бициклического C_6 - C_{10} арила и моно- или бициклического 5-10-членного гетероарила.

14. Соединение по п.13, где R^6 содержит кольцо, замещенное от 1 до 5 групп R^{12} и одна или каждая группа R^{12} независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила, CN, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_3 полифторалкила, азидо, NR^1R^2 , CONR^1R^2 , OR^1 , OH и $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$.

15. Соединение по любому из пп.13 или 14, где R^6 представляет собой фенил или нафтил, необязательно замещенный одной или более группами R^{12} .

16. Соединение по п.15, где R^6 представляет собой фенил или нафтил, замещенный 1 или 2 атомами галогена.

17. Соединение по п.15, где указанный фенил или нафтил также замещен гидроксилом.

18. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^7 представляет собой H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

19. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где Y представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

20. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^8 представляет собой моно- или бициклический необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил или моно- или бициклический необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил.

21. Соединение по п.20, где R^8 представляет собой необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный пиридин, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фуранил, необязательно замещенный бензофуранил, необязательно замещенный тиюфен, необязательно замещенный пиродофуран, необязательно замещенный бензоксазол или необязательно замещенный бензотиазол.

22. Соединение по любому из пп.20 или 21, где R^8 содержит от 1 до 5 заместителей и один или каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, галогена, OH, C_1 - C_6 алкокси, CONR^1R^2 , CN, азидо, NO_2 , NH_2 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ и необязательно замещенного моно- или бициклического 3-8-членного гетероцикла.

23. Соединение по п.1, где

X^1 представляет собой CR^1 ;

X^2 представляет собой CR^2 ;

X^3 представляет собой CR^3 ;

Q представляет собой C=O;

L представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_3 алкил.

Y представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил;

каждый R^1 , R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена и необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила;

R^6 представляет собой кольцо, необязательно замещенное одной или несколькими группами R^{12} , причем кольцо выбрано из группы, состоящей из моно- или бициклического C_6 - C_{10} арила, моно- или бициклического 5-10-членного гетероарила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^7 представляет собой H;

R⁸ представляет собой моно- или бициклический необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил или моно- или бициклический необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил;

каждый R⁹ и R¹⁰ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила, H, галогена и C₁-C₃ полифторалкила; и R¹¹ выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, H, гидроксила, C₁-C₃ полифторалкила, необязательно замещенного C₃-C₆ циклоалкила, необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси или необязательно замещенного C₂-C₆ алкенила.

24. Соединение по п.23, где

X¹ представляет собой CH;

X² представляет собой CH;

X³ представляет собой CH;

Q представляет собой C=O;

L представляет собой C₁-C₂ алкил;

Y представляет собой C₁-C₂ алкил;

R⁶ представляет собой кольцо, необязательно замещенное одной или более группами R¹², где кольцо выбрано из группы, состоящей из моно- или бициклического C₆-C₁₀ арила и моно- или бициклического 5-10-членного гетероарила;

R⁸ представляет собой моно- или бициклический необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил или моно- или бициклический необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил;

R⁹ и R¹⁰ каждый независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила, H и галогена; и R¹¹ выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного C₂-C₄ алкенила и H.

25. Соединение по п.23, где: L представляет собой -CH₂-; Y представляет собой -CH₂-;

R⁶ представляет собой фенил или пиридинил, необязательно замещенный одной или более группами R¹²;

R⁸ представляет собой необязательно замещенное фенильное кольцо;

каждый R⁹ и R¹⁰ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₃ алкила и H; и R¹¹ выбран из группы, состоящей из C₁-C₃ алкила и H.

26. Соединение по любому из пп.24 или 25, где

R⁶ представляет собой кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одной группой R¹², причем, одна или каждая группа R¹² независимо представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, -OH, необязательно замещенного C₁-C₄ алкокси, amino, необязательно замещенного C₁-C₃ алкила и C(O)NH₂;

R⁸ замещен по меньшей мере одним атомом галогена;

каждый R⁹ и R¹⁰ независимо выбран из группы, состоящей из CH₃ и H; и

R¹¹ выбран из группы, состоящей из CH₃ и H.

