

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202193300** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.03.14

(22) Дата подачи заявки
2020.05.28

(51) Int. Cl. *A61P 11/00* (2006.01)
A61P 11/14 (2006.01)
C07D 239/94 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5355 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

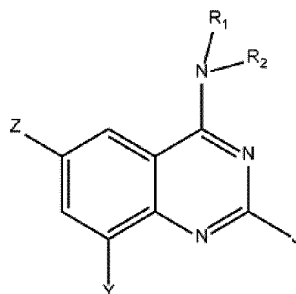
(54) ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОХИНАЗОЛИНА В КАЧЕСТВЕ P2X₃ ИНГИБИТОРОВ

(31) 19177604.6; 19201168.2
(32) 2019.05.31; 2019.10.02
(33) EP
(86) PCT/EP2020/064913
(87) WO 2020/239951 2020.12.03
(71) Заявитель:
КЪЕЗИ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:
**Бруно Паоло, Бьяджетти Маттео,
Фьорелли Клаудио, Пиццирани
Даниэла, Пала Даниэле, Ронки Паоло,
Бейкер-Гленн Чарльз, Ван Де Поель
Эрве, Херст Ким Луиз (IT)**

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

(57) Изобретение относится к соединениям формулы I, ингибирующим P2X пуринорецептор 3; точнее настоящее изобретение относится к соединениям, которые представляют собой производные аминохиназолина, способам получения указанных соединений, фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и их терапевтическому применению. Соединения по настоящему изобретению могут применяться в лечении множества расстройств, механизм развития которых связан с P2X₃ рецепторами, таких как респираторные заболевания, включая кашель, астму, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ).



202193300

A1

A1

202193300

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-571490ЕА/081

ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОХИНАЗОЛИНА В КАЧЕСТВЕ P2X₃ ИНГИБИТОРОВ ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединениям, ингибирующим P2X пуриnergический рецептор 3 (далее, P2X₃ ингибиторы); в частности, настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются производными аминохиназолина, способу получения указанных соединений, фармацевтическим композициям, включающим указанные соединения, и их терапевтическому применению.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в лечении множества расстройств, механизмы развития которых связаны с P2X₃ рецепторами, таких как ресираторные заболевания, включая кашель, астму, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

P2X рецепторы представляют собой ионные каналы клеточной поверхности, активируемые внеклеточным аденозин-5-трифосфатом (АТФ). Семейство P2X рецепторов представляет собой тримерные сборки, состоящие из субъединиц семи различных подтипов (P2X₁₋₇), которые собираются в виде гомомерных и гетеромерных каналов. Все субъединицы имеют общую типологию, включающую внутриклеточные окончания, две трансмембранные спирали, образующие ионные каналы, и большой внеклеточный домен, содержащий сайт связывания АТФ. Гомомерные каналы P2X₁, P2X₂, P2X₃, P2X₄, P2X₅ и P2X₇ и гетеромерные каналы P2X_{2/3} и P2X_{1/5} были полностью охарактеризованы после гетерологичной экспрессии. P2X рецепторы широко распространены, и функциональные реакции наблюдаются в нейронах, нервной, эпителиальной, эндотелиальной, костной, мышечной и гемопоэтических тканях. На гладких мышцах P2X рецепторы реагируют на АТФ, высвобождаемый симпатическими двигательными нервами (например, при эякуляции). На сенсорных нервах они участвуют в иницировании афферентных сигналов в нескольких внутренних органах (например, мочевом пузыре, кишечнике) и играют ключевую роль в восприятии повреждающих тканей и воспалительных стимулов. Паракринные функции для передачи сигналов АТФ через P2X рецепторы весьма вероятны в нейрогипофизе, протоковых железах, эпителии дыхательных путей, почках, костях и кроветворных тканях (R.A. North: Molecular Physiology of P2X Receptors; Physiol. Rev., Vol. 82, Oct. 2002). Все рецепторы P2X являются неселективными катионными каналами, проницаемыми для ионов Na⁺ и Ca⁺ и активируются АТФ; однако фармакология подтипов рецепторов изменяется в зависимости от чувствительности к АТФ и к антагонистам малых молекул (K. Kaczmarek-Hajek et al: Molecular and functional properties of P2X receptors - recent progress and persisting challenges; Purinergic Signalling 8:375-417, 2012).

У людей рецептор P2X₃ был описан в сердце и спинном мозге на уровне мРНК и в DRG, кишечнике (нейроны межмышечного сплетения), мочевом пузыре (уротелий и субуротелий) и в зубной пульпе на уровне белка (Garcia-Guzman M. et al: Molecular

characterization and pharmacological properties of the human P2X₃ purinoceptor: *Brain Res. Mol, Brain Res.* 1997; 47(1-2):59-66).

Нейрофизиологическая роль P2X₃ рецепторов в функции сенсорных нервов в дыхательных путях аналогична роли, опосредующей соматическую ноцицепцию (Undem B.J. and Nassenstein C.: Airway nerves and dyspnea associated with inflammatory airway disease, *Respir. Physiol. Neurobiol.* 167: 36-44, 2009). Это сходство привело к гипотезам, касающимся вовлеченности P2X₃ рецепторов в симптомы дисфункции дыхательных путей, включая кашель и гиперактивность бронхов (Ford AP: In pursuit of P2X₃ antagonists: novel therapeutics for chronic pain and afferent sensitization, *Purinergic signal* 8 (suppl 1):3-26, 2012; North RA, Jarvis MF P2X Receptors as Drug Targets; *Mol Pharmacol*, 83:759-769, 2013). P2X₃ субъединицы также локализованы во многих нейронах, особенно в DRG, узловых ганглиях, солитарном ядре и вкусовых рецепторах (Cheung K.K., Burnstock G.: Localization of P2X₃ receptors and coexpression with P2X₂ receptors during rat embryonic neurogenesis. *J. Comp. Neurol.* 443(4):368-382 2002).

P2X₃ антагонисты были предложены для лечения диабетической невропатической боли (Guo J. et al.: Contributions of purinergic P2X₃ receptors within the midbrain periaqueductal gray to diabetes-induced neuropathic pain, *J. Physiol. Sci. Jan.*; 65(1):99-104 2015).

P2X₃ и P2X_{2/3} каналы играют важную роль в развитии суставной гипералгезии артритных суставов (Teixeira JM et al: P2X₃ and P2X_{2/3} Receptors Play a Crucial Role in Articular Hyperalgesia Development Through Inflammatory Mechanisms in the Knee Joint Experimental Synovitis, *Mol Neurobiol* Oct;54(8):6174-6186, 2017).

P2X₃ являются потенциальной мишенью для терапевтического лечения боли в мочевом пузыре. Они также были предложены в качестве мишеней обезболивания для лечения боли в мочеточниках и для облегчения прохождения камня в мочеточнике (Canda A.E. et al: Physiology и pharmacology of the human ureter: basis for current и future treatments, *Urol. Int.* 78(4):289-98, 2007).

Сверхэкспрессия P2X₃ влияет на низкую безрецидивную выживаемость у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, что определяет P2X₃ в качестве потенциальной терапевтической мишени (Maynard J.P. et al: P2X₃ purinergic receptor overexpression is associated with poor recurrence-free survival in hepatocellular carcinoma patients *Oncotarget* Dec 1;6(38):41162-79, 2015).

Было высказано предположение, что P2X₃ антагонисты могут улучшать восстановление эректильной функции (Li C.L. et al: Effects of intracavernous injection of P2X₃ и NK1 receptor antagonists on erectile dysfunction induced by spinal cord transection in rats, *Andrologia.* Feb;47(1):25-9, 2015).

АТФ усиливает кашель, вызываемый лимонной кислотой и гистамином, это действие может быть ослаблено селективными P2X₃ антагонистами (Kamei J. and Takahashi Y.: Involvement of ionotropic purinergic receptors in the гистамин-induced enhancement of the cough reflex sensitivity in guinea pigs, *Oct* 10;547(1-3):160-4, 2006). У

людей местная доставка АТФ вызывает кашель и бронхоспазм (Basoglu O.K. et al: Effects of aerosolized adenosine 5'-triphosphate vs adenosine 5'-monophosphate on dyspnea и airway caliber in healthy nonsmokers and patients with asthma, Chest. Oct;128(4):1905-9, 2005).

Терапевтическая перспективность P2X₃ антагонистов для лечения хронического кашля была впервые выявлена Ford и Undem (Ford AP, Undem BJ: The therapeutic promise of ATP antagonism at P2X₃ receptors in respiratory и urological disorders, Front Cell Neurosci, Dec 19;7:267, 2013). P2X₃ экспрессируются афферентными нервами дыхательных путей и опосредуют гиперчувствительность кашлевого рефлекса, которая резко снижается при пероральном введении P2X₃ антагониста AF-219 (Abdulqawi et al:P2X₃ receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study, Lancet 385, 1198-205, 2015).

АТФ является ключевым нейтотрансмиттером во вкусовой системе, действуя в основном через рецепторы гетеромильтиморов P2X_{2/3}. Поэтому нарушение вкусовой функции может быть непроизвольным следствием пробного терапевтического лечения боли, хронического кашля и других состояний с использованием антагонистов пуринергических рецепторов P2X₃ (Vandenbeuch A et al: Role of the ectonucleotidase NTPDase2 in taste bud function, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Sep 3;110(36):14789-94, 2013. Bo X. et al: Localization of ATP-gated P2X₂ и P2X₃ receptor immunoreactive nerves in rat taste buds, Neuroreport, 10(5):1107-11, 1999).

В качестве ингибиторов P2X₃ и/или P2X_{2/3} в научной литературе были описаны различные соединения.

В WO2017058645 (Afferent Pharmaceuticals INC) раскрывается применение диаминопиримидиновых антагонистов P2X₃/P2X_{2/3} для лечения расстройств, таких как кашель, хронический кашель и позыв к кашлю, включая кашель, связанный с респираторным заболеванием или нарушением, введением эффективного количества раскрытого соединения. Однако производные аминохиназолина не раскрываются.

В WO2017011729 (Patara Pharma LLC) описывается применение кромолина или его фармацевтически приемлемой соли и антагониста рецептора P2X₃ и/или P2X_{2/3} в качестве противокашлевого средства для лечения легочных заболеваний и расстройств.

В WO2016091776, (Evotec AG) описываются 1,3-тиазол-2-ил-замещенные производные бензамида, которые ингибируют P2X₃ рецептор, и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, а также применение указанных соединений для лечения некоторых расстройств, включая респираторные заболевания.

В WO2016088838 (Shionogi) описываются производные пурина, обладающие новым антагонистическим действием в отношении P2X₃ и/или P2X_{2/3} рецептора.

В WO2016084922 (Shionogi) описываются производные триазина, обладающие новым антагонистическим действием в отношении P2X₃ и/или P2X_{2/3} рецептора.

WO2008123963 (Renovis) относится к конденсированным гетероциклическим соединениям класса тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидинов и фармацевтическим композициям, включающим указанные соединения. Предоставлены также способы

предотвращения и/или лечения некоторых расстройств, таких как нейродегенеративные расстройства, боль, астма, аутоиммунные расстройства, введением раскрытых соединений.

В WO2008130481 (Renovis) описываются 2-цианофенил-конденсированные гетероциклические соединения класса тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидинов и фармацевтические композиции, включающие указанные соединения.

В WO2010033168 (Renovis) описываются серии бензамидов, замещенных фенилом или пиридилем, которые заявлены как применимые для лечения заболеваний, связанных с пуринагическими P2X рецепторами, точнее как антагонисты P2X₃ рецептора и/или P2X_{2/3} рецептора. Однако в документе не раскрыты производные аминохиназолина.

WO2009110985 (Renovis) относится к фенил- и пиридил-замещенным бензамидным соединениям и фармацевтическим композициям, включающим указанные соединения, но не тиазол-замещенным бензамидам, что отличает указанные соединения от соединений по настоящему изобретению.

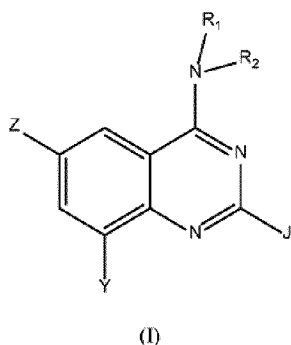
В WO2008000645 (Roche) раскрываются тетразол-замещенные ариламидные антагонисты P2X₃ и/или P2X_{2/3} рецепторов, применимые для лечения урогенитальных заболеваний, состояний и расстройств, боли, желудочно-кишечных и респираторных заболеваний, состояний и расстройств.

Несмотря на достижения предшествующего уровня, все еще сохраняется потребность в новых аминохиназолиновых соединениях для лечения заболеваний, связанных с P2X₃ рецепторами, во многих терапевтических областях, таких как, в частности, респираторные заболевания, предпочтительно в соединениях, обладающих селективным действием на P2X₃ рецептор.

Следует подчеркнуть, что уровень техники не описывает и не предлагает производные аминохиназолина общей формулы (I) по настоящему изобретению, которые представляют собой решение вышеупомянутой потребности.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



где

Z выбран из группы, состоящей из (C₃-C₈)гетероциклоалкила, (R^AR^B)N-, гетероарила, арила, где любой из указанных алкила, гетероарила, гетероциклоалкила и арила может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами,

выбранными из (C₁-C₃)алкила-, галогена, CN, (R^AR^B)NC(O)-, (C₁-C₆)галогеналкила-, R^AO-, (R^AR^B)N(C₁-C₆)алкилена-, (C₃-C₇)циклоалкила-, R^CSO₂-, (R^AR^B)N-;

R₁ представляет собой H или (C₁-C₄)алкил;

R₂ выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила-, гетероарил(C₁-C₄)алкила-, (C₃-C₈)гетероциклоалкил-(C₁-C₆)алкила-, гетероарил-(C₁-C₆)гидроксиалкила-, (C₃-C₈)гетероциклоалкила, (C₃-C₈)циклоалкил-(C₁-C₆)алкила-, арил-(C₁-C₄)алкила-, (R^AR^B)N(C₁-C₆)алкилена-, (R^AR^B)N(O)C(C₁-C₄)алкилена-, R^AO(C₁-C₄)алкилена-, где любой из указанных алкила, алкилена, арила, гетероарила и гетероциклоалкила может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₃)алкила, R^AO(C₁-C₄)алкилена-, (C₁-C₆)галогеналкила, галогена, оксо, R^AO-, (C₃-C₈)гетероциклоалкил-(C₁-C₆)алкила-, гетероарила, (R^AR^B)N-, -NHC(O)R^C, -C(O)N(R^AR^B), -SO₂N(R^AR^B), -O(C₁-C₄)алкилен-N(R^AR^B), арила, необязательно замещенного галогеном, -OR^C, арил-(C₁-C₄)алкила-, -C(O)R^A;

R^A и **R^B** в каждом случае независимо представляют собой H или выбраны из группы, состоящей из (C₁-C₄)алкила-, (C₃-C₈)циклоалкила, (C₁-C₆)галогеналкила, или

R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5- или 6-членную насыщенную гетероциклическую моноциклическую кольцевую систему, необязательно содержащую дополнительный гетероатом, представляющий собой атом азота или кислорода, которая может быть необязательно замещенной одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₄)алкила и оксо;

R^C в каждом случае представляет собой H или выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, (R^AR^B)N-, арил-(C₁-C₄)алкила-;

Y выбран из группы, состоящей из H, -OR^D, R^CSO₂, галогена, -NHSO₂R^C, гетероарила, (C₃-C₈)гетероциклоалкила, где любой из указанных гетероарила и гетероциклоалкила может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₃)алкила и -C(O)N(R^AR^B);

R^D выбран из группы, состоящей из H, (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₈)гетероциклоалкил-(C₁-C₆)алкила-, R^COC(O)(C₁-C₄)алкилена-, (R^AR^B)N(C₁-C₆)алкилена-, (C₃-C₈)гетероциклоалкила, (C₃-C₈)циклоалкил-(C₁-C₆)алкила-, R^CO(C₁-C₄)алкилена-, (R^AR^B)N(O)C(C₁-C₄)алкилена-, где любой указанный гетероциклоалкил может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₃)алкила;

J представляет собой H или выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, (R^AR^B)N-, (C₁-C₆)галогеналкила, -OR^C и галогена.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими активными ингредиентами - в смеси с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами.

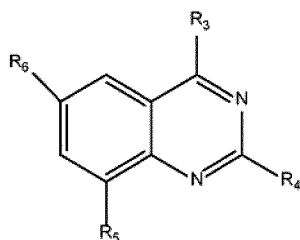
В третьем аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) для

применения в качестве лекарственного средства.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) в лечении любого заболевания, в которое вовлечены рецепторы $P2X_3$.

В другом дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) для применения в предотвращении и/или лечении респираторных заболеваний, включая кашель, подострый или хронический кашель, терапевтически резистентный кашель, идиопатический хронический кашель, поствирусный кашель, ятрогенный кашель, астму, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и кашель, связанный с респираторными заболеваниями, такими как ХОБЛ, астма и бронхоспазм.

В еще одном дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы Ib



(Ib)

где

R₃ представляет собой OH или галоген;

R₄ представляет собой H или OH;

R₅ представляет собой галоген или -OMe;

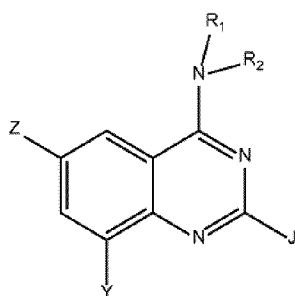
R₆ представляет собой галоген или Z;

Z принимает значения, определенные выше.

В еще одном дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (Ib) в качестве промежуточного соединения при получении соединений формулы (I).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



(I)

где

Z выбран из группы, состоящей из (C₃-C₈)гетероциклоалкила, (R^AR^B)N-, гетероарила, арила, где любой из указанных алкила, гетероарила, гетероциклоалкила и арила может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₃)алкила-, галогена, CN, (R^AR^B)NC(O)-, (C₁-C₆)галогеналкила-, R^AO-, (R^AR^B)N(C₁-C₆)алкилена-, (C₃-C₇)циклоалкила-, R^CSO₂-, (R^AR^B)N-;

R₁ представляет собой H или (C₁-C₄)алкил;

R₂ выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила-, гетероарил-(C₁-C₄)алкила, (C₃-C₈)гетероциклоалкил-(C₁-C₆)алкила-, гетероарил-(C₁-C₆)гидроксиалкила-, (C₃-C₈)гетероциклоалкила, (C₃-C₈)циклоалкил-(C₁-C₆)алкила-, арил-(C₁-C₄)алкила-, (R^AR^B)N(C₁-C₆)алкилена-, (R^AR^B)N(O)C(C₁-C₄)алкилена-, R^AO(C₁-C₄)алкилена-, где любой из указанных алкила, алкилена, арила, гетероарила и гетероциклоалкила может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₃)алкила, R^AO(C₁-C₄)алкилена-, (C₁-C₆)галогеналкила, галогена, оксо, R^AO-, (C₃-C₈)гетероциклоалкил-(C₁-C₆)алкила-, гетероарила, (R^AR^B)N-, -NHC(O)R^C, -C(O)N(R^AR^B), -SO₂N(R^AR^B), -O(C₁-C₄)алкилен-N(R^AR^B), арила, необязательно замещенного галогеном, -OR^C, арил-(C₁-C₄)алкила-, -C(O)R^A;

R^A и R^B в каждом случае независимо представляют собой H или выбраны из группы, состоящей из (C₁-C₄)алкила-, (C₃-C₈)циклоалкила, (C₁-C₆) галогеналкила, или

R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5- или 6-членную насыщенную гетероциклическую моноциклическую кольцевую систему, необязательно содержащую дополнительный гетероатом, представляющий собой атом азота или кислорода, которая может быть необязательно замещенной одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₄)алкила и оксо;

R^C в каждом случае представляет собой H или выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, (R^AR^B)N-, арил-(C₁-C₄)алкила-;

Y выбран из группы, состоящей из H, -OR^D, R^CSO₂, галогена, -NH₂SO₂R^C, гетероарила, (C₃-C₈)гетероциклоалкила, где любой из указанных гетероарила и гетероциклоалкила может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₃)алкила и -C(O)N(R^AR^B);

R^D выбран из группы, состоящей из H, (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₈)гетероциклоалкил-(C₁-C₆)алкила-, R^COC(O)(C₁-C₄)алкилена-, (R^AR^B)N(C₁-C₆)алкилена-, (C₃-C₈)гетероциклоалкила, (C₃-C₈)циклоалкил-(C₁-C₆)алкила-, R^CO(C₁-C₄)алкилена-, (R^AR^B)N(O)C(C₁-C₄)алкилена-, где любой указанный гетероциклоалкил может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₃)алкила;

J представляет собой H или выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, (R^AR^B)N-, (C₁-C₆)галогеналкила, -OR^C и галогена.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Термин «фармацевтически приемлемые соли», когда используется в настоящем описании, относится к производным соединений формулы (I), в которых исходное

соединение является подходящим образом модифицированным превращением любой свободной кислотной или основной группы, если такая присутствует, в соответствующую аддитивную соль с любым основанием или кислотой, и которые обычно считаются фармацевтически приемлемыми.

Таким образом, подходящие примеры указанных солей могут включать аддитивные соли минеральных или органических кислот и основных остатков, таких как аминокислоты, а также аддитивные соли минеральных или органических оснований и кислотных остатков, таких как карбоксильные группы.

Катионы неорганических оснований, которые могут подходящим образом использоваться для получения солей, включают ионы щелочных или щелочно-земельных металлов, таких как калий, натрий, кальций или магний.

Соли, полученные взаимодействием основного соединения, выступающего в качестве основания, с неорганической или органической кислотой, включают, например, соли соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, уксусной кислоты, шавелевой кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты и лимонной кислоты.

Термин «галоген» или «атом галогена», когда используется в настоящем описании, включает атом фтора, хлора, брома и йода, предпочтительно атом хлора или фтора.

Термин «(C_x-C_y) алкил», где x и y представляют собой целые числа, относится к алкильному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от x до y атомов углерода. Таким образом, когда, например, x представляет собой 1 и y представляет собой 6, указанный термин включает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил и н-гексил.

Термин «(C_x-C_y) алкилен», где x и y представляют собой целые числа, когда используется в настоящем описании, относится к C_x-C_y алкильному радикалу, содержащему всего две ненасыщенные валентности, такому как двухвалентный метиленовый радикал.

Термин «(C_x-C_y) галогеналкил», где x и y представляют собой целые числа, относится к определенным выше группам «C_x-C_y алкил», в которых один или несколько атомов водорода замещены одним или несколькими атомами галогенов, которые могут быть одинаковыми или разными.

Таким образом, примеры указанных групп «(C_x-C_y) галогеналкил» могут включать галогенированные, полигалогенированные и полностью галогенированные алкильные группы, в которых все атомы водорода замещены атомами галогенов, например трифторметил, дифторметил или трифторэтил.

По аналогии, термин «(C₁-C₆) гидроксипалкил» или «(C₁-C₆) аминокислот» относится к определенным выше группам «(C₁-C₆) алкил», в которых один или несколько атомов водорода замещены одним или несколькими гидроксильными (ОН) или аминокислотами, соответственно. Примеры таких групп включают, соответственно, гидроксиметил,

аминометил, диметиламинопропил и т.п.

В настоящем описании, если не указано иное, термин «аминоалкил» включает алкильные группы (т.е. группы «(C₁-C₆) алкил»), замещенные одной или несколькими аминогруппами (-NR^AR^B). Таким образом, примером аминоалкила является моноаминоалкильная группа, такая как R^AR^BN-(C₁-C₆) алкил.

Что касается заместителей R^A и R^B, которые определены выше и далее, когда R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклический радикал, по меньшей мере еще один атом углерода кольца необязательно замещен по меньшей мере на один гетероатом (например, атом N, S или O) и/или может нести группы -оксозаместителя (=O). Разумеется, указанный гетероциклический радикал может быть необязательно дополнительно замещенным по любому доступному положению в кольце, а именно по атому углерода или по любому гетероатому, доступному для замещения. Замещение по атому углерода включает спиро-дизамещение, а также замещение по двум соседним атомам углерода с образованием в обоих случаях дополнительного 5-6-членного гетероциклического кольца. Примерами указанных гетероциклических радикалов являются 1-пирролидинил, 1-пиперидинил, 1-пиперазинил, 4-метилпиперазинил, пиперазин-4-ил-2-он, 4-морфолинил, морфолинил-3-он, 1-(пиперазин-1-ил)этенон.

Термин «(C_x-C_y) циклоалкил», где x и y представляют собой целые числа, относится к насыщенным циклическим углеводородным группам, содержащим указанное число атомов углерода в кольце. Примеры таких групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил.

Термин «арил» относится к моноциклическим углеродным кольцевым системам, которые содержат в цикле 6 атомов, где кольцо является ароматическим. Примеры подходящих моноциклических арильных кольцевых систем включают, например, фенил.

Термин «гетероарил» относится к моно- или бициклическому ароматическому радикалу, содержащему один или несколько гетероатомов, выбранных из атомов S, N и O, и включает радикалы, содержащие два таких моноциклических кольца или одно такое моноциклическое кольцо и одно моноциклическое арильное кольцо, которые являются конденсированными через общую связь. Примерами подходящего 5-6-членного гетероарила являются тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, тиадиазолил, оксадиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, тетразолил и триазинил.

Термин «гетероциклил» или «гетероциклический» относится к насыщенному моно-, би- или трициклическому неароматическому радикалу, содержащему один или несколько гетероатомов, выбранных из атомов S, N и O. В случае бициклических гетероциклических систем данный термин включает конденсированные спиро- и мостиковые бициклические системы.

Термин «(C_x-C_y)гетероциклоалкил», где x и y представляют собой целые числа, относится к насыщенным или частично ненасыщенным моноциклическим (C_x-

C_y)циклоалкильным группам, в которых по меньшей мере один атом углерода в кольце замещен по меньшей мере на один гетероатом (например, атом N, S или O) или может нести группу -оксозаместителя ($=O$). Указанный гетероциклоалкил (т.е. гетероциклический радикал или гетероциклическая группа) может быть необязательно дополнительно замещенным по любому доступному положению в кольце, а именно по атому углерода или по любому гетероатому, доступному для замещения. Замещение по атому углерода включает спиро-дизамещение, а также замещение по двум соседним атомам углерода с образованием в обоих случаях дополнительного 5-6-членного гетероциклического кольца. Примерами (C_x-C_y) гетероциклоалкила являются пирролидинил, имидазолидинил, тиазолидинил, пиеразинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил дигидро- или тетрагидропиридинил, тетрагидротиофенил, азетидинил, оксетанил, тетрагидропиранил, пиранил, 2Н- или 4Н-пиранил, дигидро- или тетрагидрофуранил, дигидроизоксазолил, пирролидин-2-он-ил, дигидропирролил и т.п.

Конкретными примерами указанных гетероциклических радикалов являются тетрагидротиофен-1,1-диоксид, 3,3-дифторпирролидинил, 1-пирролидинил, 1-метил-2-пирролидинил, 1-пиперидинил, 1-пиперазинил, 4-морфолинил.

Термины «арилокси» и «арил(C_1-C_6)алкоксил» аналогично терминам «гетероарилокси» и «гетероарил(C_1-C_6)алкоксил» относятся к присоединенным через кислородный мостик арильным или гетероарильным группам и присоединенным через цепочки арилалкоксильным или гетероарилалкоксильным группам. Примерами таких групп являются фенилокси, бензилокси и пиридилилокси, соответственно.

Термин «арил(C_1-C_6)алкил» относится к арильному кольцу, присоединенному к алкильным группами с прямой или разветвленной цепью, в которых количество атомов углерода составляет от 1 до 6, например фенилметилу (т.е. бензилу), фенилэтилу или фенилпропилу.

Термин «(C_z-C_k)гетероциклоалкил-(C_x-C_y)алкил», где z и k представляют собой целые числа, относится к гетероциклическому кольцу, присоединенному к алкильным группам с прямой или разветвленной цепью, содержащим от x до y атомов углерода.

Аналогично, термин «гетероарил (C_x-C_y)алкил» или «арил (C_x-C_y)алкил» относится к гетероарильному или арильному кольцу, присоединенному к алкильным группам с прямой или разветвленной цепью, содержащим от x до y атомов углерода.

Термин «кольцевая система» относится к моно-, бициклическим или полициклическим кольцевым системам, которые могут быть насыщенными, частично ненасыщенными или ненасыщенными, таким как арил, (C_3-C_{10}) циклоалкил, (C_3-C_6)гетероциклоалкил или гетероарил.

Термины «группа», «радикал», «фрагмент» или «заместитель» являются синонимами и предназначены для обозначения функциональных групп или фрагментов молекул, которые могут присоединяться к связи или другим фрагментам или молекулам. Таким образом, например, термин «гетероциклический радикал» в настоящем описании относится к моно- или бициклическому насыщенному или частично насыщенному

гетероциклический фрагменту (группе, радикалу), предпочтительно 4-11-членному моноциклическому радикалу, в котором по меньшей мере один дополнительный атом углерода необязательно замещен по меньшей мере на один дополнительный гетероатом, независимо выбранный из атомов N, S или O, и/или может нести оксогруппу (=O), причем указанный гетероциклический радикал необязательно дополнительно включает спироцизамещение, а также замещение по двум соседним или вицинальным атомам с образованием дополнительного 5-6-членного циклического или гетероциклического насыщенного, частично насыщенного или ароматического кольца. Примерами указанных гетероциклических радикалов являются 1-пирролидинил, 1-пиперидинил, 1-пиперазинил, 4-морфолинил и т.п.

Тире («-»), которое не находится между двумя буквами или символами, означает точку присоединения заместителя. При графическом представлении точка присоединения циклической функциональной группы обозначается точкой («•»), расположенной на одном из доступных атомов кольца, где функциональная группа может присоединяться к связи или другому фрагменту молекул.

Оксо-фрагмент обозначается (O) как альтернатива другому обычному обозначению, например (=O). Таким образом, в настоящем описании в части, относящейся к общей формуле, карбонильная группа обычно представлена как -C(O)-, где группа в скобках является боковой группой, не включенной в цепь, а скобки используются, когда они способствуют устранению неоднозначности линейных формул; например, сульфонильная группа -SO₂- также может быть представлена как -S(O)₂- для устранения неоднозначности, связанной, например, с сульфинильной группой -S(O)O-.

Когда в соединениях формулы I присутствует основные аминогруппа или группа четвертичного аммония, физиологически приемлемые анионы могут быть выбраны из хлорида, бромида, йодида, трифторацетата, формиата, сульфата, фосфата, метансульфоната, нитрата, малеата, ацетата, цитрата, фумарата, тертрата, оксалата, сукцината, бензоата, п-толуолсульфоната, памоата и нафталиндисульфоната. Аналогично, в присутствии кислотных групп, таких как COOH группы, могут образовываться соли физиологически подходящих катионов, а также, например, соли, содержащие ионы щелочных или щелочно-земельных металлов.

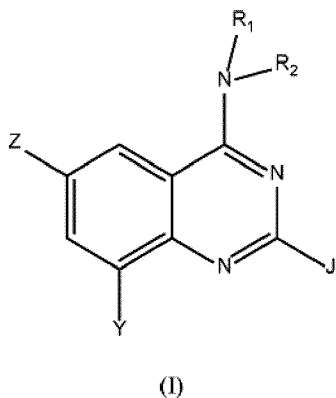
Очевидно, что соединения формулы (I), когда содержат один или несколько стереогенных центров, могут существовать в виде оптических изомеров.

Когда в соединениях по настоящему изобретению присутствует по меньшей мере один стереогенный центр, они могут соответственно существовать в виде энантиомеров. Когда соединения по настоящему изобретению содержат два или более стереогенных центров, они могут дополнительно существовать в виде диастереоизомеров. Все такие одиночные энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси в любом соотношении включены в объем настоящего изобретения. Абсолютная конфигурация (R) или (S) для углерода, являющегося стереогенным центром, присваивается в соответствии с правилами номенклатуры Кана-Ингольда-Прелога (Cahn-Ingold-Prelog), исходя из приоритетов групп.

Настоящее изобретение также относится к соответствующим дейтерированным производным соединений формулы (I).

Все предпочтительные группы или варианты осуществления соединений формулы I, описанные выше и далее, могут комбинироваться друг с другом и применяться также с соответствующими изменениями (*mutatis mutandis*).

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), которая описана выше



где

Z выбран из группы, состоящей из гетероарила, арила, $(R^A R^B)N-$, (C_3-C_8) гетероциклоалкила, где любой из указанных гетероарила, арила и гетероциклоалкила может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C_1-C_3) алкила, галогена, CN , $(R^A R^B)NC(O)-$;

R₁ представляет собой H или (C_1-C_4) алкил;

R₂ выбран из группы, состоящей из гетероарил (C_1-C_4) алкила-, $(R^A R^B)N(O)C(C_1-C_4)$ алкилена-, где любой указанный гетероарил может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C_1-C_3) алкила, галогена, (C_1-C_6) галогеналкила;

R^A и **R^B** в каждом случае независимо представляют собой H, (C_1-C_4) алкил- и (C_3-C_8) циклоалкил-, или **R^A** и **R^B** вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5- или 6-членную насыщенную гетероциклическую моноциклическую кольцевую систему, необязательно содержащую дополнительный гетероатом, представляющий собой атом кислорода или азота, которая может быть необязательно замещенной одной или несколькими группами, выбранными из оксогруппы, (C_1-C_4) алкила;

Y представляет собой H;

J представляет собой H или выбран из группы, состоящей из (C_1-C_4) алкила, $(R^A R^B)N-$, галогена, (C_1-C_6) галогеналкила.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где

Z выбран из группы, состоящей из гетероарила и арила, где любой из указанных гетероарила и арила может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C_1-C_3) алкила и галогена;

R₁ представляет собой H;

R₂ выбран из группы, состоящей из

(C₃-C₈)гетероциклоалкил-(C₁-C₆)алкила-, предпочтительно (пиперидинил)метила; гетероарил(C₁-C₄)алкила-, предпочтительно (пиридинил)метила, (пиридинил)этила, (пиридазинил)метила, (пиридазинил)этил(пиримидинил)метила, (пиримидинил)этила, (оксадиазолил)этила, (тиадиазолил)этил-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-3-ил)метила, и где любой из указанных алкила, гетероарила и гетероциклоалкила может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₃)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила и -ОН;

Y выбран из группы, состоящей из H и -OR^D;

R^D в каждом случае выбран из группы, состоящей из

(C₁-C₆)алкила, предпочтительно метила, (C₃-C₈)гетероциклоалкил-(C₁-C₆)алкила-, предпочтительно (оксетанил)метила, (морфолинил)метила, R^COC(O)(C₁-C₄)алкилена-, предпочтительно -CH₂C(O)ОН; (C₃-C₈)гетероциклоалкила, предпочтительно тетрагидропиранила, пирролидинила, и

R^CO(C₁-C₄)алкилена-, предпочтительно метоксиэтила;

J в каждом случае выбран из группы, состоящей из H и -OR^C, предпочтительно представляет собой H или -ОН;

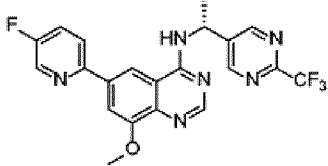
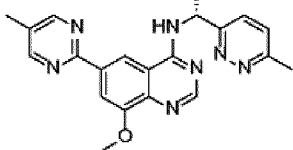
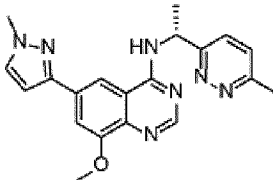
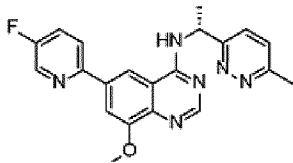
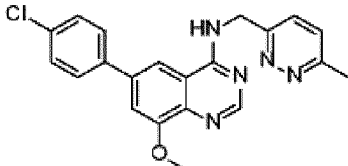
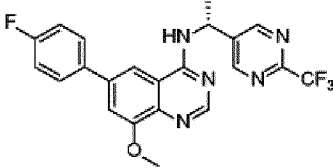
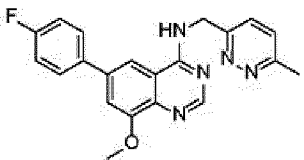
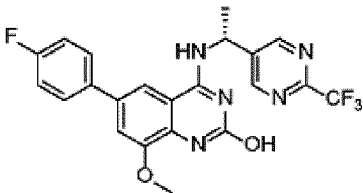
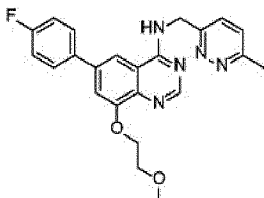
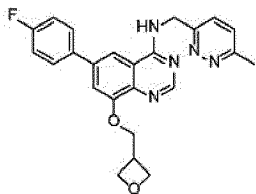
R^C в каждом случае выбран из группы, состоящей из H и (C₁-C₆)алкила.

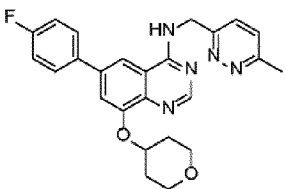
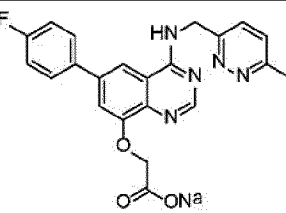
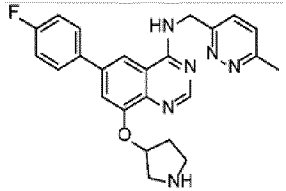
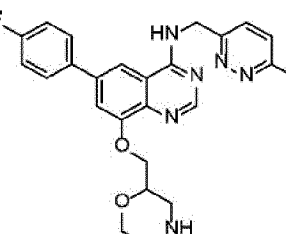
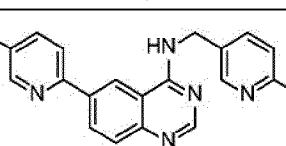
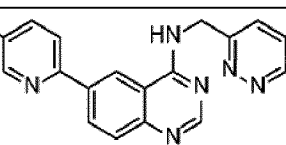
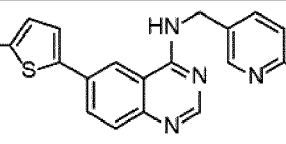
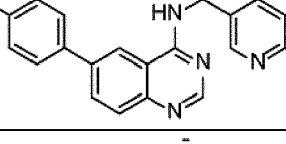
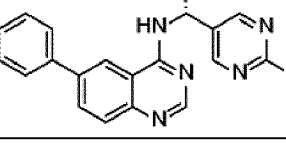
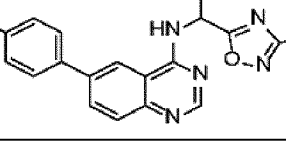
В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящее изобретение относится по меньшей мере к одному соединению из представленных в таблице 1 ниже и его фармацевтически приемлемым солям.

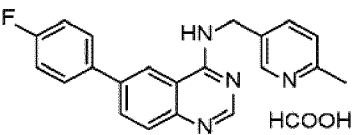
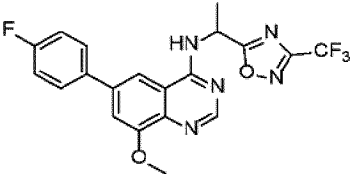
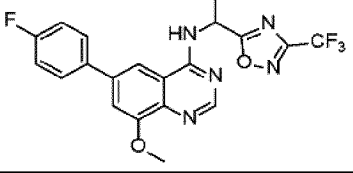
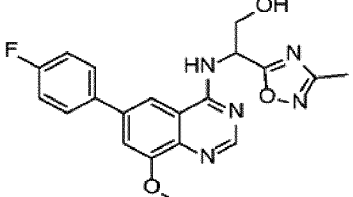
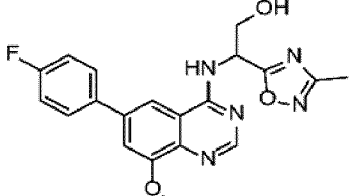
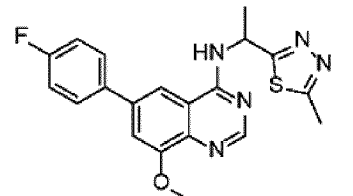
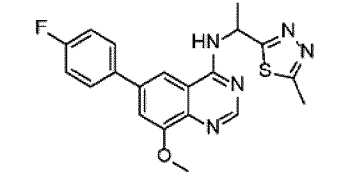
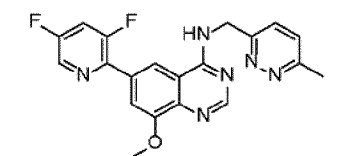
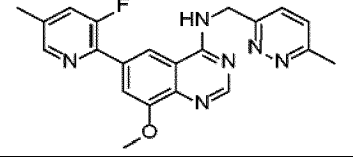
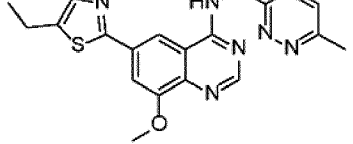
Таблица 1. Перечень предпочтительных соединений формулы (I)

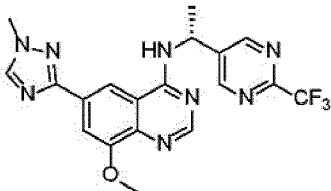
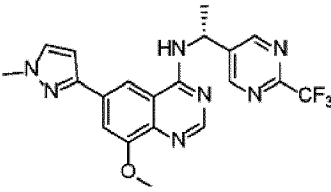
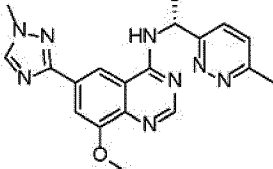
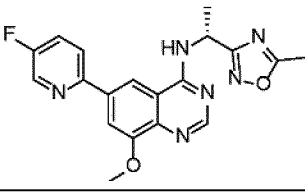
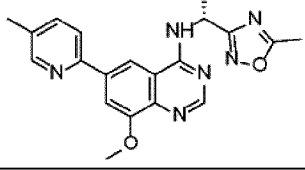
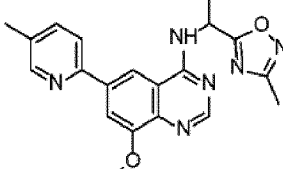
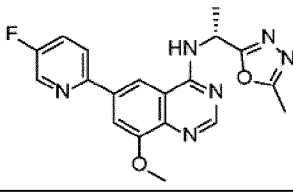
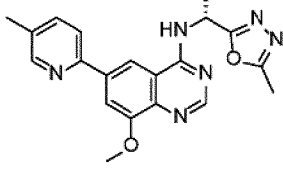
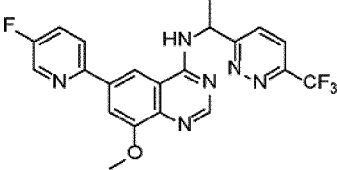
Пример №	Структура	Химическое название
Пример 4		(R)-6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 19		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 28		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(2-(6-метилпиридин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин

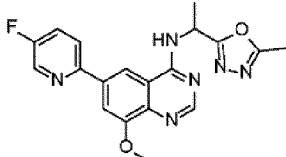
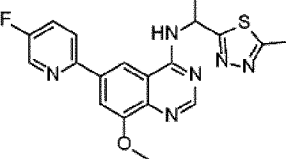
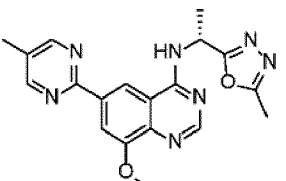
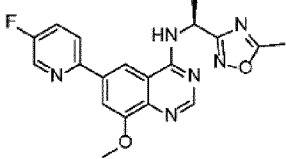
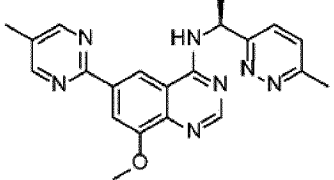
Пример 48		N-([1,2,4]Триазоло[4,3-а]пиримидин-3-илметил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 65		6-[[[6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]метил]-1Н-пиридин-2-он
Пример 110		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-[(1-метил-4-пиперидил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 112		Формиат (R)-5-(1-((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)этил)-2-(трифторметил)пиридин-1-оксида
Пример 116		8-Метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 134		8-Метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-6-(5-метилпиримидин-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 140		8-Метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-метилтиазол-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 145		(R)-5-(1-((8-Метокси-6-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хиназолин-4-ил)амино)этил)-2-(трифторметил)пиридин-1-оксид
Пример 148		8-Метокси-6-(5-метилпиримидин-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]хиназолин-4-амин
Пример 149		6-(5-Фторпиримидин-2-ил)-8-метокси-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]хиназолин-4-амин

Пример 150		6-(5-Фтор-2-пиридил)-8-метокси-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]хиназолин-4-амин
Пример 151		8-Метокси-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-6-(5-метилпиримидин-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 152		8-Метокси-6-(1-метилпиразол-3-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]хиназолин-4-амин
Пример 155		6-(5-Фтор-2-пиридил)-8-метокси-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]хиназолин-4-амин
Пример 175		6-(4-Хлорфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 181		(R)-6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 182		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 184		(R)-6-(4-Фторфенил)-8-метокси-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-2-ол
Пример 206		6-(4-Фторфенил)-8-(2-метоксиэтокси)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 207		6-(4-Фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-(оксетан-3-илметокси)хиназолин-4-амин

Пример 208		6-(4-Фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-тетрагидропиран-4-илоксихиназолин-4-амин
Пример 214		Натриевая соль 2-[6-(4-фторфенил)-4-[(6-метилпиридазин-3-ил)метиламино]хиназолин-8-ил]оксиуксусной кислоты
Пример 216		6-(4-Фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-пирролидин-3-илоксихиназолин-4-амин
Пример 217		6-(4-Фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-(морфолин-2-илметокси)хиназолин-4-амин
Пример 228		6-(5-Метилпиридин-2-ил)-N-((6-метилпиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 231		N-((6-Метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 240		N-((6-Метилпиридин-3-ил)метил)-6-(5-метилтиофен-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 241		N-((6-Метилпиридин-3-ил)метил)-6-(п-толил)хиназолин-4-амин
Пример 243		(R)-6-(4-Фторфенил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 244		6-(4-Фторфенил)-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин

Пример 247		Формиат 6-(4-фторфенил)-N-((6-метилпиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 257		Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((1-(3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 258		Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((1-(3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 267		Одиночный энантиомер 1 2-(((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этан-1-ола
Пример 268		Одиночный энантиомер 2 2-(((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этан-1-ола
Пример 281		Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 282		Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 296		6-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 297		6-(3-Фтор-5-метил-2-пиридил)-8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 298		6-(5-Этилтиазол-2-ил)-8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин

Пример 299		(R)-8-Метокси-6-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 300		(R)-8-Метокси-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 301		(R)-8-Метокси-6-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 315		(R)-6-(5-Фторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 316		(R)-8-Метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 317		8-Метокси-N-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]-6-(5-метил-2-пиридил)хиназолин-4-амин
Пример 318		6-(5-Фтор-2-пиридил)-8-метокси-N-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил]хиназолин-4-амин
Пример 319		8-Метокси-N-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил]-6-(5-метил-2-пиридил)хиназолин-4-амин
Пример 321		6-(5-Фтор-2-пиридил)-8-метокси-N-[1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]хиназолин-4-амин

Пример 322		6-(5-Фторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 323		6-(5-Фторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 324		8-Метокси-N-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил]-6-(5-метилпиримидин-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 325		(S)-6-(5-Фторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 326		8-Метокси-N-[(1S)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-6-(5-метилпиримидин-2-ил)хиназолин-4-амин

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где

Z выбран из группы, состоящей из

гетероарила, предпочтительно пиримидинила, тиазолила, пиридинила, тиофенила, арила, предпочтительно фенила,

($R^A R^B$)N-, где **R^A** и **R^B** вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную насыщенную гетероциклическую моноциклическую кольцевую систему, содержащую дополнительный гетероатом, представляющий собой атом кислорода или азота, причем указанный гетероциклический радикал является в свою очередь необязательно дополнительно замещенным одной или несколькими группами оксо, метила и фтора; любой из указанных гетероарила и арила является дополнительно необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из

метила,

фтора,

$R^C SO_2$ -, где **R^C** выбран из группы, состоящей из фтора, -ОН, и

($R^A R^B$)N-, где **R^A** и **R^B** представляют собой H,

CN,

($R^A R^B$)NC(O)-, где **R^A** и **R^B** представляют собой H;

R₁ представляет собой H или метил;

R₂ выбран из группы, состоящей из

гетероарил(C₁-C₄)алкила-, предпочтительно (пиридинил)метила, (пиридазил)метила, (пиримидинил)этила, (оксадиазолил)этила, (R^AR^B)N(O)C(C₁-C₄)алкилена-, предпочтительно R^AR^B представляют собой H, циклопропил;

где любой указанный гетероарил может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из метила, фтора и трифторметила;

Y представляет собой H;

J представляет собой H или выбран из группы, состоящей из галогена, предпочтительно хлора,

(C₁-C₄)алкила, предпочтительно метила,

(C₁-C₆)галогеналкила, предпочтительно трифторметила,

(R^AR^B)N-, где R^A и R^B в каждом случае независимо представляют собой H, циклопропил и метил, или, альтернативно,

R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-членную насыщенную гетероциклическую моноциклическую кольцевую систему, содержащую дополнительный гетероатом, который представляет собой атом кислорода.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящее изобретение относится по меньшей мере к одному соединению, представленному в таблице 2 ниже, и их фармацевтически приемлемым солям.

Таблица 2. Перечень предпочтительных соединений формулы (I)

Пример №	Структура	Химическое название
Пример 228		6-(5-Метилпиридин-2-ил)-N-((6-метилпиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 229		N-(1-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 230		N-((6-Метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)-2-(трифторметил)хиназолин-4-амин
Пример 231		N-((6-Метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 232		N-(1-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6-(5-метилтиазол-2-ил)хиназолин-4-амин

Пример 233		2-Хлор-6-(4-фторфенил)-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 234		6-(4-Фторфенил)-N2,N2-диметил-N4-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-2,4-диамин
Пример 235		N2-Циклопропил-6-(4-фторфенил)-N4-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-2,4-диамин
Пример 236		6-(4-Фторфенил)-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-2-морфолинохиназолин-4-амин
Пример 237		2-((2-(Циклопропиламино)-6-(4-фторфенил)хиназолин-4-ил)амино)пропанамид
Пример 238		N-Циклопропил-2-((2-(циклопропиламино)-6-(4-фторфенил)хиназолин-4-ил)амино)пропанамид
Пример 239		6-(4-Фторфенил)-2-метил-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 240		N-((6-Метилпиридин-3-ил)метил)-6-(5-метилтиофен-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 241		N-((6-Метилпиридин-3-ил)метил)-6-(п-толил)хиназолин-4-амин
Пример 242		N-((6-Метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(2-метилпиримидин-5-ил)хиназолин-4-амин
Пример 243		(R)-6-(4-Фторфенил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин

Пример 244		6-(4-Фторфенил)-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 245		2-(4-(((6-Метилпиридин-3-ил)метил)амино)хиназолин-6-ил)бензонитрил
Пример 246		2-(4-(((6-Метилпиридин-3-ил)метил)амино)хиназолин-6-ил)бензамид
Пример 247		Формиат 6-(4-фторфенил)-N-(((6-метилпиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 248		6-(4-Фторфенил)-N-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 249		Гидрохлорид N-(((3,5-дифторпиридин-2-ил)метил)-6-(4-фторфенил)хиназолин-4-амин
Пример 250		6-(4-Фторфенил)-N-метил-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 251		(R)-6-(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 252		(R)-6-Морфолино-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 253		(R)-1-Метил-4-(4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-6-ил)пиперазин-2-он
Пример 254		N-(((6-Метилпиридазин-3-ил)метил)-6-морфолинохиназолин-4-амин

Пример 283		Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-N-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]хиназолин-4-амина
Пример 284		Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-N-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]хиназолин-4-амина
Пример 285		Одиночный энантиомер 1 N2-циклопропил-6-(4-фторфенил)-N4-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]хиназолин-2,4-диамина
Пример 286		Одиночный энантиомер 2 N2-циклопропил-6-(4-фторфенил)-N4-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]хиназолин-2,4-диамина
Пример 287		Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-N-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]-2-морфолинохиназолин-4-амина
Пример 288		Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-N-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]-2-морфолинохиназолин-4-амина
Пример 289		Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-N2,N2-диметил-N4-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]хиназолин-2,4-диамина
Пример 290		Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-N2,N2-диметил-N4-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]хиназолин-2,4-диамина

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где

Z представляет собой H или выбран из группы, состоящей из

гетероарила и арила, где любой из указанных гетероарила и арила может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-

C₃)алкила и галогена;

R₁ представляет собой H;

R₂ выбран из группы, состоящей из гетероарил(C₁-C₄)алкила-, где любой указанный гетероарил может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₃)алкила и (C₁-C₆)галогеналкила;

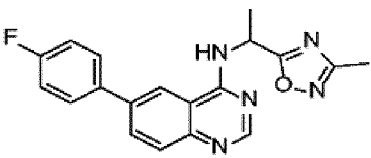
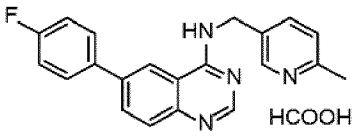
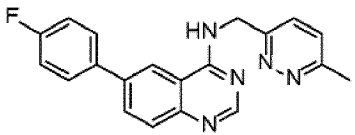
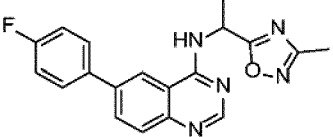
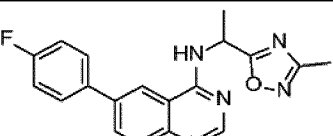
Y представляет собой H;

J представляет собой H или галоген.

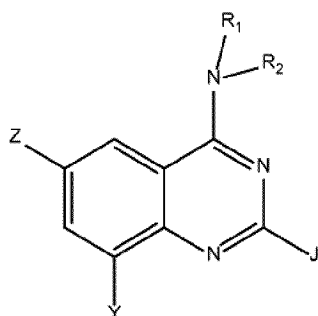
В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящее изобретение относится по меньшей мере к одному соединению, представленному в таблице 3.

Таблица 3. Перечень предпочтительных соединений формулы (I)

Пример №	Структура	Химическое название
Пример 228		6-(5-Метилпиридин-2-ил)-N-((6-метилпиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 229		N-(1-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 231		N-((6-Метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 232		N-(1-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6-(5-метилтиазол-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 233		2-Хлор-6-(4-фторфенил)-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 240		N-((6-Метилпиридин-3-ил)метил)-6-(5-метилтиофен-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 241		N-((6-Метилпиридин-3-ил)метил)-6-(п-толил)хиназолин-4-амин
Пример 243		(R)-6-(4-Фторфенил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин

Пример 244		6-(4-Фторфенил)-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 247		Формиат 6-(4-фторфенил)-N-((6-метилпиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 248		6-(4-Фторфенил)-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 283		Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-N-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]хиназолин-4-амин
Пример 284		Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-N-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]хиназолин-4-амин

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



(I)

где

Z выбран из группы, состоящей из гетероарила и арила,

где любой из указанных гетероарила и арила может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₃)алкила, галогена, CN, (R^AR^B)NC(O)-, (C₁-C₆)галогеналкила, R^AO-, (R^AR^B)N(C₁-C₆)алкилена-, (C₃-C₇)циклоалкила-, R^CSO₂-, (R^AR^B)N-;

R₁ представляет собой H или (C₁-C₄)алкил,

R₂ выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, гетероарил(C₁-C₄)алкила-, (C₃-C₈)гетероциклоалкил-(C₁-C₆)алкила, гетероарил-(C₁-C₆)гидроксиалкила, арил-(C₁-C₄)алкила-, (C₃-C₈)гетероциклоалкила, (C₃-C₈)циклоалкил-(C₁-C₆)алкила-, (R^AR^B)N(C₁-C₆)алкилена-, R^AO(C₁-C₄)алкилена,

где любой из указанных алкила, алкилена, арила, гетероарила, циклоалкила и

гетероциклоалкила может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C_1-C_3) алкила, $R^A O(C_1-C_4)$ алкилена, (C_1-C_6) галогеналкила, оксо, $R^A O-$, (C_3-C_8) гетероциклоалкил- (C_1-C_6) алкила, гетероарила, арила, необязательно замещенного галогеном, $R^C O-$, $(R^A R^B)N-$, $-NHC(O)R^C$, $-C(O)N(R^A R^B)$, галогена, $-SO_2N(R^A R^B)$, $-O(R^A O(C_1-C_4)$ алкилен- $N(R^A R^B)$, арил- (C_1-C_4) алкила-, $-C(O)R^A$,

R^A и R^B в каждом случае независимо представляют собой H или выбраны из группы, состоящей из (C_1-C_4) алкила-, арила, (C_1-C_6) галогеналкила, или

R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 6-членную насыщенную гетероциклическую моноциклическую кольцевую систему, необязательно содержащую дополнительный гетероатом, представляющий собой атом азота или кислорода, которая может быть необязательно замещенной (C_1-C_4) алкилом- и оксогруппой,

R^C представляет собой H или выбран из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкила, $(R^A R^B)N-$, арил- (C_1-C_4) алкила-;

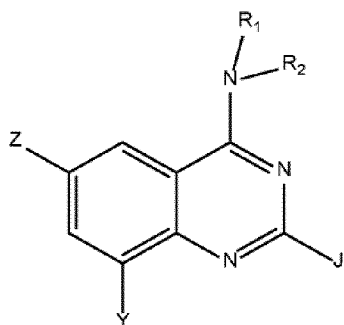
Y выбран из группы, состоящей из $-OR^D$, $R^C SO_2-$, галогена, $-NHSO_2R^C$, гетероарила, (C_3-C_8) гетероциклоалкила,

где любой из указанных гетероарила и гетероциклоалкила может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C_1-C_3) алкила, $-C(O)N(R^A R^B)$;

J представляет собой H или выбран из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкила, $-OR^C$;

R^D представляет собой H или (C_1-C_6) алкил.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), которая определена выше,



(I)

где

Z выбран из группы, состоящей из гетероарила и арила, где любой из указанных гетероарила и арила может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C_1-C_3) алкила, галогена, CN, $(R^A R^B)NC(O)-$, (C_1-C_6) галогеналкила, $R^A O-$, $(R^A R^B)N(C_1-C_6)$ алкилена-, (C_3-C_7) циклоалкила-, $R^C SO_2-$, $(R^A R^B)N-$;

R_1 представляет собой H;

R_2 выбран из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкила, гетероарил- (C_1-C_4) алкила-, (C_3-C_8) гетероциклоалкил- (C_1-C_6) алкила, гетероарил- (C_1-C_6) гидроксиалкила, арил- $(C_1-$

C_4)алкила-, (C_3-C_8) гетероциклоалкила, (C_3-C_8) циклоалкил- (C_1-C_6) алкила-, $(R^A R^B)N(C_1-C_6)$ алкилен-, $R^A O(C_1-C_4)$ алкилена,

где любой из указанных алкила, алкилена, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C_1-C_3) алкила, $R^A O(C_1-C_4)$ алкилена-, (C_1-C_6) галогеналкила, оксо, $R^A O$ -, (C_3-C_8) гетероциклоалкил- (C_1-C_6) алкила, гетероарила, арила, необязательно замещенного галогеном, $R^C O$ -, $(R^A R^B)N$ -, $-NHC(O)R^C$, $-C(O)N(R^A R^B)$, галогена - $SO_2N(R^A R^B)$, $-O(R^A O(C_1-C_4)$ алкилен- $N(R^A R^B)$, арил- (C_1-C_4) алкила-, $-C(O)R^A$,

R^A и R^B в каждом случае независимо представляют собой H или выбраны из группы, состоящей из (C_1-C_4) алкила-, арила, (C_1-C_6) галогеналкила, или

R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 6-членную насыщенную гетероциклическую моноциклическую кольцевую систему, необязательно содержащую дополнительный гетероатом, представляющий собой атом азота или кислорода, которая может быть необязательно замещенной (C_1-C_4) алкилом- и оксогруппой;

R^C представляет собой H или выбран из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкила, $(R^A R^B)N$ -, арил- (C_1-C_4) алкила-;

Y выбран из группы, состоящей из $-OR^D$, $R^C SO_2$, галогена, $-NHSO_2R^C$, гетероарила, (C_3-C_8) гетероциклоалкила, где любой из указанных гетероарила и гетероциклоалкила может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C_1-C_3) алкила, $-C(O)N(R^A R^B)$;

J представляет собой H или выбран из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкила, OR^C ;

R^D представляет собой H или (C_1-C_6) алкил.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где

Z представляет собой H или выбран из группы, состоящей из $(R^A R^B)N$ -,

гетероарила, предпочтительно тиадиазолила, тиазолила, пиразолила, пиридазила, оксадиазолила, пиридинила, пиримидинила,

арила, предпочтительно фенила,

$R^A O$ -, где R^A представляет собой H,

где каждый из указанных гетероарила и арила может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из

метила,

галогена, предпочтительно фтора и хлора,

CN,

$(R^A R^B)NC(O)$ -, где R^A и R^B в каждом случае независимо представляют собой H или метил,

(C_1-C_6) галогеналкила, предпочтительно трифторметила и дифторметила,

$R^A O$ -, где R^A представляет собой H или выбран из метила, трифторметила и

дифторметила,

$(R^A R^B)N(C_1-C_6)$ алкилена-, где R^A и R^B представляют собой метил,

циклопропила,

$R^C SO_2$ -, где R^C представляет собой метил,

$(R^A R^B)N$ -, где R^A и R^B независимо представляют собой H и метил;

R_1 представляет собой H;

R_2 выбран из группы, состоящей из

гетероарил(C_1-C_4)алкила-, предпочтительно ([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-3-ил)метила, (триазилил)метила, (триазилил)этила, (имидазо[1,2-а]пиримидинил)метила, (пиримидинил)этила, (пиримидинил)метила, (пиразолил)метила, (пиридазинил)метила, (пиридазинил)этила (оксадиазолил)метила, (оксадиазолил)пропила, (пиридинил)метила, (пиридинил)этила, (оксадиазолил)этила,

(C_3-C_8)гетероциклоалкил-(C_1-C_6)алкила, предпочтительно (пиперидинил)метила, (тетразолил)метила, (морфолинил)этила,

гетероарил(C_1-C_6)гидроксиалкила-, предпочтительно (оксадиазолил)метанола,

(C_3-C_8)циклоалкил(C_1-C_6)алкила-, предпочтительно (циклопропил)метила,

арил-(C_1-C_4)алкила-, предпочтительно (фенил)метила,

$(R^A R^B)N(C_1-C_6)$ алкилена-, предпочтительно диметиламинобутила, диметиламинопропила,

где каждый из указанных арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила является необязательно дополнительно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из

(C_1-C_3)алкила, предпочтительно метила и этила,

трифторметила,

оксо,

хлора,

$R^A O$ -, где R^A выбран из группы, состоящей из трифторэтила, дифторэтила, метила и этила,

(C_3-C_8)гетероциклоалкил-(C_1-C_6)алкила-, предпочтительно (пиперидинил)метила,

(C_3-C_8)гетероциклоалкила, предпочтительно пиперазина, необязательно дополнительно замещенного метилом,

гетероарила, предпочтительно пиридинила,

$-NHC(O)R^C$, где R^C представляет собой метил,

$(R^A R^B)N$ -, где R^A и R^B представляют собой метил,

$R^C O$ -, где R^C представляет собой метил,

$-C(O)N(R^A R^B)$, где R^A представляет собой H и R^B представляет собой метил;

Y выбран из группы, состоящей из $-OR^D$, $R^C SO_2$, галогена, $-NHSO_2 R^C$, гетероарила, где любой такой гетероарил может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C_1-C_3)алкила, $-C(O)N(R^A R^B)$;

R^D представляет собой (C_1-C_6)алкил, предпочтительно метил;

J выбран из группы, состоящей из

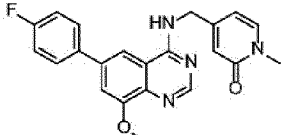
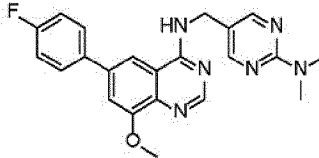
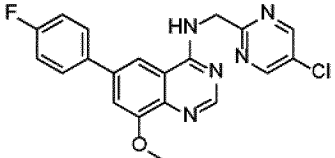
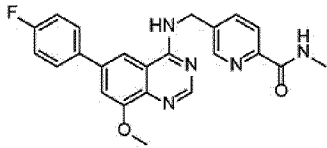
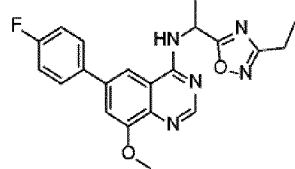
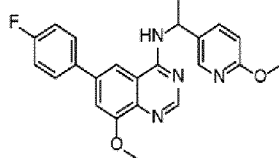
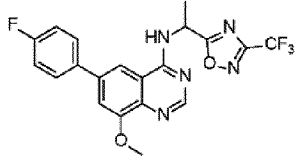
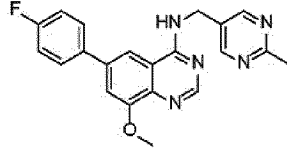
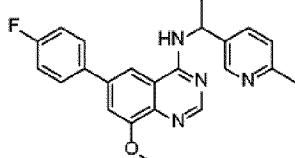
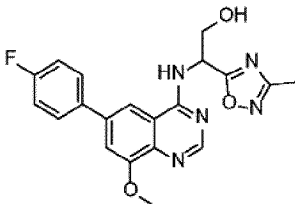
(C₁-C₆)алкила, предпочтительно метила,

-OR^C, где R^C представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, предпочтительно метил.