27. Соединение по п.26, где

R⁶ замещен одним или двумя атомами галогена и один или каждый галоген независимо представляет собой хлор или фтор; и

R⁸ замещен 2 или 3 атомами галогена и один или каждый галоген представляет собой фтор.

28. Соединение по п.27, где R⁶ дополнительно замещен гидроксильной группой.

29. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение представляет собой

1-(3,5-дифторбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;

1-(3,5-дифторбензил)-3-метил-N-((5-метилфуран-2-ил)метил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;

3-циклопропил-1-(3,5-дифторбензил)-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;

N-(2,4-дифторбензил)-1-(3,5-дифторбензил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;

1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;

1-(4-фторбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;

1-(3,5-дифторбензил)-3-этил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;

1-(2,4-дифторбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;

1-(2-фтор-6-метилбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;

1-(2-фтор-6-метоксибензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;

1-(2-бром-6-фторбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-

карбоксамид;
1-(2-фторбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбокса-
мид;
1-(2-фтор-3-метилбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-
карбоксамида;
1-(3-карбамоилбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-кар-
боксамида;
1-(3,5-дифторбензил)-3-изопропил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-
карбоксамида;
N-(бензофуран-2-илметил)-1-(3,5-дифторбензил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-
карбоксамида;
1-(2-хлор-4-фторбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-
карбоксамида;
1-(3,5-дифторбензил)-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамида;
1-(2-хлорбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбок-
самида;
3-метил-1-((2-метилтиазол-5-ил)метил)-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназо-
лин-7-карбоксамида;
1-(2-хлор-6-фторбензил)-2-оксо-3-(пиримидин-2-ил)-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохи-
назолин-7-карбоксамида;
1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-((6-метоксибензофуран-2-ил)метил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-
хиназолин-7-карбоксамида;
1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-((6-фторбензофуран-2-ил)метил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохи-
назолин-7-карбоксамида;
1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-((5-фторбензофуран-2-ил)метил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-
хиназолин-7-карбоксамида;
1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метил-N-(3-(оксазол-2-ил)бензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-
карбоксамида;
N-(2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этил)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохина-
золин-7-карбоксамида;
1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-((5-гидроксibenzoфуран-2-ил)метил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-
хиназолин-7-карбоксамида;
1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метил-N-(3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)бензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагид-
рохиназолин-7-карбоксамида;
1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метил-N-(3-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)бензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагид-
рохиназолин-7-карбоксамида;
1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-(2-фторбензил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбок-
самида;
1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метил-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-
хиназолин-7-карбоксамида;
N-(бензофуран-5-илметил)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-
карбоксамида;
3-метил-1-((5-метилизоксазол-3-ил)метил)-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохина-
золин-7-карбоксамида;
1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тет-
рагидрохиназолин-7-карбоксамида;
1-((1,2,5-тиадиазол-3-ил)метил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназо-
лин-7-карбоксамида;
3-метил-1-((2-метилоксазол-4-ил)метил)-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназо-
лин-7-карбоксамида;
3-метил-1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил)-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-
хиназолин-7-карбоксамида;
3-метил-1-((5-метил-2-(m-толил)оксазол-4-ил)метил)-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетра-
гидрохиназолин-7-карбоксамида;
1-(2-циано-6-фторбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-
карбоксамида;
3-метил-1-((5-метил-2-(n-толил)оксазол-4-ил)метил)-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетра-
гидрохиназолин-7-карбоксамида;
1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-(2-фтор-6-метоксибензил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-
7-карбоксамида;
1-((2-(4-фторфенил)-5-метилоксазол-4-ил)метил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-
тетрагидрохиназолин-7-карбоксамида;

N-(бензо[d][1,3]диоксол-4-илметил)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохи-
 назолин-7-карбоксамид;
 1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-
 тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;
 1-((6-фторимидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)метил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тет-
 рагидрохиназолин-7-карбоксамид;
 1-(4-фтор-2-метоксибензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-
 7-карбоксамид;
 1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-((7-метоксибензофуран-2-ил)метил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-
 хиназолин-7-карбоксамид;
 1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метил-N-((5-нитробензофуран-2-ил)метил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохи-
 назолин-7-карбоксамид;
 1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метокси-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-
 карбоксамид;
 N-(бензофуран-4-илметил)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-
 карбоксамид;
 1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метил-N-((1-метил-1H-индазол-6-ил)метил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-
 хиназолин-7-карбоксамид;
 N-(бензофуран-6-илметил)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-
 карбоксамид;
 3-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохи-
 назолин-7-карбоксамид;
 3-метил-1-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохина-
 золин-7-карбоксамид;
 3-метил-1-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагид-
 рохиназолин-7-карбоксамид;
 1-(2-фтор-6-(трифторметил)бензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохи-
 назолин-7-карбоксамид;
 1-((1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)метил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагид-
 рохиназолин-7-карбоксамид;
 N-((5-аминобензофуран-2-ил)метил)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохи-
 назолин-7-карбоксамид;
 1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метил-2-оксо-N-((2-оксоиндолин-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназо-
 лин-7-карбоксамид;
 1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-(2,6-дифтор-4-метоксибензил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохина-
 золин-7-карбоксамид;
 1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-(4-фтор-2-метоксибензил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-
 7-карбоксамид;
 1-(2,6-дихлорбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-кар-
 боксамид;
 1-(2-фтор-3-метоксибензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-
 7-карбоксамид;
 1-((3-циклопропилизоксазол-5-ил)метил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагид-
 рохиназолин-7-карбоксамид;
 1-(имидазо[1,2-a]пиридин-2-илметил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-
 хиназолин-7-карбоксамид;
 1-(6-хлор-2-фтор-3-метилбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохина-
 золин-7-карбоксамид;
 1-((4-бром-1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-
 тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;
 3-(бензилокси)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназо-
 лин-7-карбоксамид;
 1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-гидрокси-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-
 7-карбоксамид;
 1-(3,5-дифторбензил)-3-метил-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,4-дигидро-1H-бензо[c][1,2,6]тиадиазин-7-
 карбоксамид 2,2-диоксид;
 1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-
 d]пиримидин-7-карбоксамид;
 1-(3,5-дифторбензил)-3-метил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-d]пи-
 римидин-7-карбоксамид;
 N-(бензофуран-2-илметил)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-
 d]пиримидин-7-карбоксамид;

[illegible]

(S)-2-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-3,5-дифторфенил дигидрофосфат;
 (S)-1-(2-хлор-6-фтор-3-(2-гидроксизтокси)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксами́д;
 (S)-1-(2-хлор-6-фтор-3-(3-гидроксипропокси)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксами́д;
 (S)-4-ацетамидобензил-(2-хлор-3-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-4-фторфенил)карбонат;
 (S)-бензил 3-(((2-хлор-3-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохи-назолин-1(2H)-ил)метил)-4-фторфенокси)карбонил)(метил)амино)пропаноат;
 (S)-1-(3-карбамоил-2,6-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетра-гидрохиназолин-7-карбоксами́д;
 (S)-3-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)ме-тил)-2,4-дифторбензойная кислота;
 (S)-1-(2,6-дифтор-3-((2-гидроксизтил)карбамоил)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбен-зил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксами́д;
 (S)-1-(4-(аллилокси)-2,6-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетра-гидрохиназолин-7-карбоксами́д;
 (4S)-1-(4-(2,3-дигидроксипропокси)-2,6-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбен-зил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксами́д;
 (S)-1-(4-((R)-2,3-дигидроксипропокси)-2,6-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифтор-бензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксами́д;
 (S)-1-(4-((S)-2,3-дигидроксипропокси)-2,6-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифтор-бензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксами́д;
 1-(2-хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидропири-до[3,2-d]пиримидин-7-карбоксами́д;
 (S)-N,1-бис(2,6-дифтор-4-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-кар-боксами́д;
 (S)-N,1-бис(2,6-дифтор-4-гидроксibenзил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-кар-боксами́д;
 (S)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-(2-гидроксизтил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксами́д;
 1-(3,5-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксами́д;
 1-(2-фтор-6-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохина-золин-7-карбоксами́д;
 1-(2-бром-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксами́д;
 1-(2-фтор-6-гидроксibenзил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохина-золин-7-карбоксами́д;
 1-(2-фтор-6-метилбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназо-лин-7-карбоксами́д;
 1-(6-хлор-2-фтор-3-метилбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-хиназолин-7-карбоксами́д;
 1-(2-фтор-3-метилбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназо-лин-7-карбоксами́д;
 1-(2,6-дифтор-4-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-хиназолин-7-карбоксами́д;
 1-(2-фтор-5-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназо-лин-7-карбоксами́д;
 1-(5-карбамоил-2-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохи-назолин-7-карбоксами́д;
 (S)-1-(2-фтор-3-метилбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохина-золин-7-карбоксами́д;
 (S)-1-(6-хлор-2-фтор-3-метилбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагид-рохиназолин-7-карбоксами́д;
 (S)-1-(2-фтор-4-метилбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохина-золин-7-карбоксами́д;
 1-(2-амино-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназо-лин-7-карбоксами́д;
 1-(2-фтор-6-(метиламино)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-хиназолин-7-карбоксами́д;