В соответствии с конкретными вариантами осуществления настоящее изобретение относится по меньшей мере к одному из соединений, представленных в таблице 4 ниже, и их фармацевтически приемлемым солям.

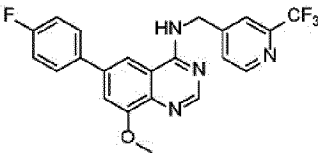
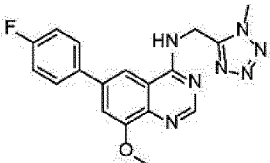
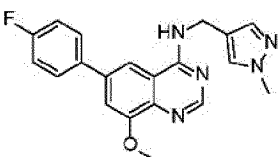
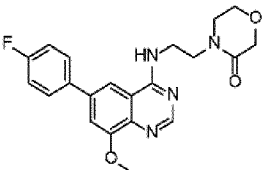
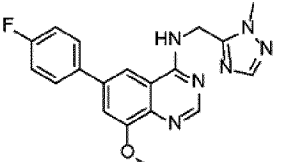
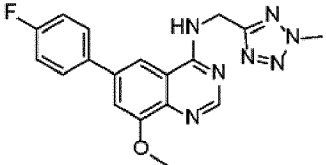
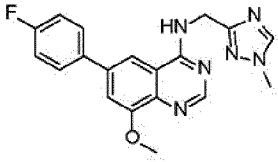
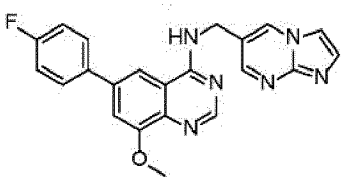
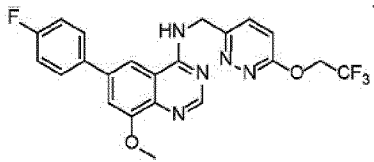
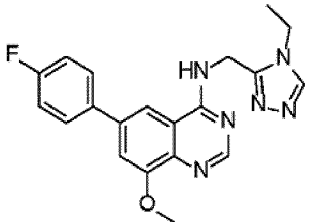
Таблица 4. Перечень предпочтительных соединений формулы (I)

Пример №	Структура	Химическое название
Пример 183		(R)-6-(4-Фторфенил)-8-метокси-2-метил-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 184		(R)-6-(4-Фторфенил)-8-метокси-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-2-ол
Пример 185		(R)-6-(4-Фторфенил)-2,8-диметокси-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 1		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 2		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((5-метилпиридин-2-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 3		N-((6-(Дифторметокси)пиридин-3-ил)метил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 4		(R)-6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 5		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин

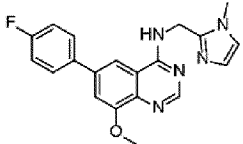
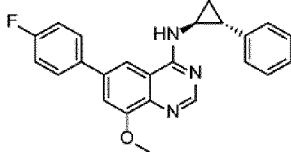
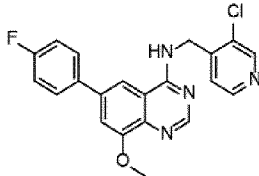
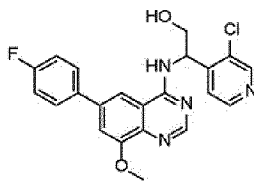
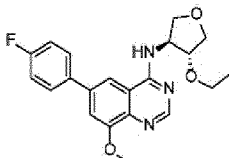
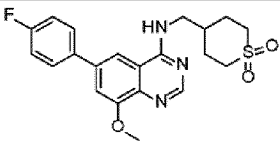
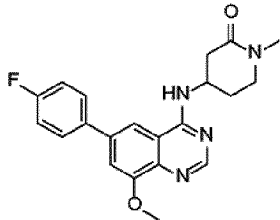
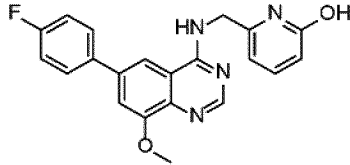
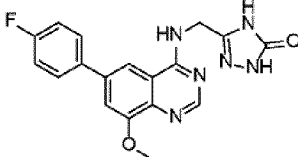
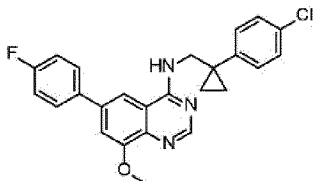
Пример 6		4-(((6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)метил)-1-метилпиридин-2(1H)-он
Пример 7		N-((2-(Диметиламино)пиримидин-5-ил)метил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 8		N-((5-Хлорпиримидин-2-ил)метил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 9		5-(((6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)метил)-N-метилпиколинамид
Пример 10		N-(1-(3-Этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 11		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 12		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 13		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((2-метилпиримидин-5-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 14		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(6-метилпиридин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 15		2-(((6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этан-1-ол

Пример 16		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 18		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 17		N-(Циклопропилметил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 19		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 20		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 21		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 22		6-(4-Фторфенил)-N-(1-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 23		N-((6-(Диметиламино)пиридин-3-ил)метил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 24		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-[[5-(трифторметил)-3-пиридил]метил]хиназолин-4-амин
Пример 25		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)хиназолин-4-амин

Пример 26		3-(((6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)тетрагидротиофен-1,1-диоксид
Пример 27		N-(5-(((6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)ацетамид
Пример 28		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(2-(6-метилпиридин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 29		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4-амин
Пример 30		N1-(6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамин
Пример 31		(S)-2-(((6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этан-1-ол
Пример 32		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((6-морфолинопиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 33		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 34		N-(4-Этоксibenзил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 35		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(2-метил-1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропил)хиназолин-4-амин

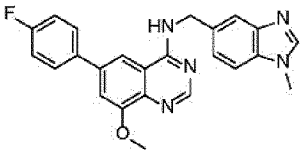
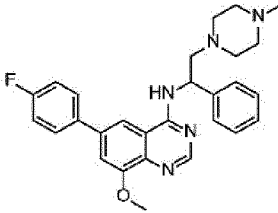
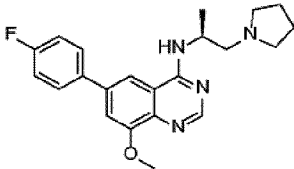
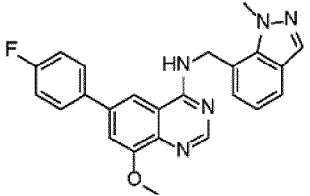
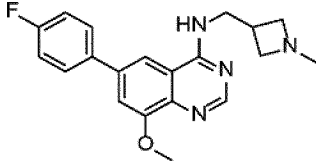
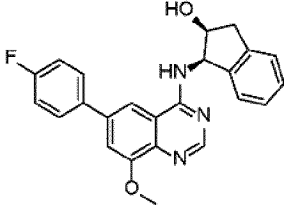
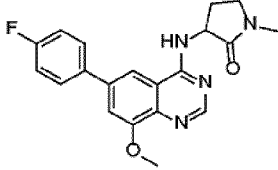
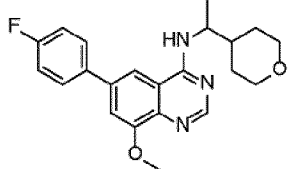
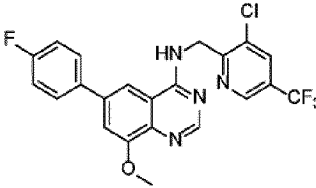
Пример 36		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-[[2-(трифторметил)-4-пиридил]метил]хиназолин-4-амин
Пример 38		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((1-метил-1Н-тетразол-5-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 39		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 41		4-(2-((6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)этил)морфолин-3-он
Пример 42		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 43		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((2-метил-2Н-тетразол-5-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 44		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 45		6-(4-Фторфенил)-N-(имидазо[1,2-а]пиримидин-6-илметил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 46		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((6-(2,2,2-трифторэтоксипиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 47		N-((4-Этил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин

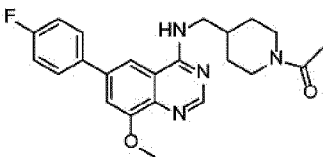
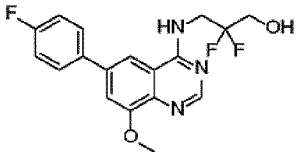
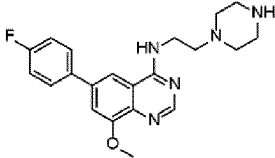
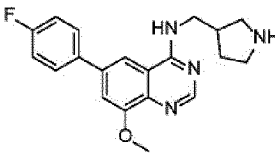
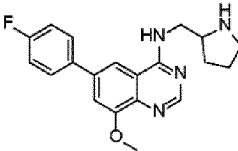
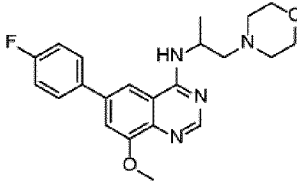
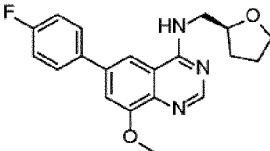
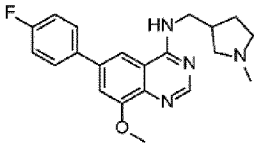
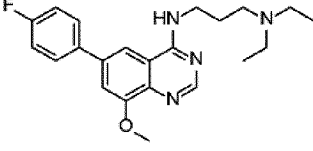
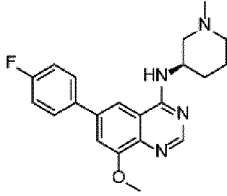
Пример 48		N-([1,2,4]Триазоло[4,3-а]пиримидин-3-илметил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 49		3-(((6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)метил)-6-метилпиридин-2(1Н)-он
Пример 50		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 51		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((3-(пиперидин-1-илметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 52		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 53		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 54		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 55		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 56		N-((5,6-Диметилпиридин-3-ил)метил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 57		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(2-метил-1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропил)хиназолин-4-амин

Пример 58		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-[(1-метилимидазол-2-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 59		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(2-фенилциклопропил)хиназолин-4-амин
Пример 60		N-[(3-Хлор-4-пиридил)метил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 61		2-(3-Хлор-4-пиридил)-2-[[6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]этанол
Пример 62		N-[(3S,4R)-4-Этокситетрагидрофуран-3-ил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 63		N-[(1,1-Диоксотиан-4-ил)метил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 64		4-[[6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]-1-метилпиперидин-2-он
Пример 65		6-[[[6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]метил]-1H-пиридин-2-он
Пример 66		3-[[[6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]метил]-1,4-дигидро-1,2,4-триазол-5-он
Пример 67		N-[[1-(4-Хлорфенил)циклопропил]метил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин

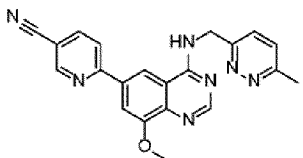
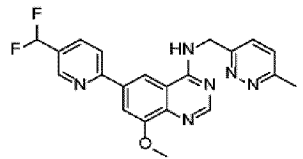
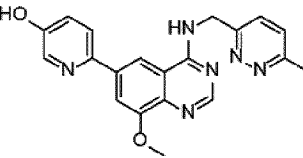
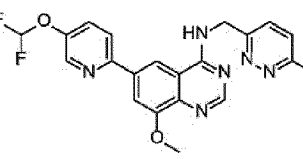
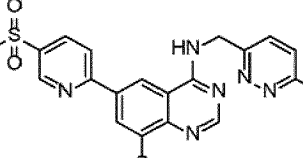
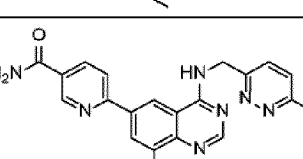
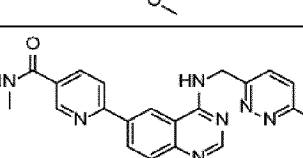
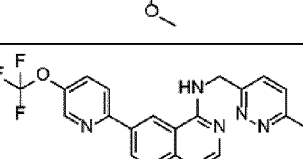
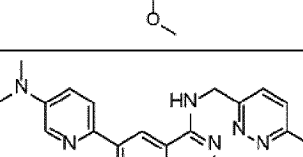
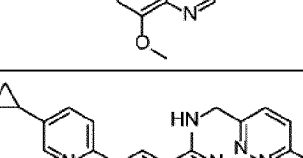
Пример 68		(5R)-5-[[[6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]метил]пирролидин-2-он
Пример 69		(1S)-2-[[[6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]-1-фенилэтанол
Пример 70		N'-[6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]-N, N-диметил-1-(4-пиридил)этан-1,2-диамин
Пример 71		(2S)-2-[[[6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]-4-метилпентанамид
Пример 72		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(2Н-тетразол-5-илметил)хиназолин-4-амин
Пример 73		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-[(2-метилиндазол-6-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 74		N-[2-[4-(Диметиламино)фенил]этил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 75		4-[[[6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]метил]-N, N-диметилбензолсульфонамид
Пример 76		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиназолин-4-амин
Пример 77		N-[(1R,5S)-8-Бензил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин

Пример 78		N-[[4-[2-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]метил]метил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 79		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(3-пирролидин-1-илпропил)хиназолин-4-амин
Пример 80		(1S,2R)-1-[[6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]индан-2-ол
Пример 81		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-[(4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин-7-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 82		N-[(6-Хлоримидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)метил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 83		N-[(4-Бензилоксифенил)метил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 84		N-[(1-Бензилазетидин-3-ил)метил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 85		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-[(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]хиназолин-4-амин
Пример 86		N-[Циклогексил(фенил)метил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 87		3-(3-Хлорфенил)-3-[[6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]пропан-1-ол

Пример 88		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-[(1-метилбензимидазол-5-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 89		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-фенилэтил]хиназолин-4-амин
Пример 90		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-[(1S)-1-метил-2-пирролидин-1-илэтил]хиназолин-4-амин
Пример 91		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-[(1-метилиндазол-7-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 92		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-[(1-метилазетидин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 93		(1R,2S)-1-[[6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]индан-2-ол
Пример 94		3-[[6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]-1-метил-пирролидин-2-он
Пример 95		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-тетрагидропиран-4-илэтил)хиназолин-4-амин
Пример 96		N-[[3-Хлор-5-(трифторметил)-2-пиридил]метил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин

Пример 97		1-[4-[[[6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]метил]-1-пиперидил]этанон
Пример 98		2,2-Дифтор-3-[[6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]пропан-1-ол
Пример 99		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(2-пиперазин-1-илэтил)хиназолин-4-амин
Пример 100		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(пирролидин-3-илметил)хиназолин-4-амин
Пример 101		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(пирролидин-2-илметил)хиназолин-4-амин
Пример 102		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-метил-2-морфолиноэтил)хиназолин-4-амин
Пример 103		(S)-6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 104		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((1-метилпирролидин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 105		N1,N1-Диэтил-N3-(6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)пропан-1,3-диамин
Пример 106		(R)-6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-метилпиперидин-3-ил)хиназолин-4-амин

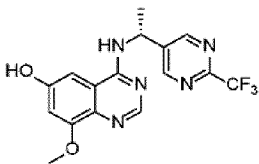
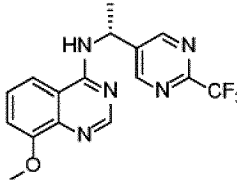
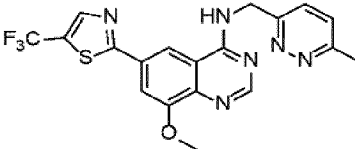
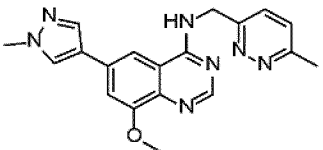
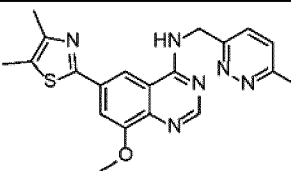
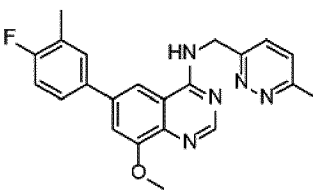
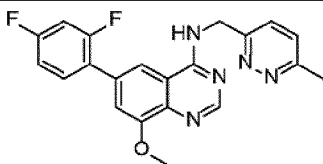
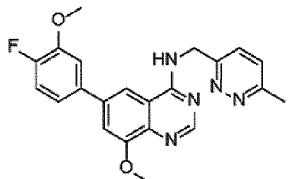
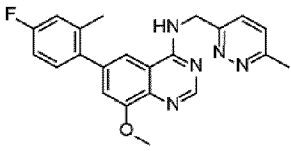
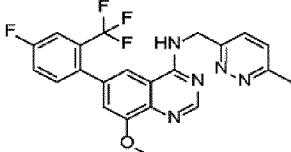
Пример 107		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((1-метилпиперидин-2-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 108		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(2-(1-метилазетидин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 109		Формиат 2-[[6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]-2-тетрагидропиран-4-илэтанола
Пример 110		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-[(1-метил-4-пиперидил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 111		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-[(1-метилиндазол-4-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 112		Формиат (R)-5-(1-((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)этил)-2-(трифторметил)пиридин-1-оксида
Пример 113		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(2-морфолиноэтил)хиназолин-4-амин
Пример 114		N-(((1r,4r)-4-Аминоциклогексил)метил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 115		8-Метокси-6-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 116		8-Метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)хиназолин-4-амин

Пример 117		6-(8-Метокси-4-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)амино)хиназолин-6-ил)никотинонитрил
Пример 118		6-(5-(Дифторметил)пиридин-2-ил)-8-метокси-N-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 119		6-(8-Метокси-4-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)амино)хиназолин-6-ил)пиридин-3-ол
Пример 120		6-(5-(Дифторметокси)пиридин-2-ил)-8-метокси-N-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 121		8-Метокси-N-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 122		6-(8-Метокси-4-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)амино)хиназолин-6-ил)никотинамид
Пример 123		6-(8-Метокси-4-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)амино)хиназолин-6-ил)-N-метилникотинамид
Пример 124		8-Метокси-N-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 125		6-[5-(Диметиламино)-2-пиридил]-8-метокси-N-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 126		6-(5-Циклопропилпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин

Пример 127		6-(5-Хлорпиридин-2-ил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 128		8-Метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(6-метилпиридин-3-ил)хиназолин-4-амин
Пример 129		8-Метокси-6-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 130		8-Метокси-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 131		6-(1,5-Диметил-1Н-пиразол-3-ил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 132		8-Метокси-6-(6-метоксипиридазин-3-ил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 133		8-Метокси-6-(6-метилпиридазин-3-ил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 134		8-Метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-6-(5-метилпиримидин-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 135		6-(5-Фтор-2-пиридил)-8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 136		6-(5-Фторпиримидин-2-ил)-8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 137		6-[8-Метокси-4-[(6-метилпиридазин-3-ил)метиламино]хиназолин-6-ил]пиридазин-3-ол

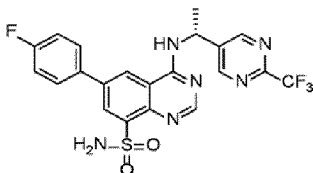
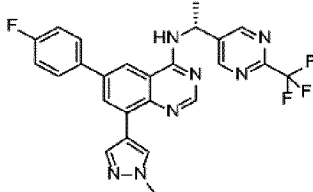
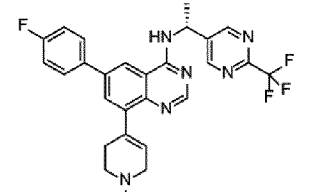
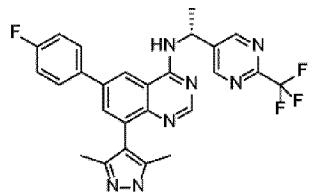
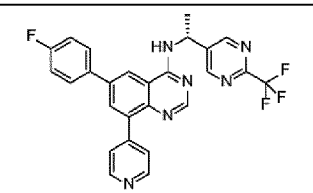
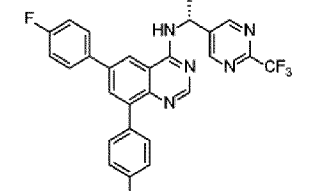
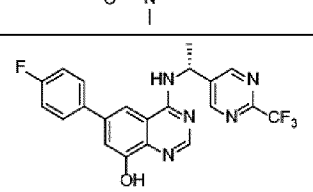
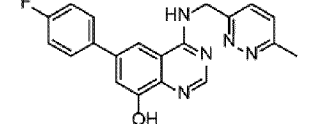
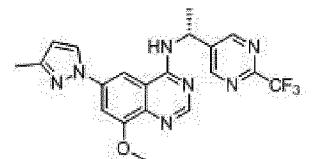
Пример 138		8-Метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 139		8-Метокси-6-(5-метоксипиридин-2-ил)-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 140		8-Метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-метилтиазол-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 141		8-Метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 142		6-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 143		8-Метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(4-метилтиазол-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 144		8-Метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(2-метилтиазол-5-ил)хиназолин-4-амин
Пример 145		(R)-5-(1-((8-Метокси-6-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хиназолин-4-ил)амино)этил)-2-(трифторметил)пиридин-1-оксид
Пример 146		(R)-8-Метокси-6-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 147		(R)-8-Метокси-6-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин

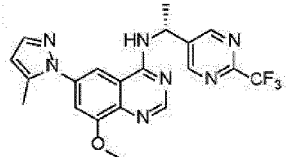
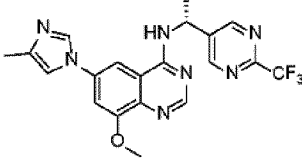
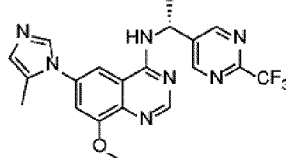
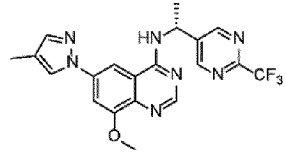
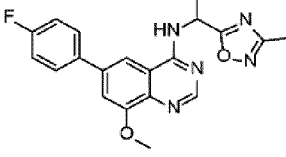
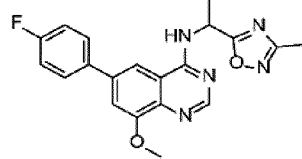
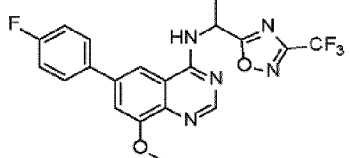
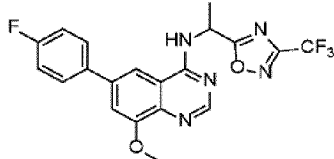
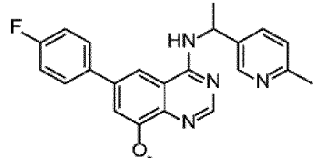
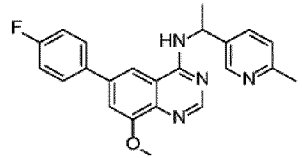
Пример 148		8-Метокси-6-(5-метилпиримидин-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]хиназолин-4-амин
Пример 149		6-(5-Фторпиримидин-2-ил)-8-метокси-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]хиназолин-4-амин
Пример 150		6-(5-Фтор-2-пиридил)-8-метокси-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]хиназолин-4-амин
Пример 151		8-Метокси-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-6-(5-метилпиримидин-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 152		8-Метокси-6-(1-метилпиразол-3-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]хиназолин-4-амин
Пример 153		6-[5-(Дифторметил)-2-пиридил]-8-метокси-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]хиназолин-4-амин
Пример 154		8-Метокси-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-6-(5-метил-2-пиридил)хиназолин-4-амин
Пример 155		6-(5-Фтор-2-пиридил)-8-метокси-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]хиназолин-4-амин
Пример 156		8-Метокси-6-(3-метилизотиазол-5-ил)-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 157		(R)-8-метокси-6-(5-метилпиридин-2-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 158		(R)-8-метокси-6-(5-метилтиазол-2-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин

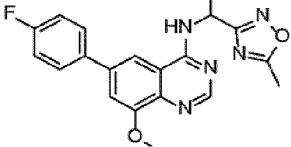
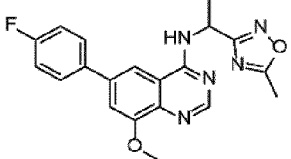
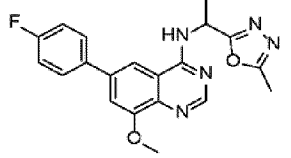
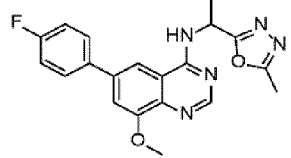
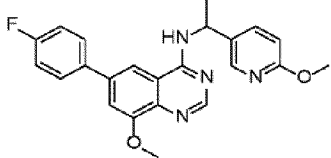
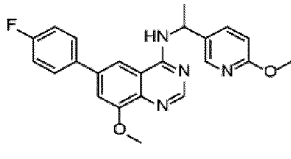
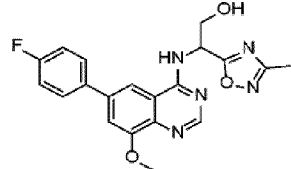
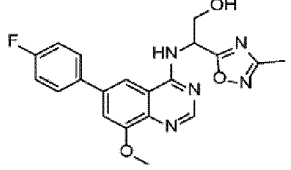
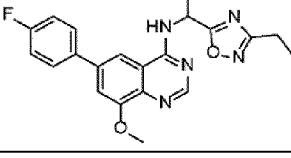
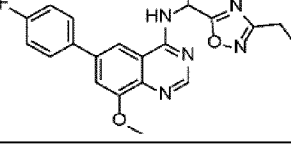
Пример 159		(R)-8-метокси-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-6-ол
Пример 160		(R)-8-Метокси-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 161		8-Метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 163		8-Метокси-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 163		6-(4,5-Диметилтиазол-2-ил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 164		6-(4-Фтор-3-метилфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 165		6-(2,4-Дифторфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 166		6-(4-Фтор-3-метоксифенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 167		6-(4-Фтор-2-метилфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 168		6-(4-Фтор-2-(трифторметил)фенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин

Пример 169		6-(3-Фторфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 170		6-(2,4-Дифторфенил)-8-метокси-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]хиназолин-4-амин
Пример 171		Формиат 6-[4-(диметиламино)метил]фенил]-8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 172		4-[8-Метокси-4-[(6-метилпиридазин-3-ил)метиламино]хиназолин-6-ил]-N, N-диметилбензамид
Пример 173		6-[4-(Диметиламино)фенил]-8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 174		8-Метокси-6-(4-метоксифенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 175		6-(4-Хлорфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 176		6-(3,4-Дифторфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 176		6-(4-Фтор-2-метоксифенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 177		8-Метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(2,4,6-трифторфенил)хиназолин-4-амин