[illegible]

[illegible]

[illegible]

(S)-1-(4-(3-аминопропокси)-2,6-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;
 (S)-1-(2,3-дифтор-5-гидроксibenзил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;
 (S)-1-(2,3-дифтор-5-(2-гидроксиэтокси)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;
 (S)-1-(2,3-дифтор-5-(3-гидроксипропокси)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;
 (S)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-(4-фтор-2-(2-гидроксиэтокси)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;
 (S)-1-(6-амино-2,3-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;
 (S)-1-(4-амино-2,6-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;
 (S)-1-((5-хлор-3-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)метил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;
 (S)-1-((5-хлор-3-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)метил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;
 (4S)-1-(2,6-дифтор-3-(1-гидроксиэтил)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;
 (S)-1-(2,6-дифтор-4-(2-(метилсульфонамидо)этокси)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;
 (S)-1-(2,6-дифтор-4-(2-морфолиноэтокси)бензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;
 (S)-1-(4-(2-аминоэтокси)-2,6-дифторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид гидрохлорид;
 (S)-1-(2-хлор-6-фтор-4-метоксибензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;
 (S)-4-(4-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-3,5-дифторфенокси)бутановая кислота;
 (S)-1-((3,5-дифторпиридин-4-ил)метил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;
 (S)-1-((3-фтор-5-метокси-2-метилпиридин-4-ил)метил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;
 (S)-1-((5-хлор-3-фтор-1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)метил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;
 (S)-1-(2-хлор-6-фтор-4-гидроксibenзил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид;
 (S)-1-(4-(2-аминоэтокси)-2-хлор-6-фторбензил)-3,4-диметил-2-оксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксамид гидрохлорид; или
 (S)-2-хлор-3-((3,4-диметил-2-оксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-3,4-дигидрохиназолин-1(2H)-ил)метил)-4-фторфенил метил-(2-(метиламино)этил)карбамат гидрохлорид.

30. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-29 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

31. Применение соединения по любому из пп.1-29 или его фармацевтически приемлемой соли или композиции по п.30 для лечения, облегчения или предупреждения заболевания, выбранного из рака, бактериальной инфекции, вирусной инфекции, грибковой инфекции, паразитарной инфекции, иммуноопосредованного расстройства, заболевания центральной нервной системы, заболевания периферической нервной системы, нейродегенеративного заболевания, расстройства настроения, расстройства сна, цереброваскулярного заболевания, заболевания периферических артерий или заболевания сердечно-сосудистой системы.

32. Применение по п.31, где указанное заболевание представляет собой рак.

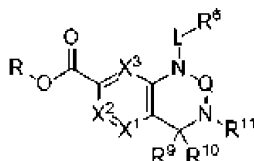
33. Применение по п.32, где указанный рак выбран из группы, включающей колоректальный рак, плоскоклеточный рак пищевода и дыхательных путей, рак легких, рак головного мозга, рак печени, рак желудка, саркому, лейкоз, лимфому, множественную миелому, рак яичника, рак матки, рак молочной железы, меланому, рак простаты, рак мочевого пузыря, карциному поджелудочной железы или карциному почки.

34. Применение по любому из пп.31-33, где соединение или композиция предназначены для применения совместно со вторым терапевтическим агентом, причем, необязательно, второй терапевтический агент включает противовирусный агент, противовоспалительный агент, традиционную химиотерапию, вакцину против рака и/или гормональную терапию.

35. Применение по п.34, где второй терапевтический агент включает костимуляторную B7 молеку-

лу, интерлейкин-2, интерферон- γ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), антагонист CTLA-4, ингибитор индоламин-пиррол-2,3-диоксигеназы (IDO), ингибитор индоламин-пиррол-2,3-диоксигеназы/триптофан-2,3-диоксигеназы (IDO/TDO), ингибитор белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1), ингибитор лиганда 1 запрограммированной гибели (PD-L1), лиганд OX-40, ингибитор гена активации лимфоцитов 3 (LAG3), лиганд кластера дифференцировки 40 (CD40), лиганд члена суперсемейства лигандов фактора некроза опухоли 9 (41BB/CD137), лиганд CD27, Бацилла Кальметта-Герена (БЦЖ), липосомы, квасцы, полный или неполный адьювант Фрейнда, агонист толл-подобного рецептора (TLR) и/или детоксифицированные эндотоксины.

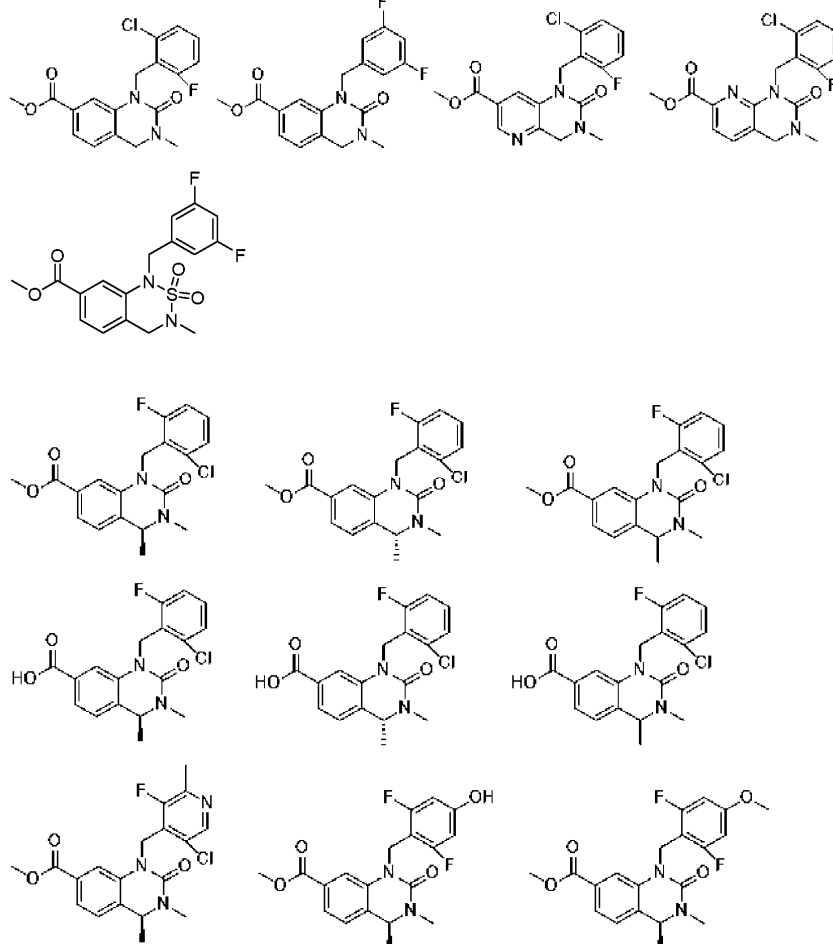
36. Соединение формулы (II)