Пример 178		2-(8-Метокси-4-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)амино)хиназолин-6-ил)-5-метилбензонитрил
Пример 179		5-Фтор-2-(8-метокси-4-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)амино)хиназолин-6-ил)бензонитрил
Пример 180		5-Фтор-2-(8-метокси-4-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)амино)хиназолин-6-ил)фенол
Пример 181		(R)-6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 182		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 187		6-(4-Фторфенил)-8-йод-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 188		(R)-6-(4-Фторфенил)-8-(метилсульфонил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 189		6-(4-Фторфенил)-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-8-(метилсульфонил)хиназолин-4-амин
Пример 190		(R)-N-(6-(4-Фторфенил)-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-8-ил)метансульфонамид
Пример 191		N-(6-(4-Фторфенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-ил)метансульфонамид

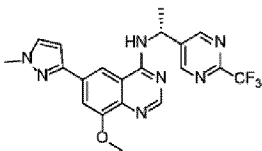
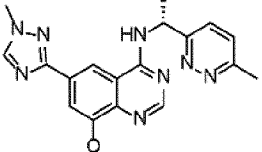
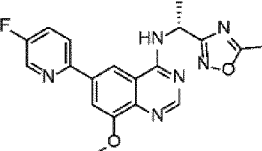
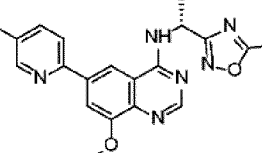
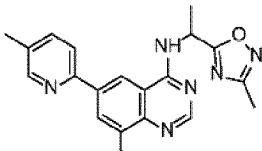
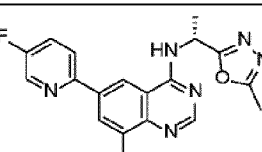
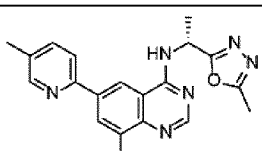
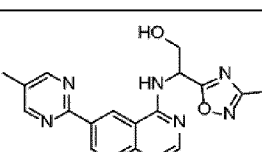
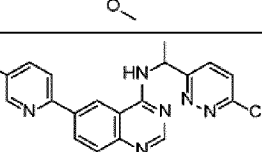
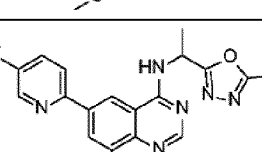
Пример 192		(R)-6-(4-Фторфенил)-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-8-сульфонамид
Пример 193		(R)-6-(4-фторфенил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 194		(R)-6-(4-Фторфенил)-8-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 195		(R)-6-(4-Фторфенил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)-8-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)хиназолин-4-амин
Пример 196		(R)-6-(4-Фторфенил)-8-(пиридин-4-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 197		(R)-4-(6-(4-Фторфенил)-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-8-ил)-N,N-диметилбензамид
Пример 198		(R)-6-(4-фторфенил)-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-8-ол
Пример 199		6-(4-Фторфенил)-4-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)амино)хиназолин-8-ол
Пример 223		((R)-8-метокси-6-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин

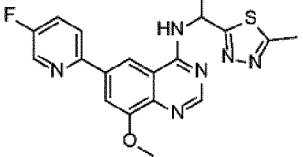
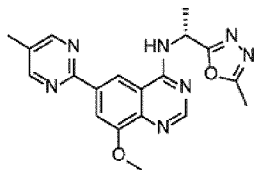
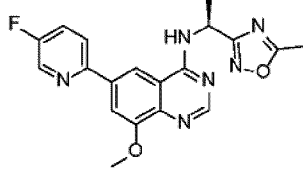
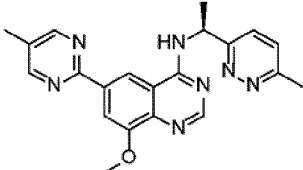
Пример 224		(R)-8-метокси-6-(5-метил-1H-пиразол-1-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 225		(R)-8-Метокси-6-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 226		(R)-8-Метокси-6-(5-метил-1H-имидазол-1-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 227		(R)-8-Метокси-6-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 255		Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 256		Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 257		Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 258		Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 259		Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(6-метилпиридин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 260		Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(6-метилпиридин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин

Пример 261		Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амина
Пример 262		Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амина
Пример 263		Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амина
Пример 264		Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амина
Пример 265		Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этил)хиназолин-4-амина
Пример 266		Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этил)хиназолин-4-амина
Пример 267		Одиночный энантиомер 1 2-(((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этан-1-ола
Пример 268		Одиночный энантиомер 2 2-(((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этан-1-ола
Пример 269		Одиночный энантиомер 1 N-(1-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амина
Пример 270		Одиночный энантиомер 2 N-(1-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амина

Пример 271		Одиночный энантиомер 1 N-(1-циклопропилэтил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амина
Пример 272		Одиночный энантиомер 2 N-(1-циклопропилэтил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амина
Пример 273		Одиночный энантиомер 1 N3-(6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)-N1,N1-диметилбутан-1,3-диамина
Пример 274		Одиночный энантиомер 2 N3-(6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)-N1,N1-диметилбутан-1,3-диамина
Пример 275		Одиночный энантиомер 1 3-((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)тетрагидротиофен-1,1-диоксида
Пример 276		Одиночный энантиомер 2 3-((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)тетрагидротиофен-1,1-диоксида
Пример 277		Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-N-[1-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]-8-метоксихиназолин-4-амина
Пример 278		Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-N-[1-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]-8-метоксихиназолин-4-амина
Пример 279		Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-[2-метил-1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропил]хиназолин-4-амина
Пример 280		Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-[2-метил-1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропил]хиназолин-4-амина

Пример 281		Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амина
Пример 282		Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амина
Пример 291		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 293		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 294		(рац)-N-(1-(4Н-1,2,4-Триазол-3-ил)этил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 295		(S)-6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 296		6-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 297		6-(3-Фтор-5-метил-2-пиридил)-8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 298		6-(5-Этилтиазол-2-ил)-8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 299		(R)-8-Метокси-6-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин

Пример 300		(R)-8-Метокси-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 301		(R)-8-Метокси-6-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 315		(R)-6-(5-Фторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 316		(R)-8-Метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 317		8-Метокси-N-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]-6-(5-метил-2-пиридил)хиназолин-4-амин
Пример 318		6-(5-Фтор-2-пиридил)-8-метокси-N-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил]хиназолин-4-амин
Пример 319		8-Метокси-N-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил]-6-(5-метил-2-пиридил)хиназолин-4-амин
Пример 320		2-((8-Метокси-6-(5-метилпиримидин-2-ил)хиназолин-4-ил)амино)-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этан-1-ол
Пример 321		6-(5-Фтор-2-пиридил)-8-метокси-N-[1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]хиназолин-4-амин
Пример 322		6-(5-Фторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амин

Пример 323		6-(5-Фторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 324		8-Метокси-N-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил]-6-(5-метилпиримидин-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 325		(S)-6-(5-Фторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 326		8-Метокси-N-[(1S)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-6-(5-метилпиримидин-2-ил)хиназолин-4-амин

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где

Z представляет собой арил, где любой указанный арил может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₃)алкила, галогена, CN;

R₁ представляет собой H;

R₂ выбран из группы, состоящей из гетероарил(C₁-C₄)алкила-, (C₃-C₈)гетероциклоалкил-(C₁-C₆)алкила, (C₃-C₈)гетероциклоалкила, (C₃-C₈)циклоалкил-(C₁-C₆)алкила-, где любой из указанных алкила и гетероарила может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₃)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, оксо, R^AO-, арила, (R^AR^B)N- и галогена;

R^A и **R^B** в каждом случае независимо представляют собой H или выбраны из группы, состоящей из (C₁-C₄)алкила-, (C₁-C₆) галогеналкила;

Y выбран из группы, состоящей из -OR^D, R^CSO₂, галогена, -NHSO₂R^C, гетероарила, гетероциклоалкила, где любой указанный гетероарил может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₃)алкила, -C(O)N(R^AR^B);

J представляет собой H или выбран из группы, состоящей из OR^C;

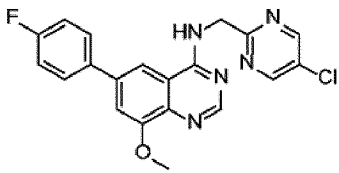
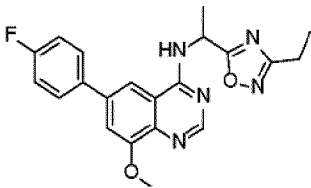
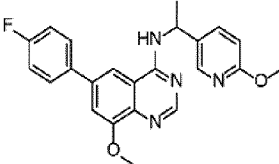
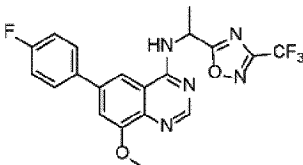
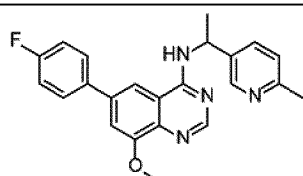
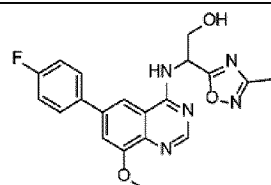
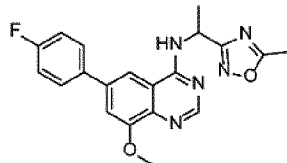
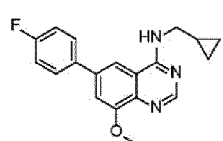
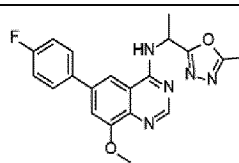
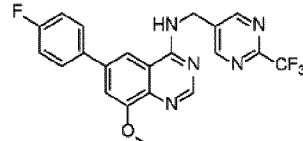
R^C представляет собой H или выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, (R^AR^B)N-;

R^D представляет собой H или (C₁-C₆)алкил.

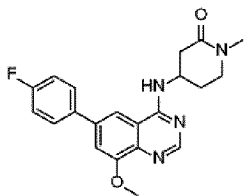
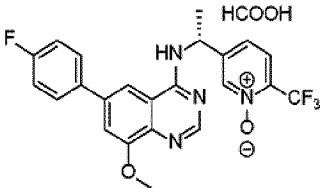
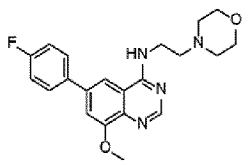
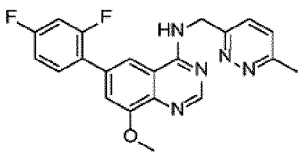
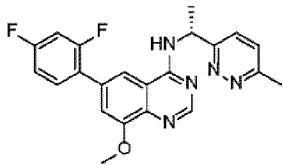
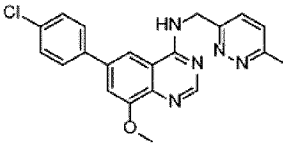
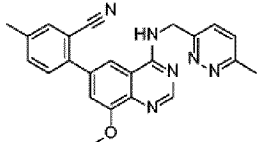
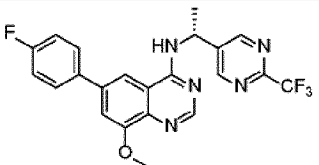
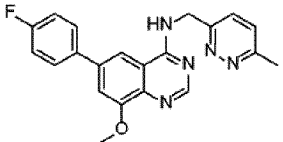
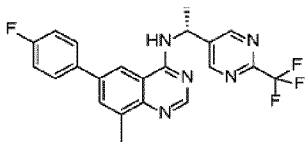
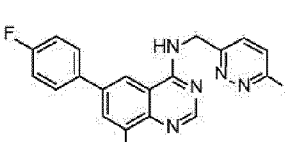
В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящее изобретение относится по меньшей мере к одному из соединению, выбранному из соединений, представленных в таблице 5.

Таблица 5. Перечень предпочтительных соединений формулы (I)

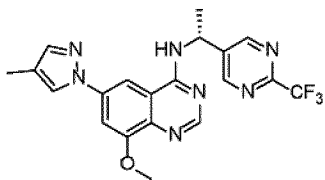
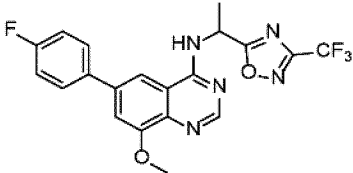
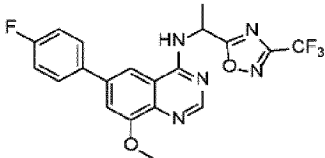
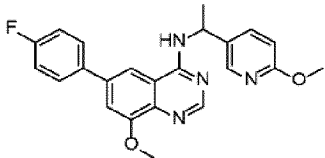
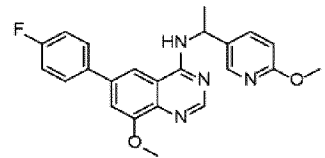
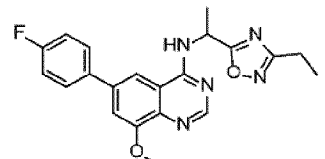
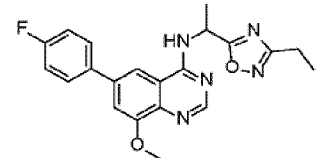
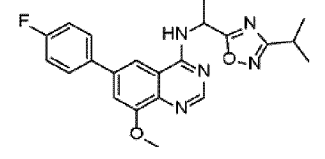
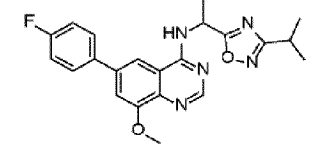
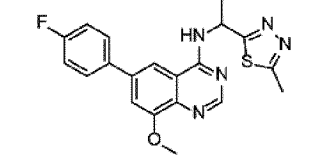
Пример №	Структура	Химическое название
Пример 184		(R)-6-(4-Фторфенил)-8-метокси-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-2-ол
Пример 185		(R)-6-(4-Фторфенил)-2,8-диметокси-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 1		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 2		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((5-метилпиридин-2-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 3		N-((6-(Дифторметокси)пиридин-3-ил)метил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 4		(R)-6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 5		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 6		4-((((6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)метил)-1-метилпиридин-2(1H)-он
Пример 7		N-((2-(Диметиламино)пиримидин-5-ил)метил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин

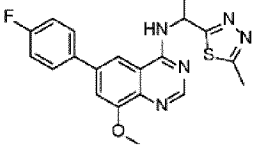
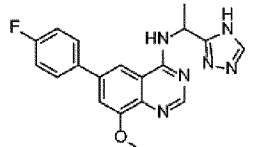
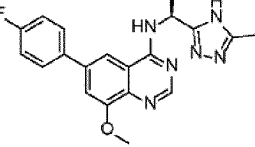
Пример 8		N-((5-Хлорпиримидин-2-ил)метил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 10		N-(1-(3-Этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 11		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 12		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 14		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(6-метилпиридин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 15		2-(((6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этан-1-ол
Пример 16		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 17		N-(Циклопропилметил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 18		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 19		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)хиназолин-4-амин

Пример 20		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 21		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 22		6-(4-Фторфенил)-N-(1-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 25		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 31		(S)-2-(((6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этан-1-ол
Пример 33		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 39		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 45		6-(4-Фторфенил)-N-(имидазо[1,2-а]пиримидин-6-илметил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 48		N-([1,2,4]Триазоло[4,3-а]пиримидин-3-илметил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 49		3-(((6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)метил)-6-метилпиридин-2(1H)-он
Пример 50		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)хиназолин-4-амин

Пример 64		4-[[6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]-1-метилпиперидин-2-он
Пример 112		Формиат (R)-5-(1-((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)этил)-2-(трифторметил)пиридин-1-оксида
Пример 113		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(2-морфолиноэтил)хиназолин-4-амин
Пример 165		6-(2,4-Дифторфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 170		6-(2,4-Дифторфенил)-8-метокси-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]хиназолин-4-амин
Пример 175		6-(4-Хлорфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 178		2-(8-Метокси-4-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)амино)хиназолин-6-ил)-5-метилбензонитрил
Пример 181		(R)-6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 182		6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 186		(R)-6-(4-Фторфенил)-8-йод-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 187		6-(4-фторфенил)-8-йод-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин

Пример 188		(R)-6-(4-Фторфенил)-8-(метилсульфонил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 189		6-(4-Фторфенил)-N-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-8-(метилсульфонил)хиназолин-4-амин
Пример 190		(R)-N-(6-(4-Фторфенил)-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-8-ил)метансульфонамид
Пример 191		N-(6-(4-Фторфенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-ил)метансульфонамид
Пример 192		(R)-6-(4-Фторфенил)-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-8-сульфонамид
Пример 195		(R)-6-(4-Фторфенил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)-8-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)хиназолин-4-амин
Пример 196		(R)-6-(4-Фторфенил)-8-(пиридин-4-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 198		(R)-6-(4-Фторфенил)-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-8-ол
Пример 199		6-(4-Фторфенил)-4-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)амино)хиназолин-8-ол

Пример 227		(R)-8-Метокси-6-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 257		Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 258		Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 265		Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 266		Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 269		Одиночный энантиомер 1 N-(1-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 270		Одиночный энантиомер 2 N-(1-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 277		Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-N-[1-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 278		Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-N-[1-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 281		Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амин

Пример 282		Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 294		(rac)-N-(1-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин
Пример 295		(S)-6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амин

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где

Z представляет собой гетероарил, где любой указанный гетероарил может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₃)алкила, галогена, CN, (C₁-C₆)галогеналкила;

R₁ представляет собой H;

R₂ выбран из группы, состоящей из гетероарил(C₁-C₄)алкила-,

где любой из указанных алкила и гетероарила может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₃)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила и -оксо;

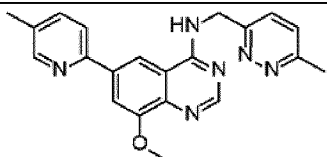
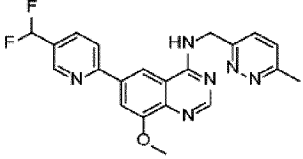
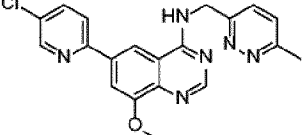
Y представляет собой -OR^D;

J представляет собой H;

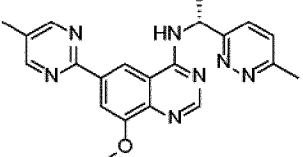
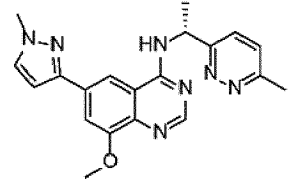
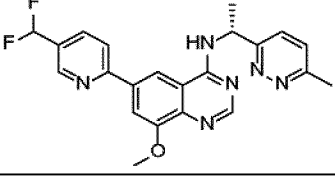
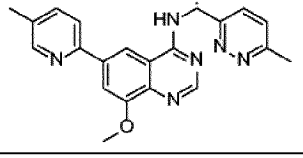
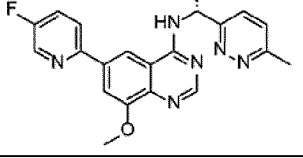
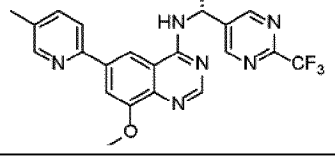
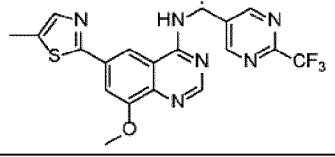
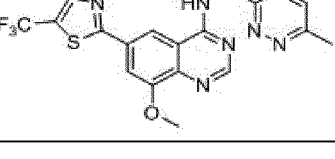
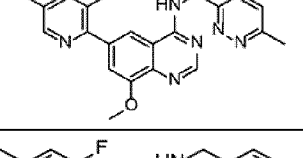
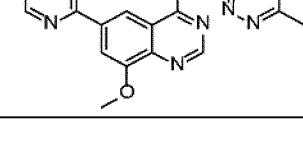
R^D представляет собой (C₁-C₆)алкил.

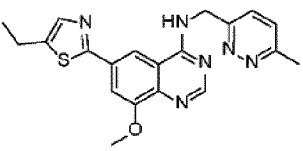
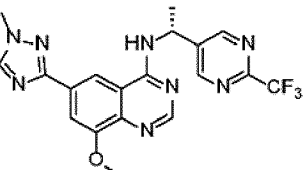
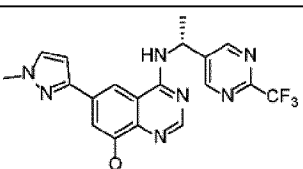
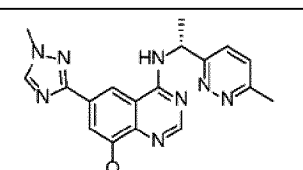
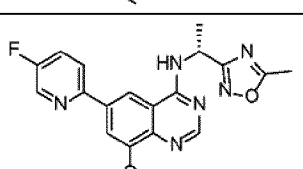
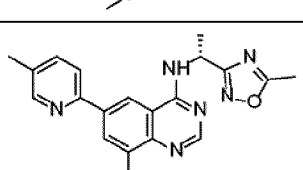
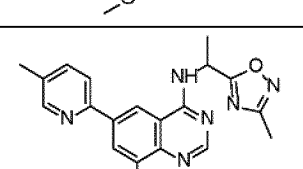
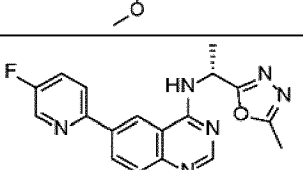
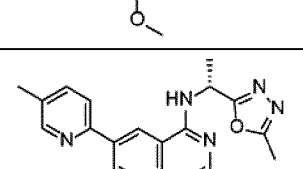
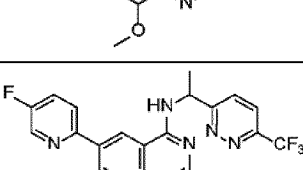
В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящее изобретение относится по меньшей мере к одному соединению, выбранному из соединений, представленных в таблице 6.

Таблица 6. Перечень предпочтительных соединений формулы (I)

Пример №	Структура	Химическое название
Пример 116		8-Метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 118		6-(5-(Дифторметил)пиридин-2-ил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 127		6-(5-Хлорпиридин-2-ил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин

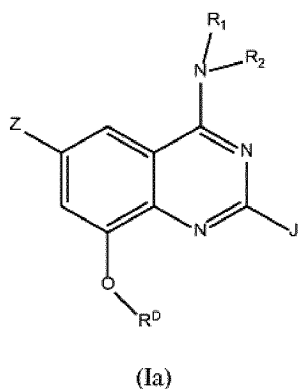
Пример 134		8-Метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-6-(5-метилпиримидин-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 135		6-(5-Фтор-2-пиридил)-8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 136		6-(5-Фторпиримидин-2-ил)-8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 140		8-Метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-6-(5-метилтиазол-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 143		8-Метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-6-(4-метилтиазол-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 145		(R)-5-(1-((8-Метокси-6-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хиназолин-4-ил)амино)этил)-2-(трифторметил)пиридин-1-оксид
Пример 147		(R)-8-Метокси-6-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 148		8-Метокси-6-(5-метилпиримидин-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]хиназолин-4-амин
Пример 149		6-(5-Фторпиримидин-2-ил)-8-метокси-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]хиназолин-4-амин
Пример 150		6-(5-Фтор-2-пиридил)-8-метокси-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]хиназолин-4-амин

Пример 151		8-Метокси-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-6-(5-метилпиримидин-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 152		8-Метокси-6-(1-метилпиразол-3-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]хиназолин-4-амин
Пример 153		6-[5-(Дифторметил)-2-пиридил]-8-метокси-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]хиназолин-4-амин
Пример 154		8-Метокси-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-6-(5-метил-2-пиридил)хиназолин-4-амин
Пример 155		6-(5-Фтор-2-пиридил)-8-метокси-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]хиназолин-4-амин
Пример 157		(R)-8-Метокси-6-(5-метилпиридин-2-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 158		(R)-8-Метокси-6-(5-метилтиазол-2-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 161		8-Метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 296		6-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин
Пример 297		6-(3-Фтор-5-метил-2-пиридил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин

Пример 298		6-(5-Этилтиазол-2-ил)-8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 299		(R)-8-Метокси-6-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 300		(R)-8-Метокси-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 301		(R)-8-Метокси-6-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 315		(R)-6-(5-Фторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 316		(R)-8-Метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 317		8-Метокси-N-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]-6-(5-метил-2-пиридил)хиназолин-4-амин
Пример 318		6-(5-Фтор-2-пиридил)-8-метокси-N-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил]хиназолин-4-амин
Пример 319		8-Метокси-N-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил]-6-(5-метил-2-пиридил)хиназолин-4-амин
Пример 321		6-(5-Фтор-2-пиридил)-8-метокси-N-[1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]хиназолин-4-амин

Пример 322		6-(5-Фторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 323		6-(5-Фторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 324		8-Метокси-N-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил]-6-(5-метилпиримидин-2-ил)хиназолин-4-амин
Пример 325		(S)-6-(5-Фторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 326		8-Метокси-N-[(1S)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-6-(5-метилпиримидин-2-ил)хиназолин-4-амин

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), определенной выше, где Y представляет собой $-OR^D$, которое представлено формулой (Ia)



где

Z выбран из группы, состоящей из арила, где любой указанный арил может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из галогенов;

R₁ представляет собой H;

R₂ выбран из группы, состоящей из гетероарил(C₁-C₄)алкила-, где любой указанный гетероарил может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₃)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила;

R^A и **R^B** в каждом случае независимо представляют собой H или выбраны из группы, состоящей из (C₁-C₄)алкила-;

R^C в каждом случае представляет собой H или выбран из группы, состоящей из (C₁-

C₆)алкила;

R^D выбран из группы, состоящей из H, (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₈)гетероциклоалкил-(C₁-C₆)алкила-, $R^C OC(O)(C_1-C_4)$ алкилена-, $(R^A R^B)N(C_1-C_6)$ алкилена-, (C₃-C₈)гетероциклоалкила, $R^C O(C_1-C_4)$ алкилена-, $(R^A R^B)N(O)C(C_1-C_4)$ алкилена-, (C₃-C₈)циклоалкил-(C₁-C₆)алкила-, где любой указанный гетероциклоалкил может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₃)алкила;

J представляет собой H.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ia), где

Z представляет собой H или выбран из группы, состоящей из

арила, предпочтительно фенила,

где каждый указанный арил может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из

галогена, предпочтительно фтора;

R₁ представляет собой H;

R₂ выбран из группы, состоящей из

гетероарил(C₁-C₄)алкила-, предпочтительно (пиримидинил)этила, (пиридазинил)метила,

где каждый указанный гетероарил является необязательно дополнительно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из

(C₁-C₃)алкила, предпочтительно метила,

трифторметила;

R^D представляет собой H или выбран из группы, состоящей из

(C₁-C₆)алкила, предпочтительно метила, пропила,

(C₃-C₈)гетероциклоалкил-(C₁-C₆)алкила-, предпочтительно (азетидинил)метила, (морфолинил)метила, (морфолинил)этила, (оксетанил)метила,

$R^C OC(O)(C_1-C_4)$ алкилена-, где **R^C** выбран из группы, состоящей из H и этила,

$(R^A R^B)N(C_1-C_6)$ алкилена-, предпочтительно диметиламинопропила,

(C₃-C₈)гетероциклоалкила, предпочтительно тетрагидропиранила,

$R^C O(C_1-C_4)$ алкилена-, предпочтительно выбранного из группы, состоящей из метоксиэтила, пропанолила,

$(R^A R^B)N(O)C(C_1-C_4)$ алкилена-, предпочтительно диметилацетиламида, тетрагидрофурилла,

(C₃-C₈)циклоалкил-(C₁-C₆)алкила-, предпочтительно (циклопропил)метила,

где каждый указанный гетероциклоалкил может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из метила, этила и пропила;

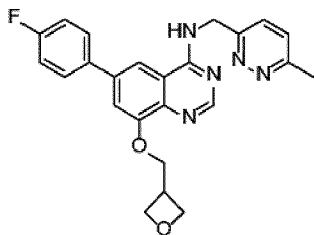
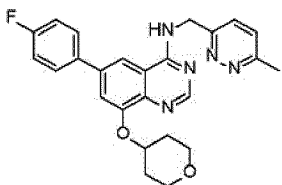
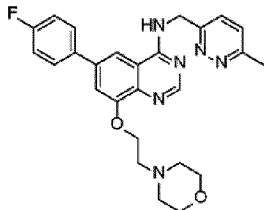
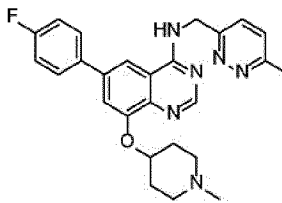
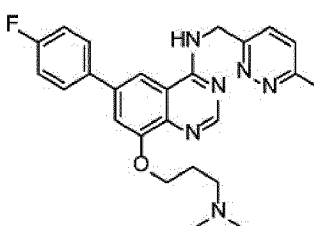
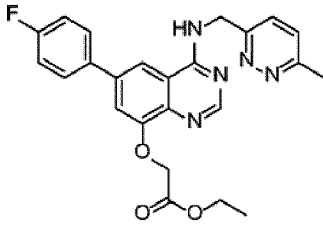
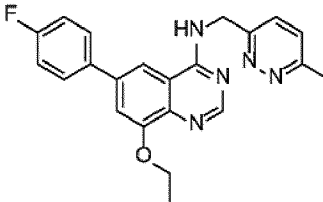
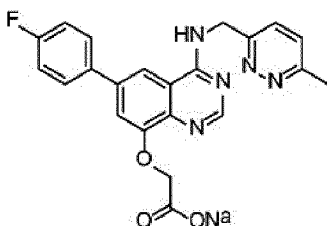
J представляет собой H.

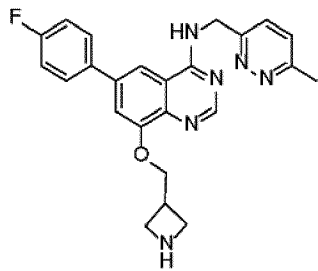
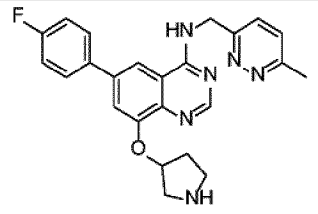
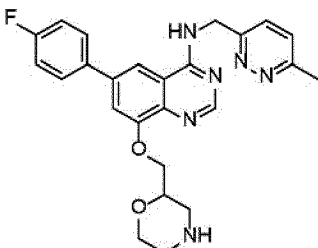
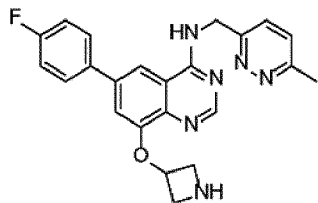
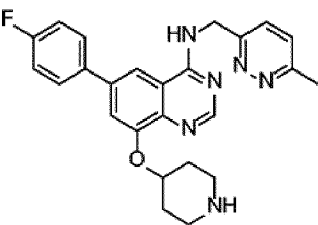
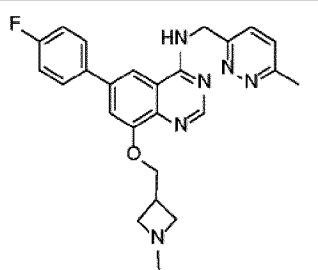
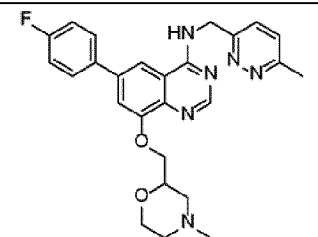
В соответствии с конкретными вариантами осуществления настоящее изобретение относится по меньшей мере к одному соединению из соединений, представленных в

таблице 7 ниже, и их фармацевтически приемлемых солей.