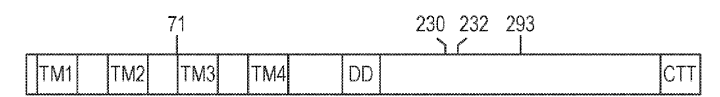
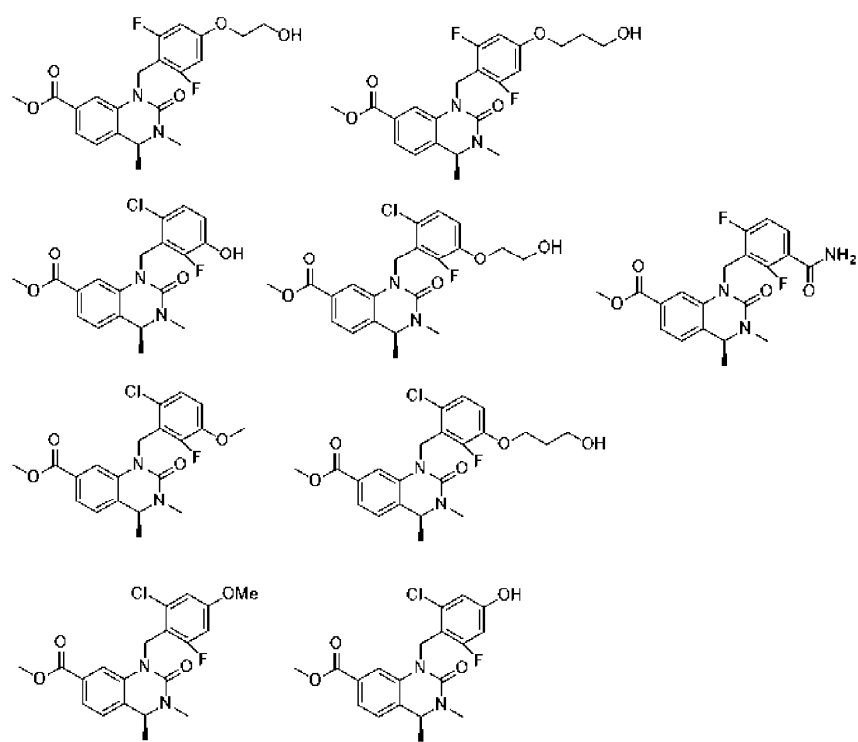


Формула (II)

где X^1 , X^2 , X^3 , Q, L, R^6 , R^9 , R^{10} и R^{11} являются такими, как определено в любом из пп. 1-28; и R представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, или его фармацевтически приемлемая соль.

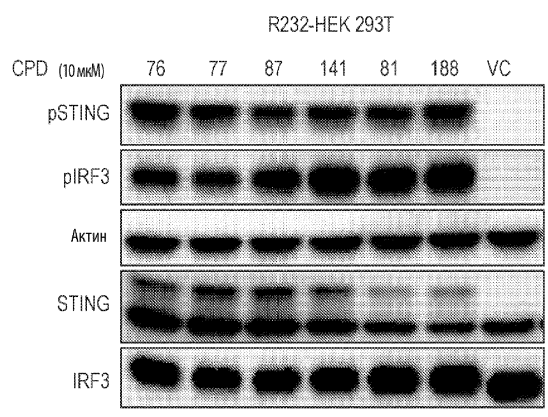
37. Соединение по п.36, где соединение выбрано из



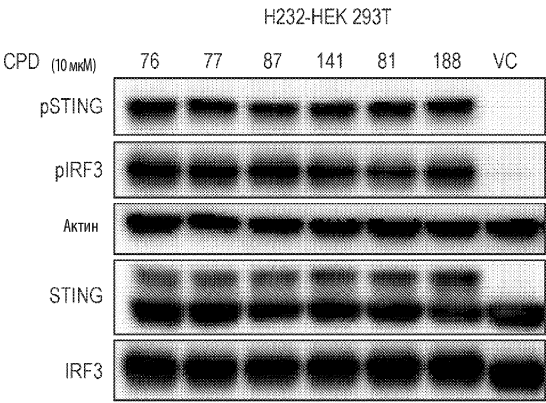


Вариант STING		Частота аллелей			
WT	R	GR	R	57.9%	
HAQ	H	AR	Q	20.4%	
REF	R	GH	R	13.7%	
AQ	R	AR	Q	5.2%	
Q	R	GR	Q	1.5%	