Таблица 7. Перечень предпочтительных соединений формулы (Ia)

Пример №	Структура	Химическое название
Пример 200		(R)-6-(4-Фторфенил)-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-N-(1-(2-(трифторметил) пиридин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин
Пример 201		(R)-4-(2-(1,1-Диоксидотиоморфолино)этил)-8-(4-фторфенил)-3-оксо-N-(1-(2-(трифторметил)пиридин-5-ил)этил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксамид
Пример 202		6-(4-Фторфенил)-8-изопропокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 203		8-(Циклопропилметокси)-6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 204		2-[6-(4-Фторфенил)-4-[(6-метилпиридазин-3-ил)метиламино]хиназолин-8-ил]оксиэтанол
Пример 205		2-[6-(4-Фторфенил)-4-[(6-метилпиридазин-3-ил)метиламино]хиназолин-8-ил]оксид-N, N-диметилацетамид
Пример 206		6-(4-Фторфенил)-8-(2-метоксиэтокси)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин

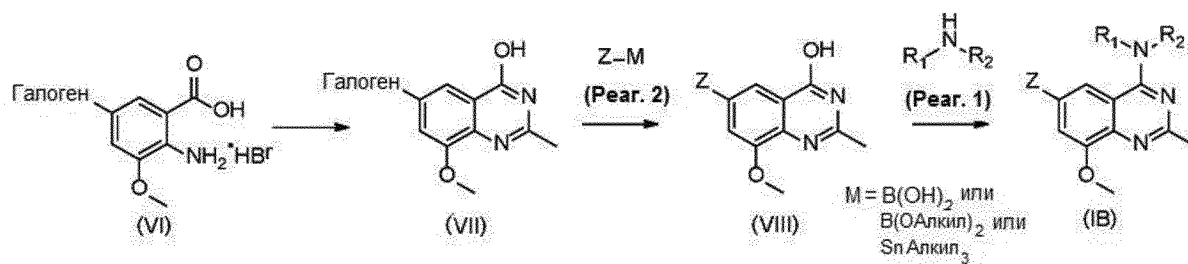
Пример 207		6-(4-Фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-(оксетан-3-илметокси)хиназолин-4-амин
Пример 208		6-(4-Фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-тетрагидропиран-4-илоксихиназолин-4-амин
Пример 209		6-(4-Фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-(2-морфолиноэтокс)хиназолин-4-амин
Пример 210		6-(4-Фторфенил)-8-[(1-метил-4-пиперидил)окси]-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 211		8-[3-(Диметиламино)пропокси]-6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 212		Этил-2-[6-(4-фторфенил)-4-[(6-метилпиридазин-3-ил)метиламино]хиназолин-8-ил]оксиацетат
Пример 213		8-Этокс-6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 214		Натриевая соль 2-[6-(4-фторфенил)-4-[(6-метилпиридазин-3-ил)метиламино]хиназолин-8-ил]оксиуксусной кислоты

Пример 215		8-(Азетидин-3-илметокси)-6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 216		6-(4-Фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-пирролидин-3-илоксихиназолин-4-амин
Пример 217		6-(4-Фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-(морфолин-2-илметокси)хиназолин-4-амин
Пример 218		8-(Азетидин-3-илокси)-6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 219		6-(4-Фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-(4-пиперидилокси)хиназолин-4-амин
Пример 220		6-(4-Фторфенил)-8-[(1-метилазетидин-3-ил)метокси]-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин
Пример 221		6-(4-Фторфенил)-8-[(4-метилморфолин-2-ил)метокси]-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин

Пример 222		6-(4-Фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-(1-метилпирролидин-3-ил)оксихиназолин-4-амин
Пример 310		(R)-2-((6-(4-Фторфенил)-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-8-ил)окси)ацетамид
Пример 311		(R)-2-((6-(4-Фторфенил)-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-8-ил)окси)-1-(пирролидин-1-ил)этан-1-он
Пример 312		(R)-N, N-Диэтил-2-((6-(4-фторфенил)-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-8-ил)окси)ацетамид
Пример 313		6-(4-Фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-[(3S)-пирролидин-3-ил]оксихиназолин-4-амин
Пример 314		6-(4-Фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-[(3R)-пирролидин-3-ил]оксихиназолин-4-амин

Соединения формулы (I), включающие все представленные выше соединения или по меньшей мере одно из представленных выше соединений, обычно могут быть получены в соответствии с методиками, подробно описанными на схемах ниже, используя известные способы.

Схема 1



В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединение (IB) может быть получено в соответствии со схемой 2 из соединений (VI).

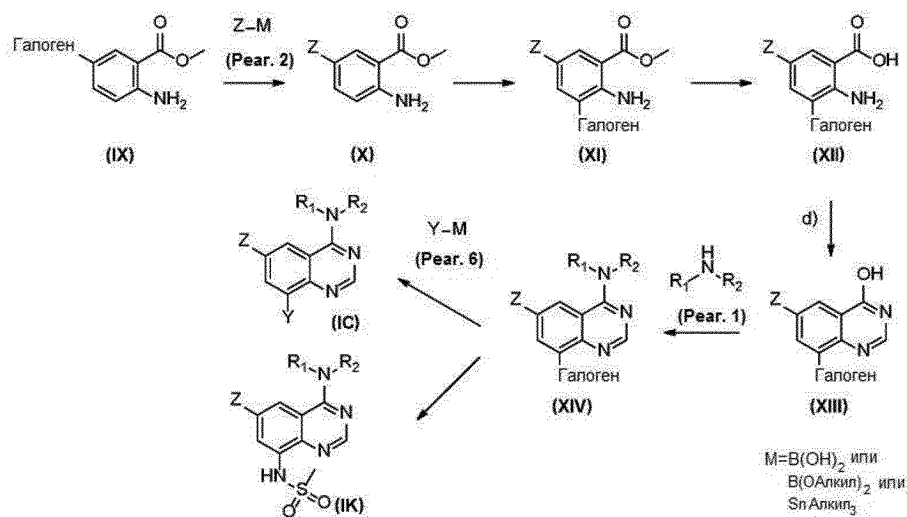
Соединение (VII) может быть получено из соединения (VI) посредством реакции образования хинолинового кольца, опосредуемой подходящими реагентами, такими как триэтилортоацетат или т.п.

Соединение (VIII) может быть получено из соединения (VII) реакцией кросс-сочетания с использованием металлического катализатора, такой как реакция Стилле или реакция Сузуки, или аналогичными реакциями с подходящими металлоорганическими реагентами (реаг.2), например борорганическими соединениями.

Соединения (IB) могут быть получены из соединения (VIII) реакцией деоксиминования, которая опосредуется реагентами связывания, такими как PyBOP, с подходящим амином (реаг. 1).

Некоторые соединения (IB) могут содержать защитные группы гидроксильной группы или аминогруппы, которые затем удаляются в соответствии с хорошо известными методиками.

Схема 3



В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение (IC) может быть получено из соединения (IX) в соответствии со схемой 3.

Соединение (X) может быть получено из соединения (IX) реакцией кросс-сочетания с использованием металлического катализатора, такой как реакция Стилле или реакция Сузуки или аналогично, с подходящими металлоорганическими реагентами (реаг.2), такими как, например, борорганические соединения.

Соединение (XI) может быть получено из соединения (X) галогенированием подходящими реагентами, такими как бром, NBS, NIS, йод, соли йодония или т.п.

Соединение (XII) может быть получено из соединения (XI) гидролизом в основной или кислотной среде.

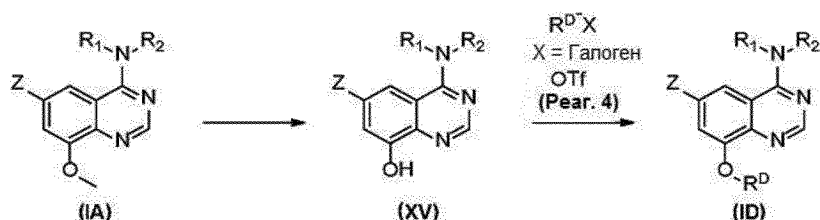
Соединение (XIII) может быть получено из соединения (XII) реакцией образования хиназолинового кольца, которая опосредуется подходящими реагентами, такими как формамид или т.п.

Соединение (XIV) может быть получено из соединения (XIII) реакцией деоксаминирования, которая опосредуется реагентами связывания, такими как RuBOP, в присутствии подходящего амина (реаг. 1).

Соединение (IC) может быть получено из соединения (XIV) реакцией кросс-сочетания с использованием металлического катализатора, такой как реакция Стилле или реакция Сузуки, или аналогичной с подходящими металлоорганическими реагентами (реаг. 6), такими как, например, борорганические соединения. Некоторые соединения (IC) могут содержать защитные группы гидроксильной группы или аминогруппы, которые затем удаляются в соответствии с хорошо известными методиками.

Соединение (IK) может быть получено из соединения (XIV) реакциями аминирования в присутствии подходящего реагента, такого как, например, метансульфонамид. Некоторые соединения (IK) могут содержать защитные группы гидроксильной группы или аминогруппы, которые затем удаляются в соответствии с хорошо известными методиками.

Схема 4



В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения соединения (ID) могут быть получены в соответствии со схемой 4 из соединений (IA).

Соединение (XV) может быть получено из соединения (IA) реакцией деалкилирования, которая опосредуется сильными кислотами Льюиса, такими как BBr₃ или т.п.

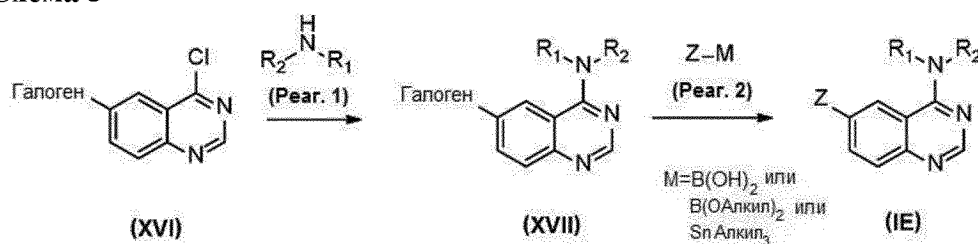
Соединения (ID) были получены из соединений (XV) алкилированием подходящими алкилирующими агентами (реаг. 4), такими как алкилхлориды, -бромиды, -йодиды, -мезилаты, -тозилаты или т.п.

Альтернативно, соединения (ID) могут быть получены из соединений (XV) и подходящего спирта реакцией Митсунобу или аналогичными, опосредуемыми, например, DEAD/PPh₃, DIAD/PPh₃ или CMT.

Некоторые соединения (ID) могут содержать защитные группы гидроксильной или

аминогруппы, которые затем удаляют в соответствии с известными методиками.

Схема 5



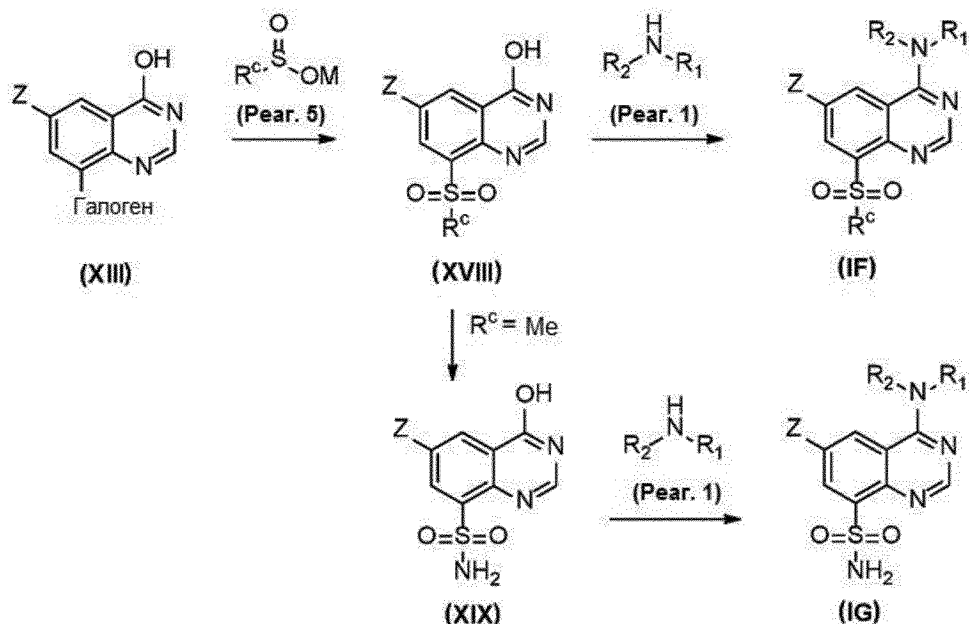
В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение (IE) может быть получено в соответствии со схемой 5 из соединений (XVI).

Соединение (XVII) может быть получено из соединения (XVI) реакцией деоксаминирования, которая опосредуется реагентами связывания, такими как RuBOP или т.п., в присутствии подходящего амина (реаг. 1).

Соединения (IE) получают из соединений (XVII) реакцией кросс-сочетания с использованием металлического катализатора, такой как реакция Стилле, реакция Сузуки, или аналогичными с подходящими металлоорганическими реагентами (Reag. 2), такими как борорганические соединения.

Некоторые соединения (IE) могут содержать защитные группы гидроксильной группы или аминогруппы, которые затем удаляют в соответствии с хорошо известными методиками.

Схема 6



В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения соединения (IF) и (IG) могут быть получены в соответствии со схемой 6 из соединений (XIII).

Соединение (XVIII) может быть получено из соединения (XIII) реакцией сульфирования, катализируемой металлическим катализатором, с подходящим сульфонирующим агентом (реаг. 5), таким как, например, метансульфинат натрия.

Соединение (IF) может быть получено из соединения (XVIII) реакцией

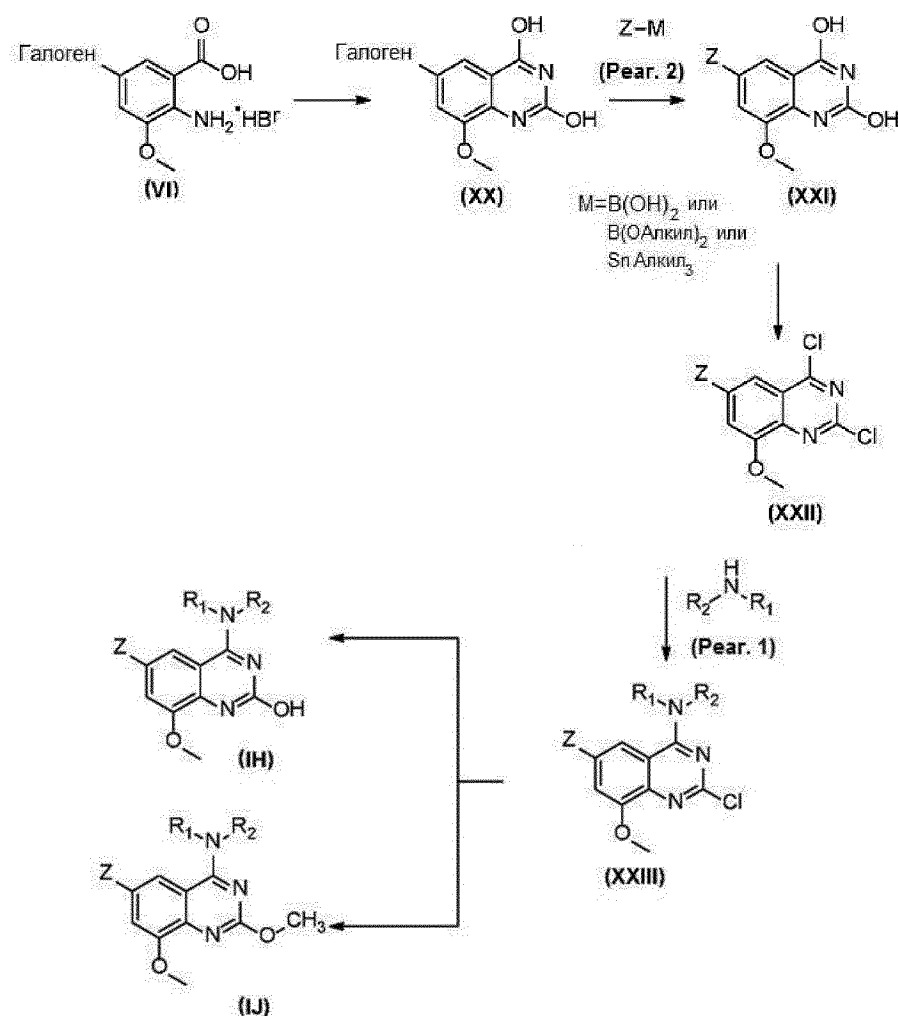
деоксиаминирования, которая опосредуется реагентами связывания, такими как PyBOP , в присутствии подходящего амина (реаг. 1). Некоторые соединения (IF) могут содержать защитные группы гидроксильной группы или аминогруппы, которые затем удаляются в соответствии с хорошо известными методиками.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединение (XIX) может быть получено из соединения (XVIII) аминированием с трибутилборатом и (аминокси)сульфоновой кислотой, как описано в *Tetr. Lett.* **1994**, 39, 7201.

Соединение (IG) может быть получено из соединения (XIX) реакцией деоксиаминирования, которая опосредуется такими реагентами, как PyBOP , в присутствии подходящего амина (реаг. 1).

Некоторые соединения (IG) могут содержать защитные группы гидроксильной группы или аминогруппы, которые затем удаляются в соответствии с хорошо известными методиками.

Схема 7



В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения (IIH) и (IIJ) могут быть получены в соответствии со схемой 7 из соединений (VI).

Соединение (XX) может быть получено из соединения (VI) реакцией образования хиназолинового кольца с использованием подходящих реагентов, таких как мочевины или

т.п.

Соединение (XXI) может быть получено из соединения (XX) реакцией кросс-сочетания, катализируемой металлическим катализатором, такой как реакция Стилле или реакция Сузуки или аналогично, с подходящими металлоорганическими реагентами (реаг. 2), такими как, например, борорганические соединения.

Соединение (XXII) может быть получено из соединения (XXI) хлорированием с использованием подходящих реагентов, таких как оксихлорид фосфора или т.п.

Соединение (XXIII) может быть получено из соединения (XXII) реакцией аминирования в присутствии подходящего амина (реаг. 1).

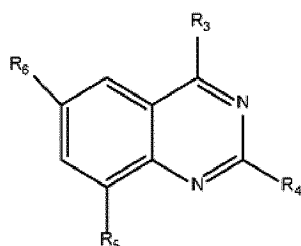
Соединение (II) может быть получено из соединения (XXIII) гидролизом с использованием подходящего реагента, такого как, например, уксусная кислота.

Некоторые соединения (II) могут содержать защитные группы гидроксильной группы или аминогруппы, которые затем удаляются в соответствии с хорошо известными методиками.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединение (II) может быть получено из соединения (XXIII) взаимодействием с алкоксидами, такими как, например, метоксид натрия.

Некоторые соединения (II) могут содержать защитные группы гидроксильной группы или аминогруппы, которые затем удаляются в соответствии с хорошо известными методиками.

В конкретном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (Ib)



(Ib)

где **R₃** представляет собой OH или галоген,

R₄ представляет собой H или OH;

R₅ представляет собой галоген или -OMe;

R₆ представляет собой галоген или Z;

Z принимает значения, определенные выше.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединений формулы (Ib) в качестве промежуточного соединения при получении соединений формулы (I), которая описана выше.

Соединения по настоящему изобретению обладают неожиданно выявленной эффективностью ингибирования P2X₃ рецептора, и указанные соединения могут применяться для лечения респираторного заболевания.

В одном варианте осуществления было неожиданно обнаружено, что типичные соединения формулы (I) по настоящему изобретению эффективно и селективно ингибируют $P2X_3$ рецептор, и указанные соединения могут применяться для лечения респираторного заболевания без неблагоприятного побочного эффекта, такого как потеря вкусовой реакции.

В предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (I) являются селективными $P2X_3$ антагонистами, где селективный $P2X_3$ антагонист обладает по меньшей мере 10 кратной селективностью антагонизма в отношении гомомерного $P2X_3$ рецептора по сравнению с антагонизмом в отношении гетеромерного $P2X_{2/3}$ рецептора.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления селективный $P2X_3$ антагонист обладает по меньшей мере 30-кратной селективностью в отношении гомомерного $P2X_3$ рецептора по сравнению с антагонизмом в отношении гетеромерного $P2X_{2/3}$ рецептора.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления селективный $P2X_3$ антагонист обладает по меньшей мере 50-кратной селективностью в отношении гомомерного $P2X_3$ рецептора по сравнению с антагонизмом в отношении гетеромерного $P2X_{2/3}$ рецептора.

Настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции, включающей только соединение формулы (I) или только его фармацевтически приемлемую соль в смеси с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями либо комбинацию соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или несколькими дополнительными активными ингредиентами в смеси с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) по настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного средства.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения расстройств, механизм развития которых связан с $P2X_3$ рецептором, предпочтительно для лечения респираторных заболеваний.

Предпочтительно, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) для применения в предотвращении и/или лечении респираторных заболеваний, предпочтительно кашля, подострого или хронического кашля, терапевтически резистентного кашля, идиопатического хронического кашля, поствирусного кашля, ятрогенного кашля, астмы, идиопатического легочного фиброза (ИЛС), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и кашля, связанного с респираторными заболеваниями, такими как ХОБЛ, астма и бронхоспазм.

Более предпочтительно, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) для применения в предотвращении и/или лечении хронического кашля и кашля, связанного с респираторными заболеваниями, такими как ХОБЛ, астма и бронхоспазм.

Настоящее изобретение также относится к способу предотвращения и/или лечения расстройств, механизм развития которых связан с $P2X_3$ рецепторами, причем указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

В частности, настоящее изобретение относится к способу предотвращения и/или лечения, где расстройство представляет собой кашель, подострый или хронический кашель, терапевтически резистентный кашель, идиопатический хронический кашель, поствирусный кашель, ятрогенный кашель, астму, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и кашель, связанный с респираторными заболеваниями, такими как ХОБЛ, астма и бронхоспазм, где указанный способ включает введение подходящего количества соединения формулы (I) пациенту, нуждающемуся в этом.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления расстройство представляет собой хронический кашель.

Способы лечения по настоящему изобретению включают введение безопасного и эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом. Термин «безопасное и эффективное количество», когда используется в настоящем описании в отношении соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или других фармацевтически активных ингредиентов, означает количество соединения, достаточное для лечения состояния пациента, но достаточно небольшое для использования без побочных эффектов, и тем не менее оно может быть в рабочем порядке определено специалистом в данной области. Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут вводиться один раз или в соответствии со схемой лечения, где количество доз вводится с различными интервалами в течение заданного периода времени. Обычно суточные дозы могут изменяться в зависимости от конкретного выбранного способа введения.

Настоящее изобретение относится также к фармацевтическим композициям соединений формулы (I) в смеси с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами, например носителями или эксципиентами, описанными в Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.

Введение соединений по настоящему изобретению и их фармацевтических композиций может осуществляться в соответствии с потребностями пациента, например перорально, назально, парентерально (подкожно, внутривенно, внутримышечно, интратерально и инфузией) и ингаляцией.

Предпочтительно, соединения по настоящему изобретению могут вводиться перорально или ингаляцией.

Для введения соединений по настоящему изобретению могут использоваться различные твердые лекарственные формы, включая такие твердые формы как таблетки, желатиновые капсулы, капсуловидные таблетки, гранулы, пастилки и сыпучие порошки.

Соединения по настоящему изобретению могут вводиться сами по себе или комбинироваться с различными фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями (такими как сахароза, маннит, лактоза, крахмалы) и известными эксципиентами, включая суспендирующие агенты, солюбилизаторы, буферные агенты, связующие вещества, дезинтегрирующие вещества консерванты, красители, вкусовые добавки, смазывающие вещества и т.п. Капсулы, таблетки и гели с замедленным высвобождением действующего вещества также являются преимущественными при введении соединений по настоящему изобретению.

Предпочтительно, соединения по настоящему изобретению вводятся в форме таблеток.

Различные жидкие лекарственные формы для перорального введения также могут использоваться для введения соединений по настоящему изобретению, включая водные и неводные растворы, эмульсии, суспензии, сиропы и эликсиры. Такие лекарственные формы также могут содержать подходящие известные инертные разбавители, такие как вода и подходящие известные эксципиенты, такие как консерванты, смазывающие агенты, подстатистители, вкусовые добавки, а также добавки для эмульгирования и/или суспендирования соединения по настоящему изобретению. Соединения по настоящему изобретению могут вводиться инъекцией, например внутривенно, в форме изотонического стерильного раствора.

Для лечения заболеваний дыхательных путей соединения по настоящему изобретению предпочтительно вводятся ингаляцией.

Препараты, которые могут вводиться ингаляцией, включают порошки, вводимые ингаляцией, дозируемые аэрозоли, содержащие пропеллент или препараты для введения ингаляцией, не содержащие пропеллент.

Для введения в форме сухого порошка могут применяться ингаляторы одной или множества доз, известные из предшествующего уровня техники. В этом случае порошком могут заполняться желатиновые, пластиковые или другие капсулы, картриджи, блистерные упаковки или резервуар.

Разбавитель или носитель, химически инертный по отношению к соединению по настоящему изобретению, например лактоза или любая другая добавка для увеличения массовой доли лекарственного средства, попадающего в верхние дыхательные пути, может добавляться к порошкообразным соединениям по настоящему изобретению.

Аэрозоли для ингаляции, содержащие газообразный пропеллент, такой как гидрофторалканы, могут содержать соединения по настоящему изобретению в виде раствора или в диспергированной форме. Препараты, содержащие пропеллент, также могут содержать другие ингредиенты, такие как сорастворители, стабилизаторы и, необязательно, другие эксципиенты.

Препараты для ингаляции, свободные от пропеллента, включающие соединения по настоящему изобретению, могут быть в форме растворов или суспензий в водной, спиртовой или водноспиртовой среде, и они могут доставляться с помощью струйных или

ультразвуковых небулайзеров, известных из предшествующего уровня, или небулайзеров мягкого тумана.

Предпочтительно, соединения по настоящему изобретению вводятся перорально.

Соединения по настоящему изобретению могут вводиться в форме единственного активного ингредиента или в комбинации с другими фармацевтически активными ингредиентами.

Предпочтительно, соединения по настоящему изобретению могут объединяться с терапевтическими лекарственными средствами или активными ингредиентами, применимыми для лечения заболеваний, которые связаны с $P2X_3$ рецептором или опосредуются им.

Дозы соединений по настоящему изобретению зависят от различных факторов, включая, среди прочих, конкретное заболевание, подлежащее лечению, тяжесть симптомов, способ введения и т.п.

Настоящее изобретение также относится к устройству, содержащему фармацевтическую композицию, включающую соединение формулы (I) по настоящему изобретению, в форме ингалятора сухого порошка, содержащего разовую дозу или множество доз, или в форме дозирующего ингалятора.

Различные аспекты настоящего изобретения, описанные в настоящем документе, иллюстрируются представленными далее примерами, которые никоим образом не ограничивают настоящее изобретение.

Примеры экспериментов по тестированию, описанные в настоящем документе, служат для иллюстрации настоящего изобретения, но изобретение не ограничивается приведенными примерами.

ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ И СОЕДИНЕНИЙ

Химические названия были получены с использованием программного обеспечения Dotmatics. В некоторых случаях вместо названий, сгенерированных программным обеспечением Dotmatics, используются общепринятые названия коммерчески доступных реагентов.

Все реагенты, синтез которых не описан в экспериментальной части, являются либо коммерчески доступными, либо известными соединениями или могут быть получены специалистами в данной области техники из известных соединений известными способами.

(R)-1-(2-(Трифторметил)пиримидин-5-ил)этанамин HCl, (R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этан-1-амин HCl получают в соответствии с методикой, описанной в WO2016/091776.

Значения используемых аббревиатур

Et₂O: диэтиловый эфир

Et₃N: триэтиламин

TEA: триэтиламин

DCC: N, N'-дициклогексилкарбодиимид

РyBOP: гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония

ДМФА: диметилформамид

EtOAc: этилацетат

КТ: комнатная температура

ТГФ: тетрагидрофуран

ДХМ: дихлорметан

MeOH: метиловый спирт

EtOH: этиловый спирт

ТФУК: трифторуксусная кислота

ЖХ-МС: жидкостная хроматография/масс-спектрометрия

ЖХВД: жидкостная хроматография высокого давления (ЖХВД)

ЖХСД: жидкостная хроматография среднего давления

СФХ: сверхкритическая флюидная хроматография

drpf: 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

DIEA или DIPEA: N, N-диизопропилэтиламин

MeCN: ацетонитрил

MTBE: трет-бутилметиловый эфир

TBDMSCl: трет-бутил(хлор)диметилсилан

ДМСО: диметилсульфоксид

Вос₂О: ди-трет-бутилдикарбонат

СВЭЖХ: сверхэффективная жидкостная хроматография.

Общее описание экспериментов и методов

Аналитические методы

Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

Метод 1

СВЭЖХ-МС выполняют на аппарате Waters Acquity I-Class с детектором Waters Diode Array, который соединен с одноквадрупольным масс-спектрометром Waters SQD2, с использованием колонки Waters HSS C18 (1,8 мкм, 100 × 2,1 мм); 5% ацетонитрил/вода (с 0,1% муравьиной кислоты в каждом компоненте подвижной фазы) в течение 1,2 минуты с последующим с линейным градиентом 5-100% в течение 3,5 минуты и затем 100% в течение 1,5 минуты (F=0,5 мл/мин.).

Метод 2

СВЭЖХ-МС выполняют на аппарате Waters Acquity I-Class с детектором Waters Diode Array, который соединен с одноквадрупольным масс-спектрометром Waters SQD2, с использованием колонки Waters BEH Shield RP18 (1,7 мкм, 100 × 2,1 мм); 5% ацетонитрил/вода (с 10 mM бикарбоната аммония в каждом компоненте подвижной фазы) в течение 1,2 минуты с последующим линейным градиентом 5-100% в течение 3,5 минуты и затем - 100% в течение 1,5 минуты (F=0,5 мл/мин.).

Метод 3

СВЭЖХ-МС проводят на аппарате Waters DAD+Waters SQD2, соединенном с

одноквадрупольным СВЭЖХ-МС спектрометром, используя колонку Acquity UPLC BEH Shield RP18 (1,7 мкм 100 × 2,1 мм, картридж Plus guard); 5% ацетонитрил/вода (с 10 мМ бикарбоната аммония в каждом компоненте подвижной фазы) в течение 0,4 минуты с последующим линейным градиентом 5-95% в течение 6,4 минуты и затем 95% в течение 1,2 минуты (F=0,4 мл/мин.).