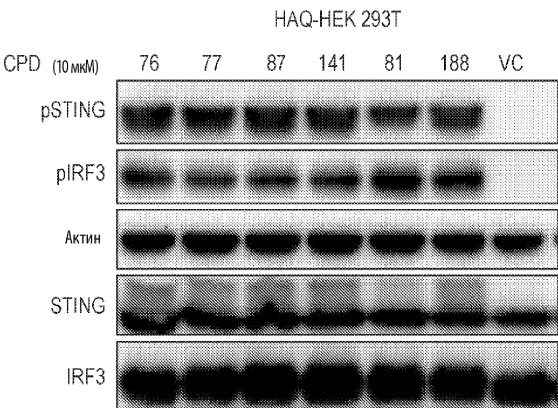
Фиг. 1



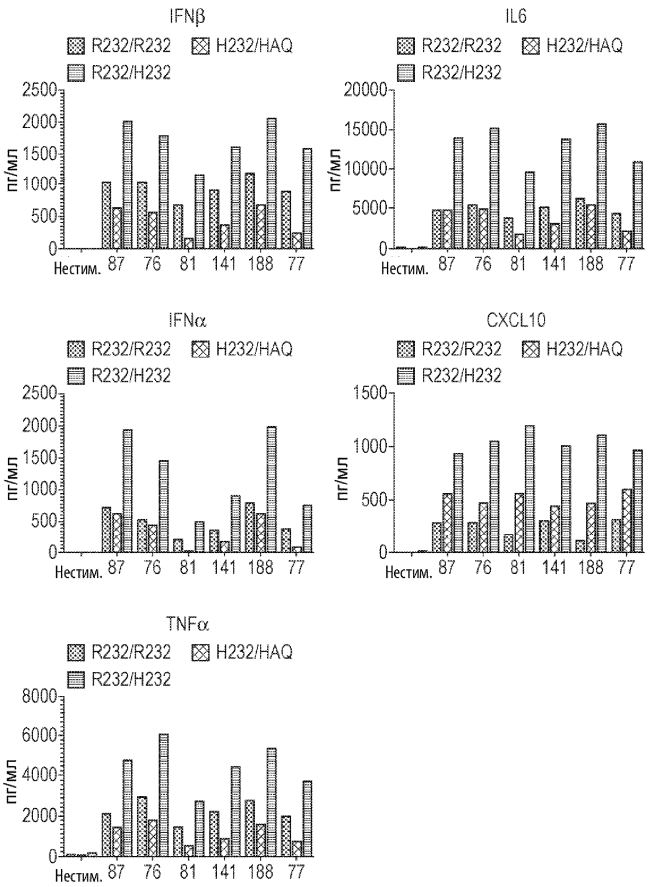
Фиг. 2а



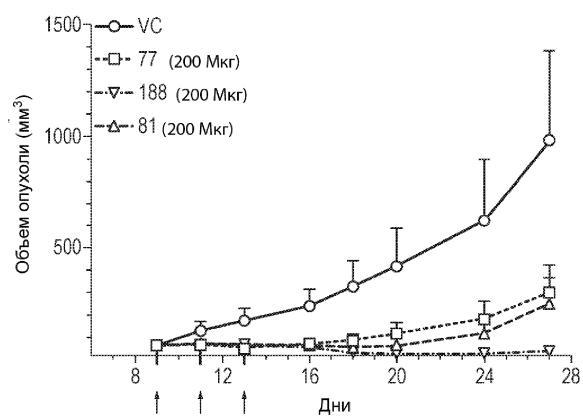
Фиг. 2b



Фиг. 2с



Фиг. 3



Фиг. 4



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2