Метод 4

СВЭЖХ-МС выполняют на аппарате Waters DAD+Waters SQD2 с одноквадрупольным СВЭЖХ-МС спектрометром с использованием колонки Acquity СВЭЖХ BEH Shield RP18 (1,7 мкм 100 × 2,1 мм, картридж Plus guard); при заданной температуре колонки 5% ацетонитрила (степень чистоты - для анализа в дальней УФ области) с 0,1% (об./об.) муравьиная кислота/вода (высокой чистоты, полученной с помощью дополнительного блока PureLab Option) с 0,1% муравьиной кислотой в течение 0,4 минуты с последующим линейным градиентом 5-95% в течение 6,4 минуты, затем 95% в течение 1,2 минуты (F=0,4 мл/мин.).

Метод 5

Масс-спектрометр Aquity UPLC-QDa с обращенно-фазовой колонкой C18 (50 × 2,1 мм Acquity CSH, размер частиц 1,7 мкм, 40°C), элюирование с градиентом, А: 95/5 вода/ацетонитрил+0,05% муравьиной кислоты, В: 95/5 ацетонитрил/вода+0,05% муравьиной кислоты.

Градиент:

Время [мин.]	Скорость истечения [мл/мин.]	Подвижная фаза А [%]	Подвижная фаза В [%]
0,0	1	99,0	1,0
1,50	1	0,1	99,9
1,90	1	0,1	99,9
2,00	1	99,0	1,0

МС-детектирование, УФ детектор с фотодиодной матрицей (ДФМ)

МС метод ионизации: электрораспыление (положительный/отрицательный ион).

Метод 6

Масс-спектрометр Aquity UPLC-QDa с обращенно-фазовой колонкой C18 (50 × 2,1 мм Acquity BEH с размером частиц 1,7 мкм, 40°C); элюирование с градиентом, А: 95/5 вода/ацетонитрил+0,05% конц. раствора аммиака, В: 95/5 ацетонитрил/вода+0,05% конц. раствора аммиака.

Градиент:

Время [мин.]	Скорость истечения [мл/мин.]	Подвижная фаза А [%]	Подвижная фаза В [%]
0,0	1	99,0	1,0
1,50	1	0,1	99,9
1,90	1	0,1	99,9
2,00	1	99,0	1,0

МС-детектирование, УФ детектор с фотодиодной матрицей (ДФМ)

МС метод ионизации: электрораспыление (положительный/отрицательный ион).

Метод 7

Dionex UHPLC Ultimate 3000 с диодно-матричным детектором/Thermo Scientific MSQ Pluse в комплекте с колонкой aKinetex® 2,6 мкм XB-C18 (4,6 × 50 мм), 110А; 25°C, элюирование с градиентом, А: 0,1% об./об. раствор муравьиной кислоты в воде, В: 0,1% об./об. раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле.

Градиент:

Время [мин.]	Скорость истечения [мл/мин.]	Подвижная фаза А [%]	Подвижная фаза В [%]
0,0	1,0	95	5
1,0	1,0	95	5
4,75	1,0	20	80
5,25	1,0	20	80
6,0	1,0	95	5
7,0	1,0	95	5

МС-детектирование, УФ детектор с фотодиодной матрицей (ДФМ)

МС метод ионизации: электрораспыление (положительный/отрицательный ион).

ЯМР

Анализ методом спектроскопии ^1H ядерного магнитного резонанса (ЯМР) выполняют с использованием аппарата Bruker или Varian, работающего при 300 или 400 МГц, используя заявленный растворитель примерно при комнатной температуре, если не указано иное. Во всех случаях данные ЯМР согласуются с предполагаемыми структурами. Характеристические химические сдвиги (δ) даны в частях на миллион с использованием общепринятых аббревиатур для обозначения основных пиков: с - синглет; д - дублет; т - триплет; кв - квартет; дд - дублет дублетов; дт - дублет триплетов; м - мультиплет; уш. - уширенный.

Условия препаративной ЖХВД с обращенной фазой (ОФ-ЖХВД)

Очистку препаративной ЖХВД проводят в соответствии с ЖХВД с обращенной фазой, используя систему препаративной ЖХВД Waters Fractionlynx (2525 насос, 2996/2998, детектор ультрафиолетового и видимого диапазона (UV/VIS детектор), 2767 жидкостной манипулятор) или эквивалентной системой ЖХВД, такой как система Gilson Trilution UV directed. Жидкостной манипулятор Waters 2767 выступает в качестве автодозатора и отборника фракций. Для препаративной очистки соединений используют колонки Waters Sunfire OBD Phenomenex Luna Phenyl Hexyl, Waters Xbridge Phenyl (10 мкм, 19 × 150 мм) или Waters CSH Phenyl Hexyl (19 × 150, 5 мкм). Подходящие градиенты определенных концентраций подбирают на основе систем растворителей ацетонитрила и метанола в кислотных или основных условиях. Модификаторами, используемыми в кислотных/основных условиях, являются муравьиная кислота или трифторуксусная кислота (0,1% об./об.) и бикарбонат аммония (10 мМ), соответственно. Очистку контролируют с помощью программного обеспечения Waters Fractionlynx software через мониторинг при 210-400 нм и инициируют пороговое значение сбора при 260 нм и, в случае использования Fractionlynx) при наличии целевого молекулярного иона, который

выявляется в условиях API. Собранные фракции анализируют ЖХМС (системы Waters Acquity с Waters SQD).

Протокол разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ)

Диастереомерное разделение соединений проводят с помощью сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ) с использованием препаративной СФХ системы Waters Thar Prep100 (насос P200 CO₂, насос модификатора 2545, детектор УФ и видимого диапазона 2998, жидкостной манипулятор 2767 с многоуровневым модулем инжекции (Stacked Injection Module). Жидкостной манипулятор Waters 2767 выступает в качестве автодозатора и отборника фракций. Подходящие изократические методы подбирают на основе систем растворителей метанола, этанола или изопропанола в немодифицированных или основных условиях. Используемый стандартный метод СФХ модифицируют - CO₂, 100 мл/мин., противодавление 120 бар, температура колонки 40°C. Модификатором, используемым в основных условиях, является диэтиламин (0,1% об./об.). Модификатором, используемым в кислотных условиях, является муравьиная кислота (0,1% об./об.) или трифторуксусная кислота (0,1% об./об.). СФХ-очистку контролируют с помощью программного обеспечения Waters Fractionlynx через мониторинг при 210-400 нм и обычно иницируют пороговое значение сбора при 260 нм. Собранные фракции анализируют с помощью СФХ (системы Waters/Thar SFC с Waters SQD). Фракции, которые содержат целевой продукт, концентрируют вакуумным центрифугированием.

Условия анализа сверхкритической флюидной хроматографией-масс-спектрометрией Метод 8

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD и колонки Lux Cellulose-3; 15% метиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 9

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD и колонки Lux Cellulose-3, 20% метиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина); изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 10

Waters/Thar SFC с Waters SQD с колоной Lux Cellulose-4, 55% этиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина); изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 11

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD с колонкой Lux Cellulose-4; 20% изопропиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 12

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD с колонкой Lux Cellulose-4; 30% изопропиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 13

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD, используя колонку Lux Cellulose-4; 50% изопропиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 14

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar с Waters SQD, используя колонку Lux Cellulose-4; 25% метиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 15

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD, используя колонку YMC Amylose-C; 15% этиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 16

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD, используя колонку YMC Amylose-C, 25% изопропиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 17

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD, используя колонку YMC Amylose-C; 35% изопропиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 18

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD, используя колонку YMC Amylose-C; 55% изопропиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 19

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD, используя колонку YMC Amylose-C; 15% метиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 20

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD, используя колонку YMC Amylose-C; 20% метиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 21

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD, используя колонку YMC Cellulose-C; 15% изопропиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 22

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD, используя колонку YMC Cellulose-C; 15% метиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 23

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD, используя колонку YMC Cellulose-C; 25% метиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 24

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD, используя колонку YMC Cellulose-SC; 55% изопропиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 25

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD, используя колонку Lux Cellulose-3; 10% метиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 26

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD, используя колонку Lux Cellulose-3; 25% метиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина); изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 27

СФХ-МС 2 проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD, используя колонку Lux Cellulose-3; 30% метиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 28

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD, используя колонку Lux Cellulose-4; 40% изопропиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 29

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD, используя колонку Lux Cellulose-4; 40% метиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 30

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD, используя колонку Lux Cellulose-4; 50% метиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 31

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD, используя колонку Lux Cellulose-4; 55% изопропиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 32

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD, используя колонку Lux Cellulose-4; 55% метиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 33

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD, используя колонку YMC Amylose-C; 20% этиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 34

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD, используя колонку YMC Amylose-C; 30% изопропиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 35

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD, используя колонку YMC Amylose-C; 30% метиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 36

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD, используя колонку YMC Amylose-C; 40% метиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 37

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD, используя колонку YMC Amylose-C; 55% метиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 38

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD, используя колонку YMC Cellulose-C; 20% метиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 39

СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD, используя колонку YMC Cellulose-SC; 35% изопропиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

Метод 40

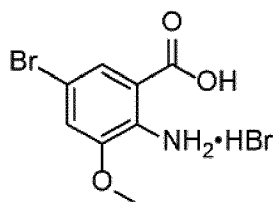
СФХ-МС проводят на системах Waters/Thar SFC с Waters SQD, используя колонку YMC Cellulose-SC; 45% изопропиловый спирт/CO₂ (с 0,1% диэтиламина), изократическое хроматографирование при 5 мл/мин., противодавлении 120 бар, температуре колонки 40°C.

ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ И СОЕДИНЕНИЙ

Пример 1

6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин

Получение промежуточного соединения 1 - гидробромида 2-амино-5-бром-3-метоксибензойной кислоты

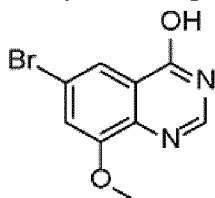


Раствор брома (6,0 г, 1,9 мл, 37,70 ммоль) в хлороформе (15 мл) по каплям в течение часа добавляют к суспензии 2-амино-3-метоксибензойной кислоты (6,0 г, 35,90 ммоль) в хлороформе (180 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение

дополнительных пяти часов и дают возможность смеси медленно нагреться до комнатной температуры. Растворитель удаляют в вакууме и растирают остаток с диэтиловым эфиром. Реакционную смесь фильтруют с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бежевого цвета (11,3 г, 96%).

ЖХМС (метод 4): $[MН^+]=247$ при 4,07 мин.

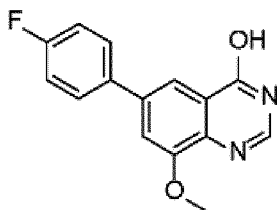
Получение промежуточного соединения 2-бром-8-метоксихиназолин-4-ола



Раствор гидробромида 2-амино-5-бром-3-метоксибензойной кислоты (промежуточное соединение 1) (10,0 г, 30,60 ммоль) в формамиде (40 мл) нагревают до 165°C и выдерживают при указанной температуре в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляют водой (100 мл), выливают в ледяную воду (400 мл) и фильтруют. Твердый продукт промывают водой (200 мл) и диэтиловым эфиром (200 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (5,9 г, 76%).

ЖХМС (метод 4): $[MН^+]=255$ при 3,07 мин.

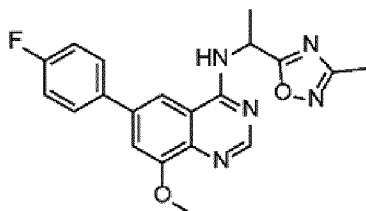
Получение промежуточного соединения 3-бром-8-метоксихиназолин-4-ола



Газообразный азот барботируют в течение 5 минут через смесь 6-бром-8-метоксихиназолин-4-ола (промежуточное соединение 2) (1,18 г, 4,63 ммоль), 4-фторфенилбороновой кислоты (710 мг, 5,09 ммоль) и карбоната цезия (5,73 г, 17,58 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (7,5 мл), затем добавляют комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (190 мг, 0,23 ммоль), реакционную смесь нагревают до 110°C и выдерживают при указанной температуре в течение 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляют водой (20 мл), фильтруют, полученный твердый продукт промывают 10% метанолом в диэтиловом эфире, затем диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 80%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

ЖХМС (метод 5): $[MН^+]=271,1$ при 0,81 мин.

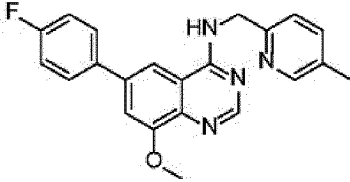
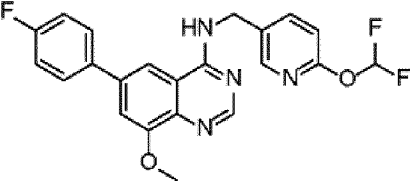
6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин

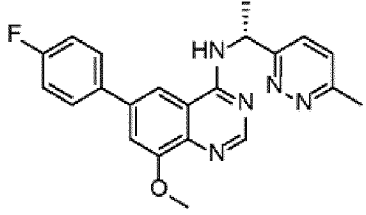
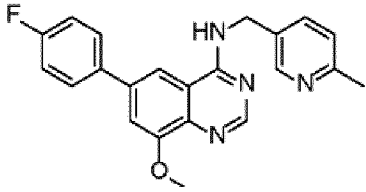
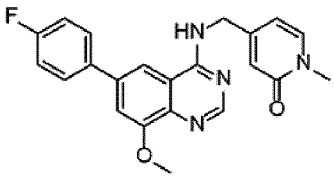
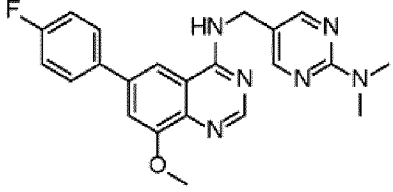


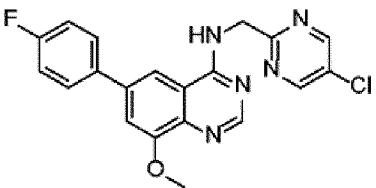
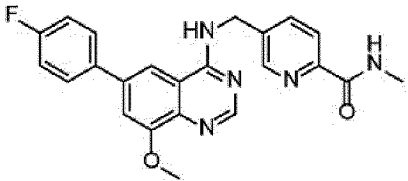
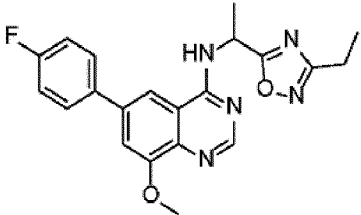
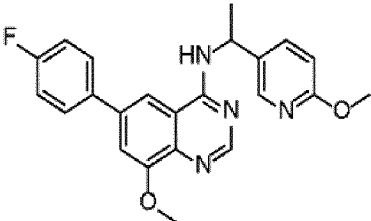
К раствору 6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ола (промежуточное соединение 3) (100 мг, 0,37 ммоль) в N, N-диметилформамиде (2 мл) последовательно добавляют гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония (212 мг, 0,41 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,32 мл, 1,85 ммоль). Полученную смесь нагревают до 40°C и перемешивают в течение 20 минут, затем к смеси добавляют 1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этан-1-амин (67 мг, 0,41 ммоль) и выдерживают смесь при температуре 40°C в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляют этилацетатом (50 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (2 × 20 мл), пропускают через гидрофобный фриттовый фильтр и удаляют растворитель в вакууме. Остаток очищают препаративной ЖХВД с получением указанного в заголовке соединения (43 мг, 31%) в виде твердого белого вещества.

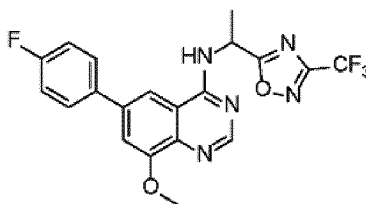
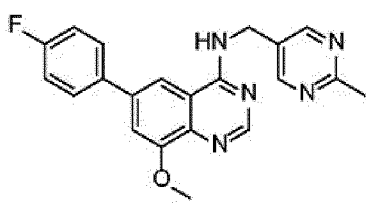
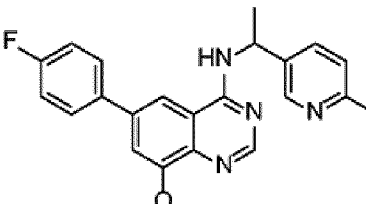
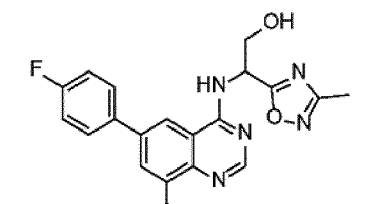
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,85 (д, J=6,8 Гц, 1 H), 8,49 (с, 1 H), 8,24 (с, 1 H), 7,99 (дд, J=5,6, 8,6 Гц, 2 H), 7,61 (с, 1 H), 7,44 (дд, J=8,8, 8,8 Гц, 2 H), 5,88-5,82 (м, 1 H), 4,08 (с, 3 H), 2,37 (с, 3 H), 1,78 (д, J=7,1 Гц, 3 H). ЖХМС (метод 4): [МН⁺]=375 при 3,29 мин.

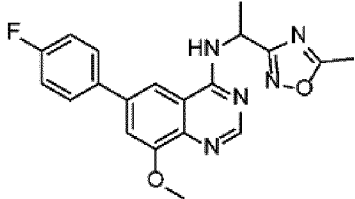
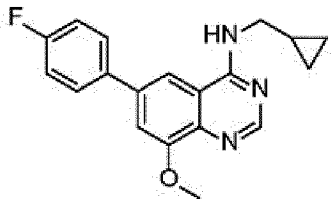
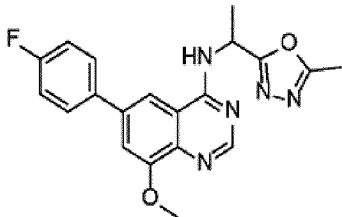
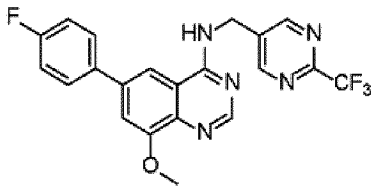
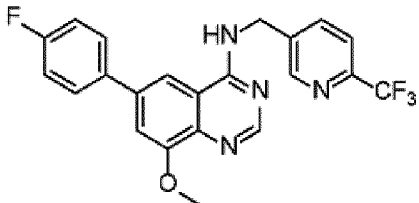
Соединения, представленные в таблице ниже, синтезируют в соответствии с методикой, описанной для получения 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин.

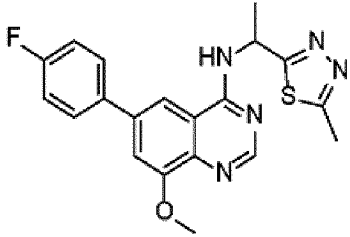
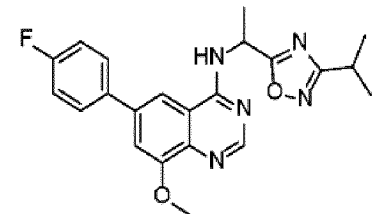
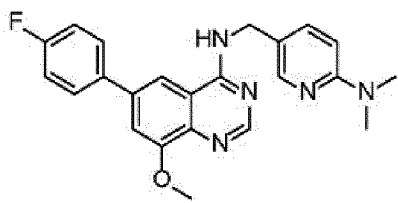
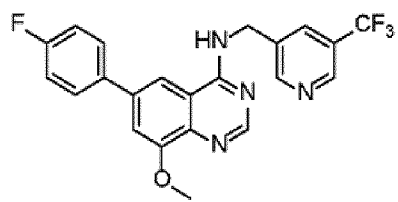
Пример №	Химическое название, структура	Аналитические данные: ¹ H ЯМР ЖХ-МС
Пример 2	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((5-метилпиридин-2-ил)метил)хиназолин-4-амин 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,94 (дд, J=5,9, 5,9 Гц, 1 H), 8,40 (с, 1 H), 8,37 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 8,20 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,97-7,92 (м, 2 H), 7,56-7,53 (м, 2 H), 7,39 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 2 H), 7,26 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 4,85 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 4,02 (с, 3 H), 2,28 (с, 3 H). ЖХМС (метод 4): [МН ⁺]=375 при 3,10 мин.
Пример 3	N-((6-(Дифторметокси)пиридин-3-ил)метил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,90 (дд, J=5,4, 5,4 Гц, 1 H), 8,47 (с, 1 H), 8,33 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,11 (д, J=1,6 Гц, 1 H), 7,97-7,90 (м, 3 H), 7,69 (т, J=73,0 Гц, 1 H), 7,53 (д, J=1,7 Гц, 1 H), 7,38 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 2 H), 7,07 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 4,80 (д, J=5,6 Гц, 2 H), 4,02 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): [МН ⁺]=427 при 4,72 мин.

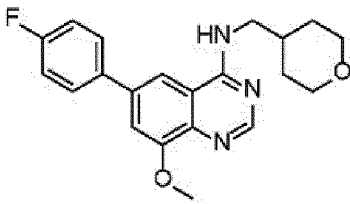
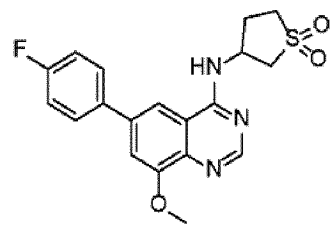
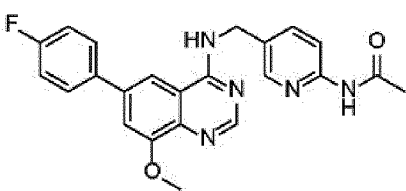
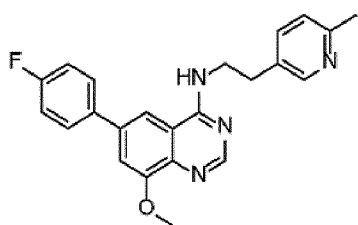
Пример 4	(R)-6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,18-9,18 (м, 1 H), 8,47 (с, 1 H), 8,36 (д, J=1,4 Гц, 1 H), 8,00-7,95 (м, 2 H), 7,65 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,53 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 7,42 (дд, J=8,8, 8,8 Гц, 2 H), 5,88-5,79 (м, 1 H), 4,06 (с, 3 H), 2,60 (с, 3 H), 1,74 (д, J=7,2 Гц, 3 H). ЖХМС (метод 3): [МН⁺]=390 при 4,13 мин.
Пример 5	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,85 (дд, J=5,7, 5,7 Гц, 1 H), 8,50 (д, J=1,9 Гц, 1 H), 8,45 (с, 1 H), 8,12 (д, J=1,6 Гц, 1 H), 7,92 (ддд, J=3,1, 5,4, 12,1 Гц, 2 H), 7,68 (дд, J=2,3, 8,0 Гц, 1 H), 7,52 (д, J=1,6 Гц, 1 H), 7,38 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 2 H), 7,21 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 4,77 (д, J=5,5 Гц, 2 H), 2,44 (с, 3 H). ЖХМС (метод 4): [МН⁺]=375 при 2,40 мин.
Пример 6	4-(((6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)метил)-1-метилпиридин-2(1H)-он 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,03-8,96 (м, 1 H), 8,46 (с, 1 H), 8,18-8,14 (м, 1 H), 7,95 (ддд, J=3,2, 5,3, 12,1 Гц, 2 H), 7,63 (д, J=6,9 Гц, 1 H), 7,58 (д, J=1,4 Гц, 1 H), 7,40 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 2 H), 6,27 (с, 1 H), 6,23 (дд, J=1,9, 7,0 Гц, 1 H), 4,64 (д, J=5,6 Гц, 2 H), 4,04 (с, 3 H), 3,38 (с, 3 H). ЖХМС (метод 4): [МН⁺]=391 при 2,97 мин.
Пример 7	N-((2-(Диметиламино)пиримидин-5-ил)метил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,71 (дд, J=5,1, 5,1 Гц, 1 H), 8,42 (с, 1 H), 8,36 (с, 2 H), 7,99 (д, J=1,6 Гц, 1 H), 7,83 (ддд, J=3,2, 5,3, 12,1 Гц, 2 H), 7,44 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,29 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 2 H), 4,51 (д, J=5,4 Гц, 2 H), 3,94 (с, 3 H), 3,02 (с, 6 H). ЖХМС (метод 4): [МН⁺]=405 при 3,24 мин.

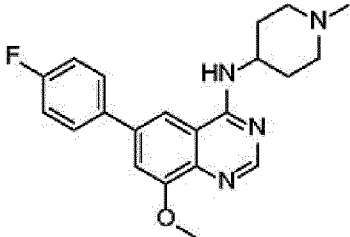
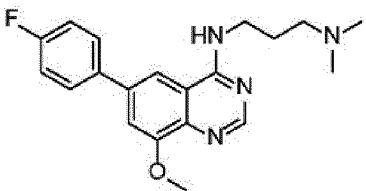
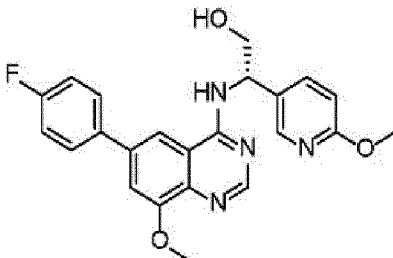
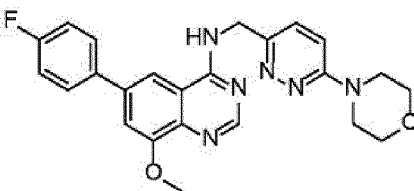
Пример 8	N-((5-Хлорпиримидин-2-ил)метил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,14-9,06 (м, 1 Н), 8,89 (с, 2 Н), 8,35 (с, 1 Н), 8,21 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,97-7,93 (м, 2 Н), 7,56 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,40 (дд, $J=8,8$, 8,8 Гц, 2 Н), 4,98 (д, $J=5,9$ Гц, 2 Н), 4,03 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}^+]=396$ при 3,30 мин.
Пример 9	5-(((6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)метил)-N-метилпиколинамид 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,18-9,11 (м, 1 Н), 8,74-8,69 (м, 2 Н), 8,49 (с, 1 Н), 8,17-8,15 (м, 2 Н), 8,01-7,91 (м, 4 Н), 7,58 (д, $J=1,3$ Гц, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,8$, 8,8 Гц, 2 Н), 4,92 (д, $J=5,5$ Гц, 2 Н), 4,04 (с, 3 Н), 2,82 (д, $J=4,9$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}^+]=418$ при 3,19 мин.
Пример 10	N-(1-(3-Этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,85 (д, $J=6,8$ Гц, 1 Н), 8,46 (с, 1 Н), 8,21 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,95 (ддд, $J=3,2$, 5,3, 12,1 Гц, 2 Н), 7,58 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,40 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 5,86-5,81 (м, 1 Н), 4,04 (с, 3 Н), 2,71 (кв, $J=7,6$ Гц, 2 Н), 1,74 (д, $J=7,2$ Гц, 3 Н), 1,22 (дд, $J=7,5$, 7,5 Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}^+]=394$ при 3,49 мин.
Пример 11	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,45 (д, $J=7,7$ Гц, 1 Н), 8,42 (с, 1 Н), 8,26 (д, $J=2,5$ Гц, 1 Н), 8,20 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,93 (ддд, $J=3,2$, 5,5, 12,1 Гц, 2 Н), 7,80 (дд, $J=2,5$, 8,7 Гц, 1 Н), 7,51 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 6,80 (д, $J=8,9$ Гц, 1 Н), 5,63-5,58 (м, 1 Н), 4,01 (с, 3 Н), 3,82 (с, 3 Н), 1,63 (д, $J=7,0$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}^+]=405$ при 3,55 мин.

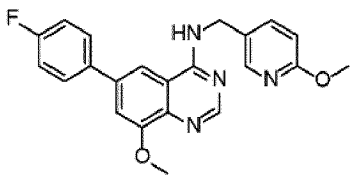
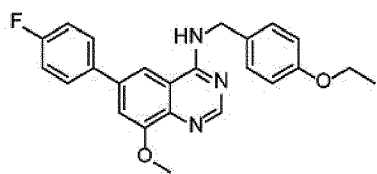
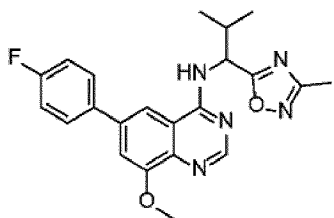
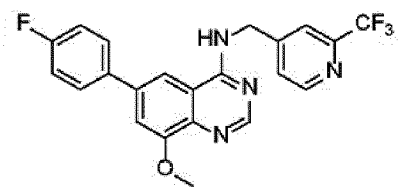
Пример 12	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,91 (д, $J=6,8$ Гц, 1 H), 8,44 (с, 1 H), 8,17 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H), 7,97-7,92 (м, 2 H), 7,58 (д, $J=1,5$ Гц, 1 H), 7,40 (дд, $J=8,8$, 8,8 Гц, 2 H), 5,94-5,89 (м, 1 H), 4,04 (с, 3 H), 1,81 (д, $J=7,2$ Гц, 3 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}^+]=434$ при 3,90 мин.
Пример 13	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((2-метилпиримидин-5-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,97 (дд, $J=5,8$, 5,8 Гц, 1 H), 8,59 (с, 2 H), 8,34 (с, 1 H), 8,21 (д, $J=1,5$ Гц, 1 H), 7,98-7,93 (м, 2 H), 7,54 (д, $J=1,3$ Гц, 1 H), 7,39 (дд, $J=8,8$, 8,8 Гц, 2 H), 4,93 (д, $J=5,6$ Гц, 2 H), 4,03 (с, 3 H), 2,25 (с, 3 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}^+]=376$ при 3,08 мин.
Пример 14	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(6-метилпиридин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,61-8,54 (м, 2 H), 8,42 (с, 1 H), 8,24 (д, $J=1,5$ Гц, 1 H), 7,97-7,92 (м, 2 H), 7,74 (дд, $J=2,3$, 8,1 Гц, 1 H), 7,53 (д, $J=1,5$ Гц, 1 H), 7,40 (дд, $J=8,8$, 8,8 Гц, 2 H), 7,21 (д, $J=8,0$ Гц, 1 H), 5,66-5,57 (м, 1 H), 4,02 (с, 3 H), 2,43 (с, 3 H), 1,64 (д, $J=7,0$ Гц, 3 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}^+]=389$ при 2,65 мин.
Пример 15	2-((6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этан-1-ол 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,92-8,92 (м, 1 H), 8,50 (с, 1 H), 8,28 (д, $J=1,4$ Гц, 1 H), 7,99-7,94 (м, 2 H), 7,61 (д, $J=1,1$ Гц, 1 H), 7,41 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 H), 5,80 (кв, $J=6,7$ Гц, 1 H), 5,41 (с, 1 H), 4,05 (с, 6 H), 2,34 (с, 3 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}^+]=396$ при 2,96 мин.

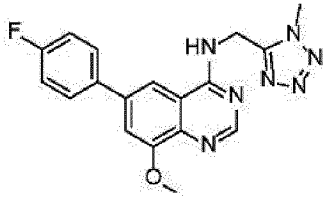
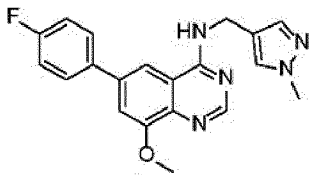
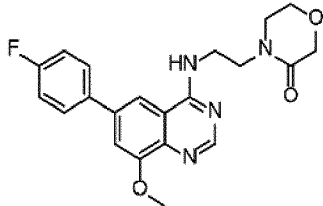
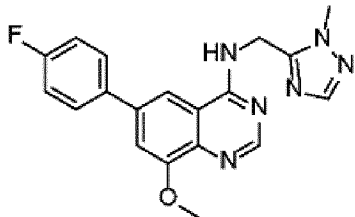
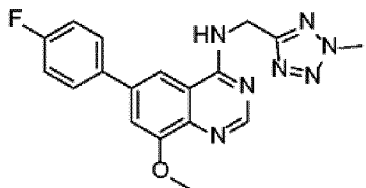
Пример 16	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,65 (д, $J=7,7$ Гц, 1 H), 8,45 (с, 1 H), 8,23 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H), 7,97-7,93 (м, 2 H), 7,55 (д, $J=1,5$ Гц, 1 H), 7,39 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 H), 5,79-5,74 (м, 1 H), 4,03 (с, 3 H), 1,68 (д, $J=7,2$ Гц, 3 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}^+]=380$ при 3,32 мин.
Пример 17	N-(Циклопропилметил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,43 (с, 2 H), 8,11 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H), 7,95-7,90 (м, 2 H), 7,50 (д, $J=1,5$ Гц, 1 H), 7,39 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 H), 4,01 (с, 3 H), 3,44 (дд, $J=6,1$, 6,1 Гц, 2 H), 1,27-1,18 (м, 1 H), 0,53-0,47 (м, 2 H), 0,34-0,29 (м, 2 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}^+]=324$ при 3,57 мин.
Пример 18	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,33-9,33 (м, 1 H), 8,61 (с, 1 H), 8,24 (с, 1 H), 7,95 (ддд, $J=3,2$, 5,3, 12,1 Гц, 2 H), 7,69 (с, 1 H), 7,41 (дд, $J=8,8$, 8,8 Гц, 2 H), 5,99-5,91 (м, 1 H), 4,09 (с, 3 H), 1,75 (д, $J=7,0$ Гц, 3 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}^+]=380$ при 3,08 мин.
Пример 19	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,12 (с, 2 H), 8,96 (дд, $J=5,6$, 5,6 Гц, 1 H), 8,47 (с, 1 H), 8,10 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H), 7,92 (ддд, $J=3,2$, 5,3, 12,1 Гц, 2 H), 7,54 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H), 7,39 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 H), 4,91 (д, $J=5,4$ Гц, 2 H), 4,03 (с, 3 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}^+]=430$ при 4,71 мин.
Пример 20	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,97 (дд, $J=5,8$, 5,8 Гц, 1 H), 8,84 (д, $J=1,5$ Гц, 1 H), 8,45 (с, 1 H), 8,13 (д, $J=1,8$ Гц, 1 H), 8,06 (дд, $J=1,5$, 8,0 Гц, 1 H), 7,95-7,87 (м, 3 H), 7,54 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H), 7,39 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 H), 4,92 (д, $J=5,5$ Гц, 2 H), 4,03 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}^+]=429$ при 4,62 мин.

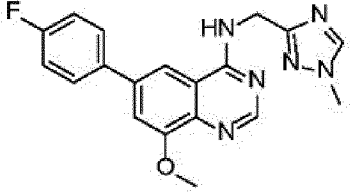
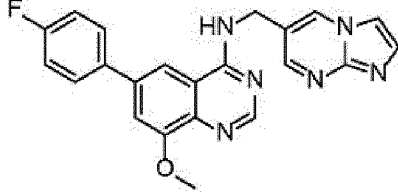
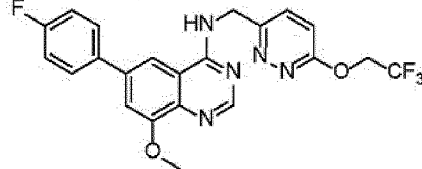
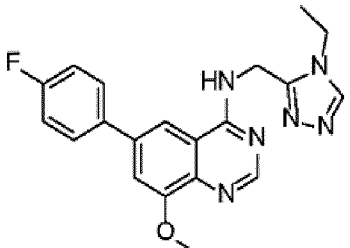
Пример 21	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,81 (д, $J=7,7$ Гц, 1 Н), 8,50 (с, 1 Н), 8,20 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,94 (ддд, $J=3,2, 5,4, 12,1$ Гц, 2 Н), 7,56 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,9, 8,9$ Гц, 2 Н), 5,99-5,95 (м, 1 Н), 4,03 (с, 3 Н), 2,66 (с, 3 Н), 1,81 (д, $J=7,2$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=396$ при 3,13 мин.
Пример 22	6-(4-Фторфенил)-N-(1-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-8-метоксихиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,81 (д, $J=7,3$ Гц, 1 Н), 8,45 (с, 1 Н), 8,20 (д, $J=1,8$ Гц, 1 Н), 7,97-7,93 (м, 2 Н), 7,57 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,40 (дд, $J=8,8, 8,8$ Гц, 2 Н), 5,86-5,81 (м, 1 Н), 4,04 (с, 3 Н), 3,09-3,01 (м, 1 Н), 1,74 (д, $J=7,2$ Гц, 3 Н), 1,25 (дд, $J=1,4, 6,9$ Гц, 6 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=408$ при 3,67 мин.
Пример 23	N-((6-(Диметиламино)пиридин-3-ил)метил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,70 (дд, $J=5,6, 5,6$ Гц, 1 Н), 8,46 (с, 1 Н), 8,16 (д, $J=2,0$ Гц, 1 Н), 8,10 (д, $J=1,8$ Гц, 1 Н), 7,94-7,89 (м, 2 Н), 7,57 (дд, $J=2,4, 8,7$ Гц, 1 Н), 7,50 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,37 (дд, $J=8,9, 8,9$ Гц, 2 Н), 6,62 (д, $J=8,4$ Гц, 1 Н), 4,64 (д, $J=5,5$ Гц, 2 Н), 4,01 (с, 3 Н), 2,99 (с, 6 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=404$ при 2,41 мин.
Пример 24	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-[[5-(трифторметил)-3-пиридил]метил]хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,94 (дд, $J=2,2, 2,2$ Гц, 2 Н), 8,89 (д, $J=1,1$ Гц, 1 Н), 8,46 (с, 1 Н), 8,21 (дд, $J=2,2, 2,2$ Гц, 1 Н), 8,11 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,95-7,90 (м, 2 Н), 7,54 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,9, 8,9$ Гц, 2 Н), 4,92 (д, $J=5,6$ Гц, 2 Н), 4,02 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=429$ при 3,55 мин.

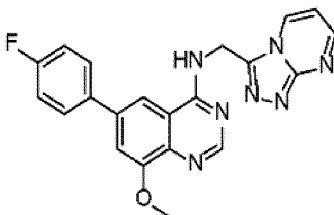
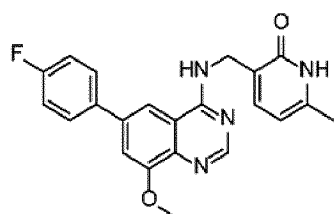
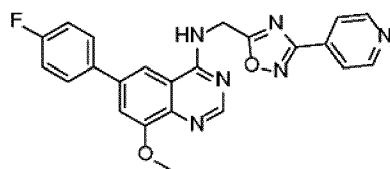
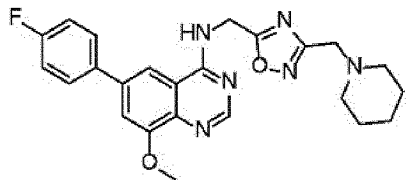
Пример 25	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,46 (с, 2 Н), 8,12 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,94-7,90 (м, 2 Н), 7,52 (д, $J=1,4$ Гц, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 4,02 (с, 3 Н), 3,87 (дд, $J=2,5$, 11,4 Гц, 2 Н), 3,48 (дд, $J=6,3$, 6,3 Гц, 2 Н), 3,28 (дт, $J=2,0$, 11,8 Гц, 2 Н), 2,05-1,96 (м, 1 Н), 1,67 (дд, $J=1,8$, 12,7 Гц, 2 Н), 1,34-1,22 (м, 2 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}^+]=368$ при 4,04 мин.
Пример 26	3-((6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)тетрагидротиофен-1,1-диоксид 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,53 (с, 1 Н), 8,38 (д, $J=6,5$ Гц, 1 Н), 8,09 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,94-7,89 (м, 2 Н), 7,54 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,40 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 5,10 (дд, $J=6,7$, 15,6 Гц, 1 Н), 4,03 (с, 3 Н), 3,69 (дд, $J=8,2$, 13,4 Гц, 1 Н), 3,50-3,38 (м, 1 Н), 3,31-3,23 (м, 1 Н), 3,15 (дд, $J=8,1$, 13,2 Гц, 1 Н), 2,65-2,55 (м, 1 Н), 2,41-2,30 (м, 1 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}^+]=388$ при 3,77 мин.
Пример 27	N-(5-(((6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)ацетамид 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,47 (с, 1 Н), 8,82 (дд, $J=5,7$, 5,7 Гц, 1 Н), 8,46 (с, 1 Н), 8,35 (д, $J=1,9$ Гц, 1 Н), 8,12 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 8,04 (д, $J=8,5$ Гц, 1 Н), 7,94-7,90 (м, 2 Н), 7,80 (дд, $J=2,3$, 8,6 Гц, 1 Н), 7,52 (д, $J=1,4$ Гц, 1 Н), 7,38 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 4,76 (д, $J=5,5$ Гц, 2 Н), 4,02 (с, 3 Н), 2,08 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}^+]=418$ при 3,76 мин.
Пример 28	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(2-(6-метилпиридин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,47 (с, 1 Н), 8,43 (дд, $J=5,5$, 5,5 Гц, 1 Н), 8,34 (д, $J=1,9$ Гц, 1 Н), 8,04 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,92-7,88 (м, 2 Н), 7,57 (дд, $J=2,3$, 7,8 Гц, 1 Н), 7,51 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 7,18 (д, $J=7,8$ Гц, 1 Н), 4,02 (с, 3 Н), 3,82-3,75 (м, 2 Н), 2,97 (дд, $J=7,1$, 7,1 Гц, 2 Н), 2,42 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}^+]=389$ при 2,40 мин.

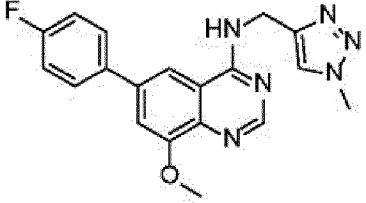
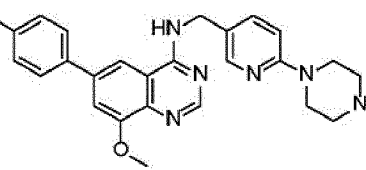
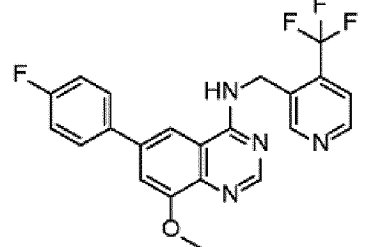
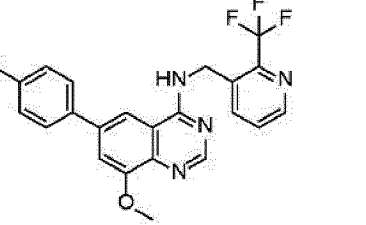
Пример 29	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,43 (с, 1 Н), 8,12 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,98-7,90 (м, 3 Н), 7,49 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,38 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 4,22-4,13 (м, 1 Н), 4,01 (с, 3 Н), 2,85 (дд, $J=2,8$, 8,8 Гц, 2 Н), 2,21 (с, 3 Н), 2,03-1,89 (м, 4 Н), 1,74-1,62 (м, 2 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=367$ при 2,20 мин.
Пример 30	N^1-(6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)-N^3, N^3-диметилпропан-1,3-диамин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,43 (с, 1 Н), 8,37 (дд, $J=5,4$, 5,4 Гц, 1 Н), 8,03 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,93-7,89 (м, 2 Н), 7,49 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 4,01 (с, 3 Н), 3,57 (дд, $J=6,6$, 13,1 Гц, 2 Н), 2,33 (дд, $J=7,0$, 7,0 Гц, 2 Н), 2,17 (с, 6 Н), 1,85-1,76 (м, 2 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=355$ при 2,19 мин.
Пример 31	(S)-2-((6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этан-1-ол 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,50 (д, $J=7,5$ Гц, 1 Н), 8,43 (с, 1 Н), 8,25 (дд, $J=1,9$, 9,0 Гц, 2 Н), 7,97-7,93 (м, 2 Н), 7,81 (дд, $J=2,5$, 8,7 Гц, 1 Н), 7,53 (д, $J=1,4$ Гц, 1 Н), 7,41 (дд, $J=8,8$, 8,8 Гц, 2 Н), 6,80 (д, $J=8,5$ Гц, 1 Н), 5,57-5,49 (м, 1 Н), 5,11 (дд, $J=5,5$, 5,5 Гц, 1 Н), 4,02 (с, 3 Н), 3,93-3,87 (м, 1 Н), 3,82 (с, 3 Н), 3,81-3,75 (м, 1 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=421$ при 4,15 мин.
Пример 32	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((6-морфолинопиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,95-8,94 (м, 1 Н), 8,38 (с, 1 Н), 8,10-8,06 (м, 2 Н), 7,88-7,83 (м, 2 Н), 7,47 (д, $J=1,4$ Гц, 1 Н), 7,37 (д, $J=9,4$ Гц, 1 Н), 7,30 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 7,17 (д, $J=9,4$ Гц, 1 Н), 4,85 (д, $J=5,6$ Гц, 2 Н), 3,95 (с, 3 Н), 3,66-3,63 (м, 4 Н), 3,45-3,42 (м, 4 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=447$ при 4,05 мин.

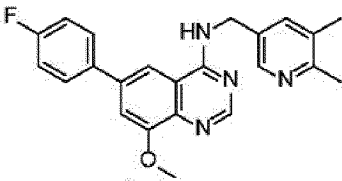
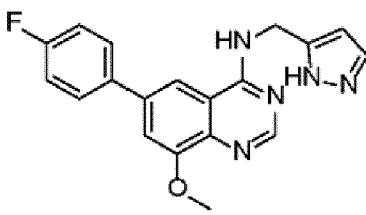
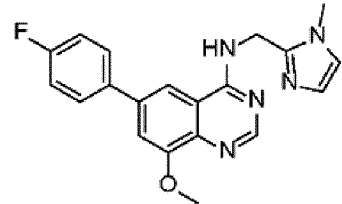
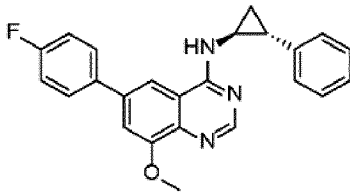
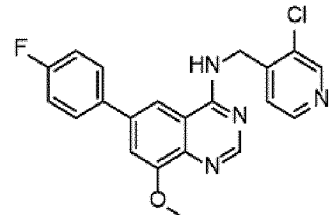
Пример 33	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,83 (дд, $J=5,4$, 5,4 Гц, 1 Н), 8,50 (с, 1 Н), 8,27 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 8,14 (с, 1 Н), 7,95 (дд, $J=5,3$, 8,6 Гц, 2 Н), 7,79 (дд, $J=2,1$, 8,5 Гц, 1 Н), 7,55 (с, 1 Н), 7,41 (дд, $J=8,8$, 8,8 Гц, 2 Н), 6,84 (д, $J=8,6$ Гц, 1 Н), 4,77 (д, $J=5,6$ Гц, 2 Н), 4,06 (с, 3 Н), 3,87 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=398$ при 3,38 мин.
Пример 34	N-(4-Этоксibenзил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,80 (дд, $J=5,9$, 5,9 Гц, 1 Н), 8,44 (с, 1 Н), 8,22 (с, 1 Н), 8,14 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,92 (ддд, $J=3,2$, 5,4, 12,1 Гц, 2 Н), 7,52 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,37 (дд, $J=8,8$, 8,8 Гц, 2 Н), 7,31 (д, $J=8,8$ Гц, 2 Н), 6,88 (д, $J=8,7$ Гц, 2 Н), 4,74 (д, $J=5,6$ Гц, 2 Н), 4,02-3,98 (м, 6 Н), 1,31 (дд, $J=7,0$, 7,0 Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=404$ при 5,1 мин.
Пример 35	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(2-метил-1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,68 (д, $J=7,9$ Гц, 1 Н), 8,44 (с, 1 Н), 8,31 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,99-7,94 (м, 2 Н), 7,56 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,41 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 5,53 (дд, $J=8,5$, 8,5 Гц, 1 Н), 4,02 (с, 3 Н), 2,34 (с, 3 Н), 1,13 (д, $J=6,7$ Гц, 3 Н), 0,95 (д, $J=6,8$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=408$ при 4,74 мин.
Пример 36	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-[[2-(трифторметил)-4-пиридил]метил]хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,00 (дд, $J=5,8$, 5,8 Гц, 1 Н), 8,70 (д, $J=5,0$ Гц, 1 Н), 8,42 (с, 1 Н), 8,16 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,97-7,90 (м, 3 Н), 7,69 (д, $J=5,0$ Гц, 1 Н), 7,56 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,40 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 4,94 (д, $J=5,8$ Гц, 2 Н), 4,03 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=429$ при 3,57 мин.

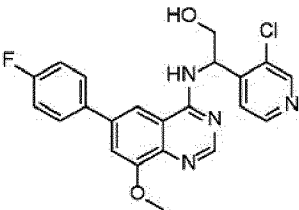
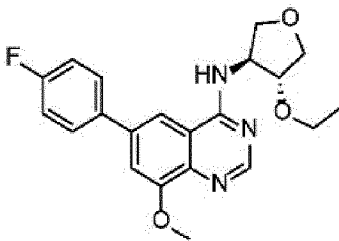
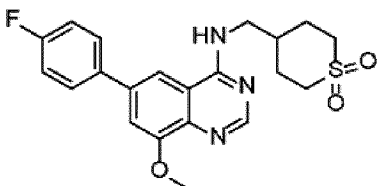
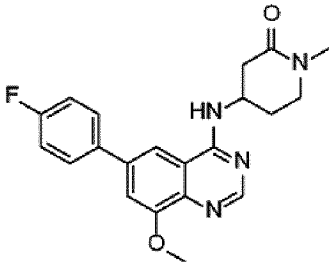
Пример 38	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((1-метил-1H-тетразол-5-ил)метил)хиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,17-9,16 (м, 1 H), 8,49 (с, 1 H), 8,15 (д, J=1,6 Гц, 1 H), 7,96-7,91 (м, 2 H), 7,58 (д, J=1,3 Гц, 1 H), 7,40 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 2 H), 5,05 (д, J=5,4 Гц, 2 H), 4,19 (с, 3 H), 4,04 (с, 3 H). ЖХМС (метод 4): [МН⁺]=366 при 2,86 мин.
Пример 39	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)хиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,61 (дд, J=5,5, 5,5 Гц, 1 H), 8,48 (с, 1 H), 8,10 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,94-7,89 (м, 2 H), 7,68 (с, 1 H), 7,50 (д, J=1,6 Гц, 1 H), 7,44 (с, 1 H), 7,37 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 2 H), 4,60 (д, J=5,5 Гц, 2 H), 4,01 (с, 3 H), 3,38-3,34 (м, 3 H). ЖХМС (метод 4): [МН⁺]=364 при 3,02 мин.
Пример 41	4-(2-((6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)этил)морфолин-3-он 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,46 (с, 1 H), 8,03 (д, J=1,6 Гц, 1 H), 7,91 (ддд, J=3,2, 5,3, 12,1 Гц, 2 H), 7,51 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,39 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 2 H), 4,01 (д, J=7,5 Гц, 2 H), 3,81-3,72 (м, 4 H), 3,62 (дд, J=6,2, 6,2 Гц, 2 H), 3,42 (дд, J=5,1, 5,1 Гц, 2 H). ЖХМС (метод 4): [МН⁺]=397 при 2,87 мин.
Пример 42	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)метил)хиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,23-9,23 (м, 1 H), 8,53 (с, 1 H), 8,19 (д, J=1,6 Гц, 1 H), 7,96-7,91 (м, 2 H), 7,85 (с, 1 H), 7,60 (д, J=1,3 Гц, 1 H), 7,40 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 2 H), 4,93 (д, J=5,4 Гц, 2 H), 4,05 (с, 3 H), 3,98 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): [МН⁺]=365 при 3,77 мин.
Пример 43	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((2-метил-2H-тетразол-5-ил)метил)хиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,99 (дд, J=5,6, 5,6 Гц, 1 H), 8,44 (с, 1 H), 8,17-8,15 (м, 2 H), 7,96-7,91 (м, 2 H), 7,55 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,39 (дд, J=8,8, 8,8 Гц, 2 H), 5,03 (д, J=5,6 Гц, 2 H), 4,33 (с, 3 H), 4,03 (с, 3 H). ЖХМС (метод 4): [МН⁺]=366 при 4,01 мин.

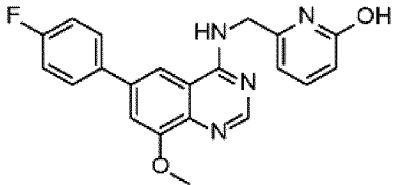
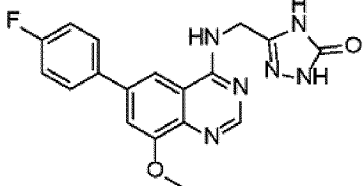
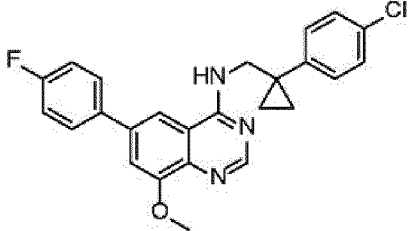
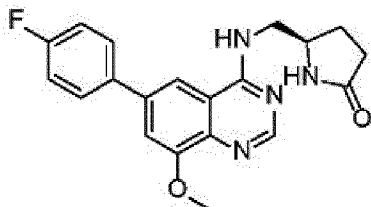
Пример 44	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,81 (дд, $J=5,6$, 5,6 Гц, 1 Н), 8,43 (с, 1 Н), 8,38 (с, 1 Н), 8,18 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,94 (ддд, $J=3,2$, 5,4, 12,1 Гц, 2 Н), 7,53 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,38 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 4,81 (д, $J=5,8$ Гц, 2 Н), 4,02 (с, 3 Н), 3,82 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=365$ при 3,65 мин.
Пример 45	6-(4-Фторфенил)-N-(имидазо[1,2-а]пиримидин-6-илметил)-8-метоксихиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,02 (д, $J=2,0$ Гц, 1 Н), 8,90 (дд, $J=5,1$, 5,1 Гц, 1 Н), 8,70 (д, $J=2,3$ Гц, 1 Н), 8,53 (с, 1 Н), 8,14 (с, 1 Н), 7,99-7,92 (м, 3 Н), 7,75 (д, $J=1,0$ Гц, 1 Н), 7,57 (с, 1 Н), 7,42 (дд, $J=8,8$, 8,8 Гц, 2 Н), 4,89 (д, $J=5,1$ Гц, 2 Н), 4,06 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=401$ при 3,51 мин.
Пример 46	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,06 (дд, $J=5,6$, 5,6 Гц, 1 Н), 8,47 (с, 1 Н), 8,20 (с, 1 Н), 7,97 (дд, $J=5,3$, 8,6 Гц, 2 Н), 7,78 (д, $J=9,1$ Гц, 1 Н), 7,58 (с, 1 Н), 7,42 (дд, $J=8,7$, 8,7 Гц, 3 Н), 5,22 (кв, $J=8,9$ Гц, 2 Н), 5,05 (д, $J=5,6$ Гц, 2 Н), 4,07 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=460$ при 3,66 мин.
Пример 47	N-((4-Этил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,90 (дд, $J=4,7$, 4,7 Гц, 1 Н), 8,58 (с, 1 Н), 8,53 (с, 1 Н), 8,21 (д, $J=7,3$ Гц, 1 Н), 7,96 (дд, $J=5,4$, 8,7 Гц, 2 Н), 7,58 (с, 1 Н), 7,41 (дд, $J=8,7$, 8,7 Гц, 2 Н), 5,00 (д, $J=5,1$ Гц, 2 Н), 4,15 (кв, $J=7,2$ Гц, 2 Н), 4,06 (с, 3 Н), 1,34 (дд, $J=7,2$, 7,2 Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=379$ при 3,42 мин.

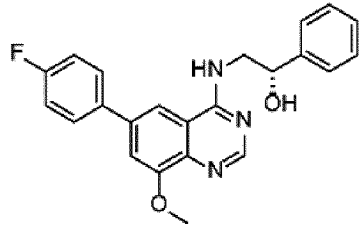
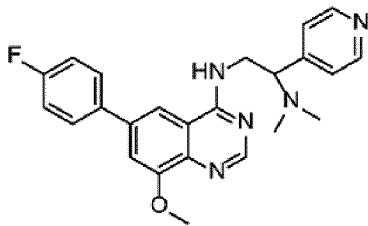
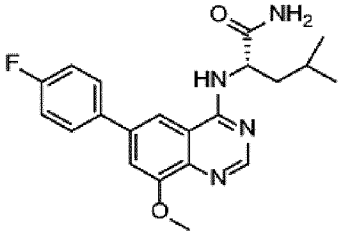
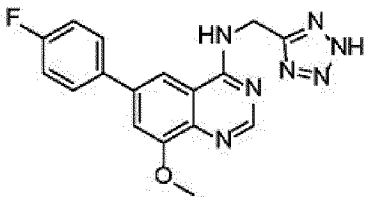
Пример 48	N-([1,2,4]Триазоло[4,3-а]пиримидин-3-илметил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,40 (дд, $J=1,5, 6,6$ Гц, 1 Н), 9,07 (дд, $J=5,3, 5,3$ Гц, 1 Н), 8,91-8,88 (м, 1 Н), 8,46 (с, 1 Н), 8,26 (с, 1 Н), 7,99 (дд, $J=5,7, 8,5$ Гц, 2 Н), 7,59 (с, 1 Н), 7,46-7,36 (м, 3 Н), 5,11 (д, $J=5,3$ Гц, 2 Н), 4,07 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}^+]=402$ при 3,46 мин.
Пример 49	3-(((6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)метил)-6-метилпиридин-2(1Н)-он 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,71-11,68 (м, 1 Н), 8,66 (дд, $J=5,4, 5,4$ Гц, 1 Н), 8,45 (с, 1 Н), 8,21 (с, 1 Н), 7,98 (дд, $J=5,4, 8,7$ Гц, 2 Н), 7,56 (с, 1 Н), 7,42 (дд, $J=8,8, 8,8$ Гц, 2 Н), 7,25 (д, $J=6,8$ Гц, 1 Н), 5,98 (д, $J=7,1$ Гц, 1 Н), 4,55 (д, $J=5,1$ Гц, 2 Н), 4,06 (с, 3 Н), 2,20 (с, 3 Н). ЖХМС(метод 3): $[\text{M}^+]=391$ при 3,88 мин.
Пример 50	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,28 (дд, $J=4,9, 4,9$ Гц, 1 Н), 8,83 (д, $J=5,8$ Гц, 2 Н), 8,48 (с, 1 Н), 8,22 (с, 1 Н), 8,20 (с, 1 Н), 8,03-7,95 (м, 4 Н), 7,62 (с, 1 Н), 7,45 (дд, $J=8,8, 8,8$ Гц, 2 Н), 5,19 (д, $J=5,1$ Гц, 2 Н), 4,08 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}^+]=429$ при 4,31 мин.
Пример 51	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((3-(пиперидин-1-илметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,16 (дд, $J=5,4, 5,4$ Гц, 1 Н), 8,46 (с, 1 Н), 8,19 (с, 1 Н), 7,98 (дд, $J=5,6, 8,6$ Гц, 2 Н), 7,61 (с, 1 Н), 7,44 (дд, $J=8,7, 8,7$ Гц, 2 Н), 5,07 (д, $J=5,6$ Гц, 2 Н), 4,07 (с, 3 Н), 3,60 (с, 2 Н), 2,42 (дд, $J=4,9, 4,9$ Гц, 4 Н), 1,54-1,45 (м, 4 Н), 1,38 (д, $J=4,8$ Гц, 2 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}^+]=449$ при 4,57 мин.

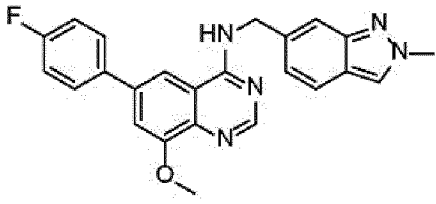
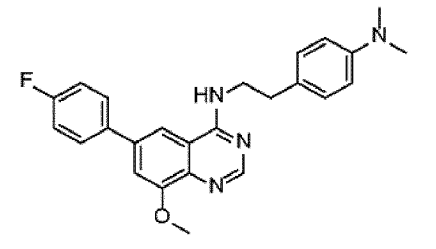
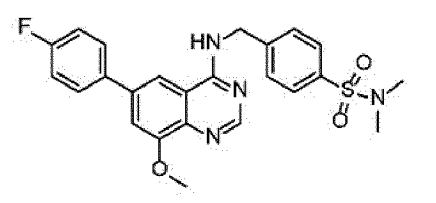
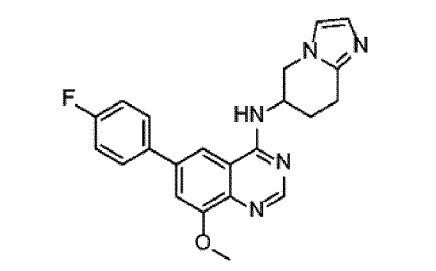
Пример 52	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,81 (дд, $J=5,6$, 5,6 Гц, 1 Н), 8,47 (с, 1 Н), 8,11 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,97 (с, 1 Н), 7,91 (ддд, $J=3,2$, 5,3, 12,1 Гц, 2 Н), 7,51 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,36 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 4,79 (д, $J=5,5$ Гц, 2 Н), 4,00 (с, 3 Н), 3,99 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=365$ при 2,89 мин.
Пример 53	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,73 (дд, $J=5,6$, 5,6 Гц, 1 Н), 8,46 (с, 1 Н), 8,26 (с, 1 Н), 8,19 (д, $J=2,1$ Гц, 1 Н), 8,10 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,94-7,89 (м, 2 Н), 7,59 (дд, $J=2,4$, 8,7 Гц, 1 Н), 7,51 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,37 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 6,81 (д, $J=8,7$ Гц, 1 Н), 4,65 (д, $J=5,5$ Гц, 2 Н), 4,01 (с, 3 Н), 2,38 (дд, $J=5,0$, 5,0 Гц, 4 Н), 2,21 (с, 3 Н), 1,07 (д, $J=6,7$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=458,5$ при 2,40 мин.
Пример 54	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,80-8,75 (м, 2 Н), 8,42 (с, 1 Н), 8,13 (д, $J=8,5$ Гц, 2 Н), 7,90 (дд, $J=5,5$, 8,4 Гц, 2 Н), 7,77 (д, $J=5,1$ Гц, 1 Н), 7,53 (с, 1 Н), 7,36 (дд, $J=8,8$, 8,8 Гц, 2 Н), 4,99 (с, 2 Н), 4,01 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=428,4$ при 3,50 мин.
Пример 55	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,28-9,28 (м, 1 Н), 8,66 (д, $J=4,4$ Гц, 1 Н), 8,50 (с, 1 Н), 8,22 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 8,01 (д, $J=8,0$ Гц, 1 Н), 7,97-7,93 (м, 2 Н), 7,70-7,63 (м, 2 Н), 7,41 (дд, $J=8,8$, 8,8 Гц, 2 Н), 5,04 (д, $J=4,8$ Гц, 2 Н), 4,07 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=429,2$ при 4,76 мин.

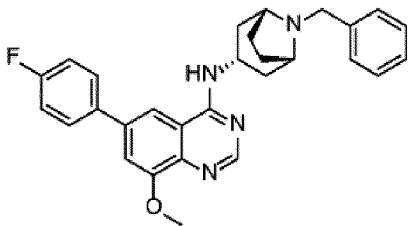
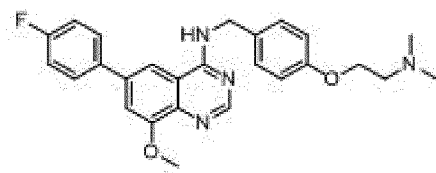
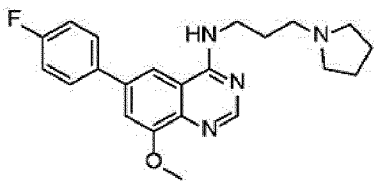
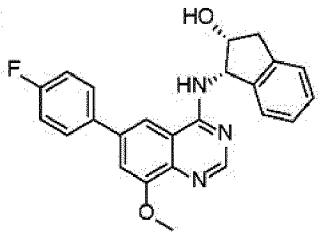
Пример 56	N-((5,6-Диметилпиридин-3-ил)метил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,99 (с, 1 Н), 8,48 (с, 1 Н), 8,33 (д, $J=1,9$ Гц, 1 Н), 8,14 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,93 (ддд, $J=3,2, 5,4, 12,1$ Гц, 2 Н), 7,55 (дд, $J=1,5, 8,8$ Гц, 2 Н), 7,38 (дд, $J=8,9, 8,9$ Гц, 2 Н), 4,77 (д, $J=5,5$ Гц, 2 Н), 4,03 (с, 3 Н), 2,40 (с, 3 Н), 2,23 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=389,3$ при 2,46 мин.
Пример 57		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,74 (дд, $J=5,6, 5,6$ Гц, 1 Н), 8,47 (с, 1 Н), 8,15 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,95-7,91 (м, 2 Н), 7,58 (с, 1 Н), 7,52 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,37 (дд, $J=8,9, 8,9$ Гц, 2 Н), 6,22 (д, $J=2,1$ Гц, 1 Н), 4,79 (д, $J=5,5$ Гц, 2 Н), 4,02 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=350$ при 2,96 мин.
Пример 58	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-[(1-метилимидазол-2-ил)метил]хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,75 (дд, $J=5,1, 5,1$ Гц, 1 Н), 8,48 (с, 1 Н), 8,20-8,17 (м, 1 Н), 7,95-7,90 (м, 2 Н), 7,53 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,37 (дд, $J=8,9, 8,9$ Гц, 2 Н), 7,12 (с, 1 Н), 6,83 (с, 1 Н), 4,82 (д, $J=5,1$ Гц, 2 Н), 4,02 (с, 3 Н), 3,71 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=364$ при 2,23 мин.
Пример 59	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(2-фенилциклопропил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,50-8,47 (м, 2 Н), 8,09 (д, $J=1,8$ Гц, 1 Н), 7,95-7,90 (м, 2 Н), 7,51 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,8, 8,8$ Гц, 2 Н), 7,35-7,30 (м, 2 Н), 7,27-7,20 (м, 3 Н), 4,02 (с, 3 Н), 3,32-3,25 (м, 1 Н), 2,22-2,16 (м, 1 Н), 1,50-1,34 (м, 2 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=386$ при 5,1 мин.
Пример 60	N-[(3-Хлор-4-пиридил)метил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,97 (дд, $J=5,7, 5,7$ Гц, 1 Н), 8,64 (с, 1 Н), 8,45-8,41 (м, 2 Н), 8,20 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,98-7,93 (м, 2 Н), 7,57 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,43-7,35 (м, 3 Н), 4,87 (д, $J=5,6$ Гц, 2 Н), 4,04 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=395$ при 4,48 мин.

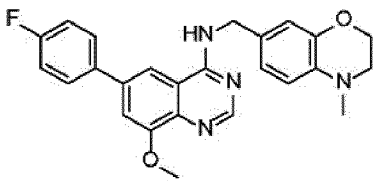
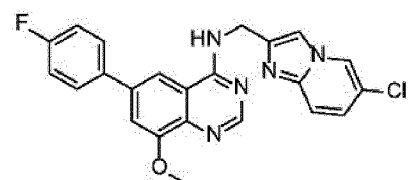
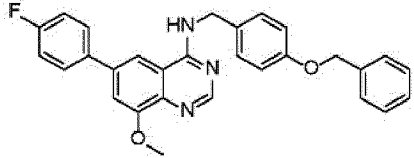
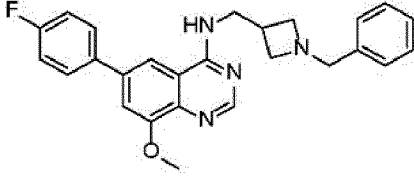
Пример 61	2-(3-Хлор-4-пиридил)-2-[[6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]этанол 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,76 (с, 1 Н), 8,66 (д, J=6,5 Гц, 1 Н), 8,45-8,42 (м, 2 Н), 8,30 (д, J=1,5 Гц, 1 Н), 7,97 (ддд, J=3,1, 5,4, 12,0 Гц, 2 Н), 7,56 (д, J=5,4 Гц, 2 Н), 7,41 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 2 Н), 5,90-5,83 (м, 1 Н), 5,32 (дд, J=5,8, 5,8 Гц, 1 Н), 4,03 (с, 3 Н), 3,92-3,85 (м, 2 Н). ЖХМС (метод 3): [МН⁺]=425 при 4 мин.
Пример 62	N-[(3S,4R)-4-Этокситетрагидрофуран-3-ил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,50 (с, 1 Н), 8,25 (д, J=6,7 Гц, 1 Н), 8,19 (д, J=1,6 Гц, 1 Н), 7,95-7,91 (м, 2 Н), 7,52 (д, J=1,5 Гц, 1 Н), 7,38 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 2 Н), 4,74 (дд, J=5,6, 5,6 Гц, 1 Н), 4,16-4,12 (м, 1 Н), 4,10 (дд, J=5,9, 9,5 Гц, 1 Н), 4,04-3,99 (м, 4 Н), 3,85-3,70 (м, 3 Н), 3,58 (ддд, J=7,0, 9,5, 14,0 Гц, 1 Н), 1,17 (дд, J=7,0, 7,0 Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 3): [МН⁺]=384 при 4,45 мин.
Пример 63	N-[(1,1-Диоксотиаан-4-ил)метил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,45 (с, 2 Н), 8,09 (д, J=1,6 Гц, 1 Н), 7,92 (ддд, J=3,2, 5,4, 12,1 Гц, 2 Н), 7,51 (д, J=1,6 Гц, 1 Н), 7,39 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 2 Н), 4,01 (с, 3 Н), 3,51 (дд, J=6,1, 6,1 Гц, 2 Н), 3,20-3,01 (м, 4 Н), 2,16-2,08 (м, 3 Н), 1,77-1,66 (м, 2 Н). ЖХМС (метод 3): [МН⁺]=416 при 3,99 мин.
Пример 64	4-[[6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]-1-метилпиперидин-2-он 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,47 (с, 1 Н), 8,12-8,08 (м, 2 Н), 7,91 (ддд, J=3,2, 5,4, 12,1 Гц, 2 Н), 7,50 (д, J=1,6 Гц, 1 Н), 7,39 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 2 Н), 4,67-4,56 (м, 1 Н), 4,02 (с, 3 Н), 2,87 (с, 3 Н), 2,75-2,68 (м, 1 Н), 2,45 (дд, J=9,7, 16,9 Гц, 1 Н), 2,19 (ддд, J=1,8, 3,3, 12,8 Гц, 1 Н), 2,01-1,89 (м, 1 Н). ЖХМС (метод 4): [МН⁺]=381 при 2,9 мин.

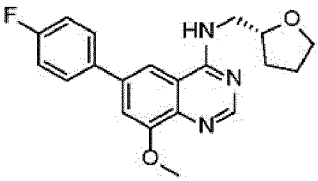
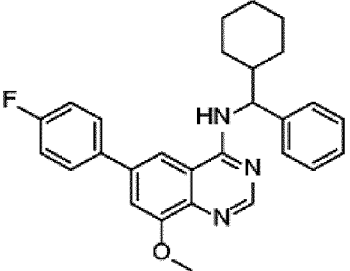
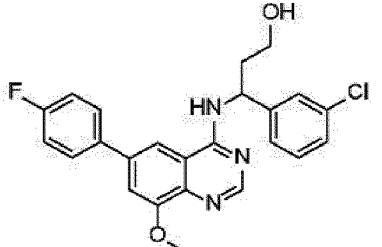
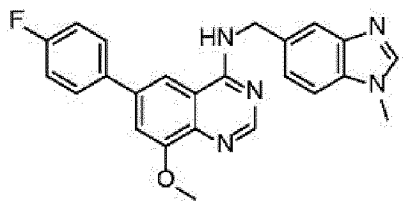
Пример 65	6-[[[6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]метил]-1Н-пиридин-2-он 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,81 (дд, $J=5,7$, 5,7 Гц, 1 Н), 8,46 (с, 1 Н), 8,14 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,96-7,92 (м, 2 Н), 7,55 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,42-7,32 (м, 3 Н), 6,21 (д, $J=9,2$ Гц, 1 Н), 6,10 (д, $J=5,5$ Гц, 1 Н), 4,63 (д, $J=5,5$ Гц, 2 Н), 4,03 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=377$ при 2,84 мин.
Пример 66	3-[[[6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]метил]-1,4-дигидро-1,2,4-триазол-5-он 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,11 (с, 1 Н), 8,99 (с, 1 Н), 8,44 (с, 1 Н), 8,15 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,95-7,90 (м, 2 Н), 7,52 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,38 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 4,55 (с, 2 Н), 4,02 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=367$ при 2,62 мин.
Пример 67	N-[[1-(4-Хлорфенил)циклопропил]метил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,38 (с, 1 Н), 8,19 (дд, $J=5,7$, 5,7 Гц, 1 Н), 8,07 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,91-7,87 (м, 2 Н), 7,48 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,41-7,35 (м, 4 Н), 7,31-7,28 (м, 2 Н), 4,00 (с, 3 Н), 3,90 (д, $J=5,6$ Гц, 2 Н), 1,11-1,06 (м, 2 Н), 0,85-0,80 (м, 2 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=434$ при 4,17 мин.
Пример 68	(5R)-5-[[[6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]метил]пирролидин-2-он 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,84-8,84 (м, 1 Н), 8,53 (с, 1 Н), 8,14 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,96-7,91 (м, 2 Н), 7,87 (с, 1 Н), 7,61 (с, 1 Н), 7,41 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 4,06 (с, 3 Н), 3,96-3,88 (м, 1 Н), 3,68-3,61 (м, 2 Н), 2,28-2,10 (м, 3 Н), 1,89-1,81 (м, 1 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=367$ при 2,78 мин.

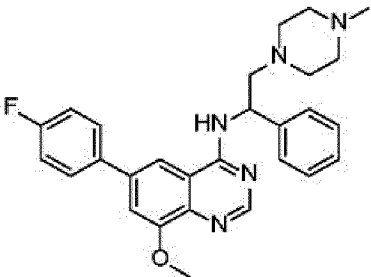
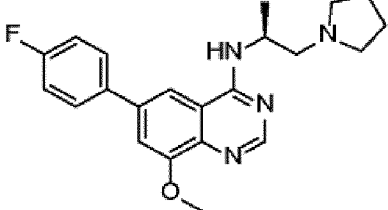
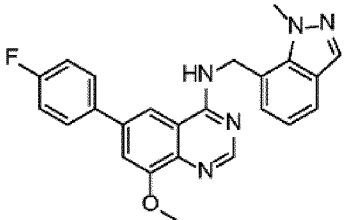
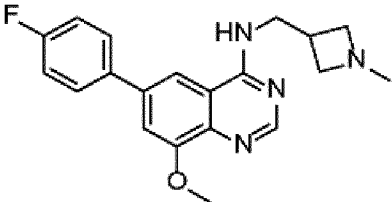
Пример 69	(1S)-2-[[6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]-1-фенилэтанол 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,52 (дд, $J=5,3, 5,3$ Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,16-8,13 (м, 2H), 7,96-7,91 (м, 2H), 7,52 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,44-7,34 (м, 6H), 7,27 (дд, $J=7,2, 7,2$ Гц, 1H), 4,98 (дд, $J=4,3, 8,2$ Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,86-3,78 (м, 1H), 3,61-3,52 (м, 1H). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=390$ при 4,47 мин.
Пример 70	N'-[6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]-N, N-диметил-1-(4-пиридил)этан-1,2-диамин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,51 (д, $J=5,9$ Гц, 2 H), 8,45 (с, 1 H), 8,23 (дд, $J=5,3, 5,3$ Гц, 1 H), 7,95 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H), 7,87 (ддд, $J=3,2, 5,3, 12,1$ Гц, 2 H), 7,48 (д, $J=1,5$ Гц, 1 H), 7,38 (дд, $J=8,8, 8,8$ Гц, 2 H), 7,32 (д, $J=5,9$ Гц, 2 H), 4,16-4,08 (м, 1 H), 4,00 (с, 3 H), 3,96-3,84 (м, 2 H), 2,20 (с, 6 H). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=418$ при 4,05 мин.
Пример 71	(2S)-2-[[6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]-4-метилпентанамид 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,41 (с, 1 H), 8,25 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H), 8,18 (д, $J=8,0$ Гц, 1 H), 7,98-7,94 (м, 2 H), 7,55-7,51 (м, 2 H), 7,39 (дд, $J=8,8, 8,8$ Гц, 2 H), 7,01 (с, 1 H), 4,87 (ддд, $J=4,4, 7,9, 10,8$ Гц, 1 H), 4,02 (с, 3 H), 1,92-1,62 (м, 3 H), 0,92 (дд, $J=6,5, 26,6$ Гц, 6 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=383$ при 3,31 мин.
Пример 72	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(2Н-тетразол-5-илметил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,09 (с, 1 H), 8,46 (с, 1 H), 8,15 (д, $J=1,5$ Гц, 2 H), 7,96-7,92 (м, 2 H), 7,58 (д, $J=1,3$ Гц, 2 H), 7,40 (дд, $J=8,8, 8,8$ Гц, 2 H), 5,07 (д, $J=5,5$ Гц, 2 H), 4,04 (с, 3 H), 2,56 (с, 1 H), 1,28-1,17 (м, 1 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=352$ при 2,81 мин.

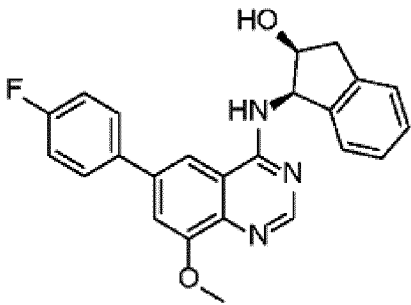
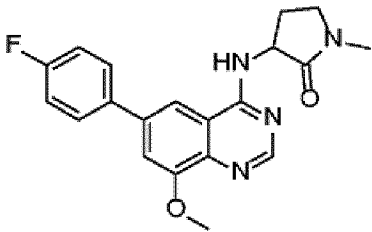
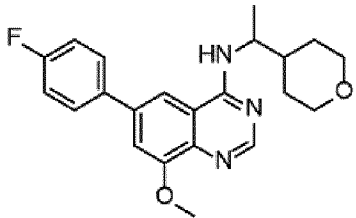
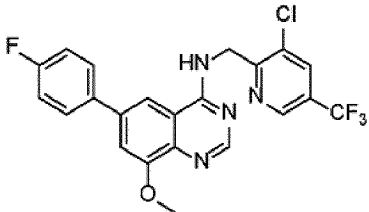
Пример 73	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-[(2-метилиндазол-6-ил)метил]хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,86 (дд, $J=5,6$, 5,6 Гц, 1 H), 8,46 (с, 1 H), 8,43 (с, 1 H), 8,22-8,18 (м, 1 H), 7,95-7,91 (м, 2 H), 7,54-7,48 (м, 2 H), 7,37 (дд, $J=8,8$, 8,8 Гц, 2 H), 7,18 (дд, $J=6,8$, 8,7 Гц, 1 H), 7,00 (д, $J=6,8$ Гц, 1 H), 5,05 (д, $J=5,4$ Гц, 2 H), 4,17 (с, 3 H), 4,03 (с, 3 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=414$ при 3,29 мин.
Пример 74	N-[2-[4-(Диметиламино)фенил]этил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,47 (с, 1 H), 8,39 (дд, $J=5,5$, 5,5 Гц, 1 H), 8,07 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H), 7,94-7,89 (м, 2 H), 7,50 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H), 7,39 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 H), 7,10 (д, $J=8,8$ Гц, 2 H), 6,69 (д, $J=8,7$ Гц, 2 H), 4,01 (с, 3 H), 3,71 (дд, $J=5,9$, 14,7 Гц, 2 H), 2,88 (app д, $J=8,0$ Гц, 2 H), 2,85 (с, 6 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=417$ при 2,97 мин.
Пример 75	4-[[[6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]метил]-N, N-диметилбензолсульфонамид 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,97 (дд, $J=5,8$, 5,8 Гц, 1 H), 8,44 (с, 1 H), 8,17 (д, $J=1,3$ Гц, 1 H), 7,94 (дд, $J=5,5$, 8,8 Гц, 2 H), 7,73 (д, $J=8,3$ Гц, 2 H), 7,64 (д, $J=8,4$ Гц, 2 H), 7,55 (д, $J=1,1$ Гц, 1 H), 7,39 (дд, $J=8,8$, 8,8 Гц, 2 H), 4,93 (д, $J=5,8$ Гц, 2 H), 4,03 (с, 3 H), 2,60 (с, 6 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=467$ при 3,51 мин.
Пример 76	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,52 (с, 1 H), 8,22 (д, $J=6,8$ Гц, 1 H), 8,13 (д, $J=2,1$ Гц, 1 H), 7,94-7,89 (м, 2 H), 7,53 (д, $J=1,5$ Гц, 1 H), 7,39 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 H), 7,12 (с, 1 H), 6,96 (с, 1 H), 4,84-4,78 (м, 1 H), 4,47 (дд, $J=5,2$, 12,2 Гц, 1 H), 4,03 (с, 3 H), 3,94 (дд, $J=9,0$, 12,2 Гц, 1 H), 3,09-2,87 (м, 2 H), 2,28-2,11 (м, 2 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=390$ при 2,27 мин.

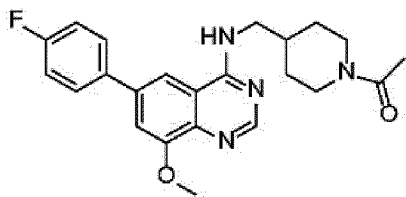
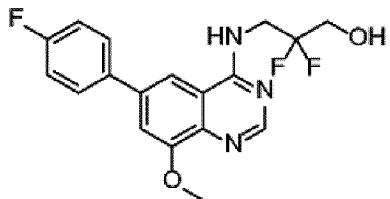
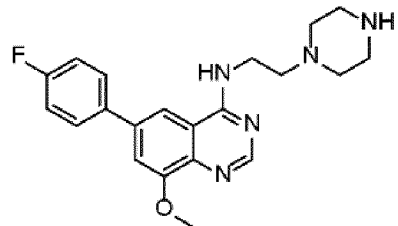
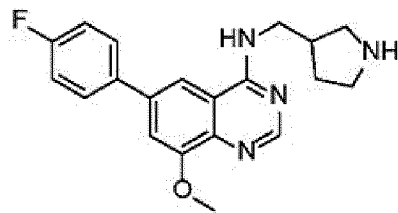
Пример 77	N-[(1R,5S)-8-Бензил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,43 (с, 1 Н), 8,11 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,96-7,90 (м, 3 Н), 7,48 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,42-7,32 (м, 6 Н), 7,25 (дд, $J=7,2, 7,2$ Гц, 1 Н), 4,75-4,67 (м, 1 Н), 4,00 (с, 3 Н), 3,59 (с, 2 Н), 3,24 (с, 2 Н), 2,12-2,04 (м, 2 Н), 1,85-1,79 (м, 4 Н), 1,76-1,68 (м, 2 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=469$ при 2,67 мин.
Пример 78	N-[[4-[2-(Диметиламино)этокси]фенил]метил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,84 (дд, $J=5,8, 5,8$ Гц, 1 Н), 8,48 (с, 1 Н), 8,28 (с, 1 Н), 8,18 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,99-7,94 (м, 2 Н), 7,55 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,44-7,34 (м, 4 Н), 6,96-6,92 (м, 2 Н), 4,78 (д, $J=5,8$ Гц, 2 Н), 4,06 (с, 6 Н), 2,65 (дд, $J=5,8, 5,8$ Гц, 2 Н), 2,25 (с, 6 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=447$ при 2,58 мин.
Пример 79	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(3-пирролидин-1-илпропил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,48 (с, 1 Н), 8,44 (дд, $J=5,2, 5,2$ Гц, 1 Н), 8,28 (с, 1 Н), 8,07 (д, $J=1,8$ Гц, 1 Н), 7,97-7,93 (м, 2 Н), 7,53 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,42 (дд, $J=8,8, 8,8$ Гц, 2 Н), 4,05 (с, 3 Н), 3,64 (ддд, $J=6,5, 6,5, 6,5$ Гц, 2 Н), 2,74-2,65 (м, 6 Н), 1,98-1,88 (м, 2 Н), 1,81-1,74 (м, 4 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=381$ при 2,24 мин.
Пример 80	(1S,2R)-1-[[6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]индан-2-ол 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,48 (с, 1 Н), 8,36-8,32 (м, 2 Н), 7,98-7,93 (м, 2 Н), 7,52 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,35-7,20 (м, 6 Н), 5,93 (дд, $J=4,9, 8,2$ Гц, 1 Н), 5,05 (д, $J=3,8$ Гц, 1 Н), 4,65 (д, $J=3,8$ Гц, 1 Н), 4,02 (с, 3 Н), 3,16 (дд, $J=4,9, 16,3$ Гц, 1 Н), 2,92 (д, $J=15,9$ Гц, 1 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=402$ при 3,56 мин.

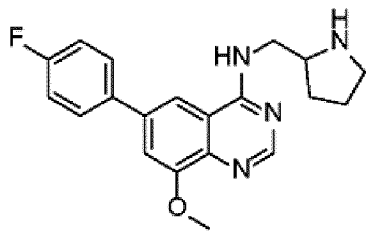
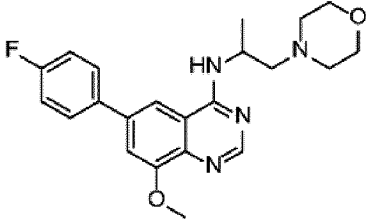
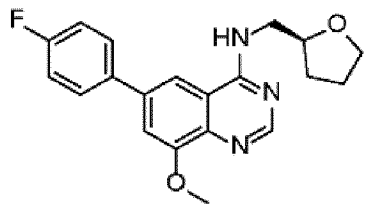
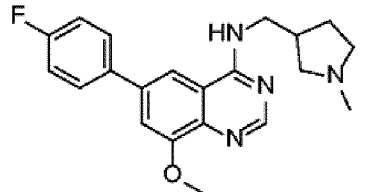
Пример 81	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-[(4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин-7-ил)метил]хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,69 (дд, $J=5,7$, 5,7 Гц, 1 Н), 8,42 (с, 1 Н), 8,14-8,11 (м, 1 Н), 7,93-7,88 (м, 2 Н), 7,49 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,35 (дд, $J=9,0$, 9,0 Гц, 2 Н), 6,81 (дд, $J=2,0$, 8,1 Гц, 1 Н), 6,71 (д, $J=2,0$ Гц, 1 Н), 6,63 (д, $J=8,3$ Гц, 1 Н), 4,62 (д, $J=5,6$ Гц, 2 Н), 4,20-4,17 (м, 2 Н), 4,00 (с, 3 Н), 3,18-3,15 (м, 2 Н), 2,78 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=431$ при 3,7 мин.
Пример 82	N-[(6-Хлоримидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)метил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,88 (дд, $J=5,8$, 5,8 Гц, 1 Н), 8,74 (д, $J=1,3$ Гц, 1 Н), 8,44 (с, 1 Н), 8,17 (д, $J=1,8$ Гц, 1 Н), 7,95-7,90 (м, 2 Н), 7,82 (с, 1 Н), 7,56-7,51 (м, 2 Н), 7,36 (дд, $J=9,0$, 9,0 Гц, 2 Н), 7,24 (дд, $J=2,0$, 9,6 Гц, 1 Н), 4,89 (д, $J=5,6$ Гц, 2 Н), 4,01 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=434$ при 3,04 мин.
Пример 83	N-[(4-Бензилоксифенил)метил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,77 (дд, $J=5,9$, 5,9 Гц, 1 Н), 8,42 (с, 1 Н), 8,12 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,93-7,88 (м, 2 Н), 7,50 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,44-7,29 (м, 9 Н), 6,98-6,94 (м, 2 Н), 5,07 (с, 2 Н), 4,72 (д, $J=5,8$ Гц, 2 Н), 4,00 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=466$ при 4,23 мин.
Пример 84	N-[(1-Бензилазетидин-3-ил)метил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,52 (с, 1 Н), 8,11 (с, 1 Н), 8,02-7,99 (м, 1 Н), 7,82-7,77 (м, 2 Н), 7,64 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,41-7,31 (м, 4 Н), 7,28-7,23 (м, 3 Н), 4,41 (дд, $J=2,2$, 13,0 Гц, 1 Н), 4,09 (с, 3 Н), 4,09-3,84 (м, 3 Н), 3,52-3,38 (м, 1 Н), 2,84-2,78 (м, 1 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=429$ при 2,41 мин.

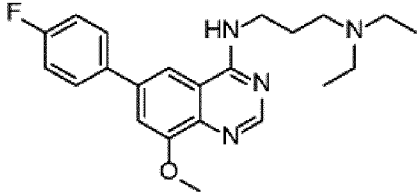
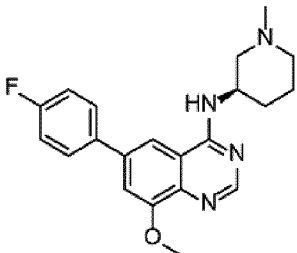
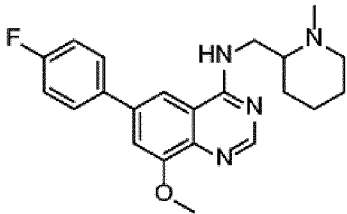
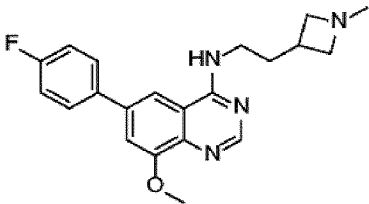
Пример 85	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-[[(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]хиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,41 (с, 2 Н), 8,15-8,12 (м, 1 Н), 7,94-7,90 (м, 2 Н), 7,49 (д, J=1,8 Гц, 1 Н), 7,36 (дд, J=8,8, 8,8 Гц, 2 Н), 4,19-4,11 (м, 1 Н), 4,00 (с, 3 Н), 3,84-3,78 (м, 1 Н), 3,68-3,58 (м, 3 Н), 2,00-1,77 (м, 3 Н), 1,68-1,58 (м, 1 Н). ЖХМС (метод 3): [МН⁺]=354 при 4,36 мин.
Пример 86	N-[Циклогексил(фенил)метил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,36 (с, 2Н), 8,22 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 7,94-7,89 (м, 2Н), 7,49-7,45 (м, 3Н), 7,39 (дд, J=8,8, 8,8 Гц, 2Н), 7,31 (дд, J=7,6, 7,6 Гц, 2Н), 7,20 (дд, J=7,3, 7,3 Гц, 1Н), 5,22 (дд, J=9,5, 9,5 Гц, 1Н), 4,08 (кв, J=5,2 Гц, 1Н), 3,97 (с, 3Н), 3,17 (д, J=5,1 Гц, 2Н), 2,07 (с, 2Н), 2,01-1,91 (м, 1Н), 1,70 (д, J=10,6 Гц, 1Н), 1,61 (дд, J=9,1, 9,1 Гц, 2Н), 1,29-0,88 (м, 6Н). ЖХМС (метод 4): [МН⁺]=442 при 4,49 мин.
Пример 87	3-(3-Хлорфенил)-3-[[6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]пропан-1-ол 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,48 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 8,38 (с, 1 Н), 8,22 (д, J=1,5 Гц, 1 Н), 7,97-7,92 (м, 2 Н), 7,51 (с, 2 Н), 7,45-7,35 (м, 4 Н), 7,29 (д, J=8,2 Гц, 1 Н), 5,61 (дд, J=8,3, 14,2 Гц, 1 Н), 4,01 (с, 3 Н), 3,58-3,44 (м, 2 Н), 2,25-2,14 (м, 1 Н), 2,09-1,98 (м, 1 Н). ЖХМС (метод 4): [МН⁺]=438 при 3,69 мин.
Пример 88	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-[(1-метилбензимидазол-5-ил)метил]хиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,92 (дд, J=5,7, 5,7 Гц, 1 Н), 8,46 (с, 1 Н), 8,18 (д, J=1,6 Гц, 1 Н), 8,15 (с, 1 Н), 7,95-7,91 (м, 2 Н), 7,67 (с, 1 Н), 7,54-7,51 (м, 2 Н), 7,40-7,33 (м, 3 Н), 4,93 (д, J=5,8 Гц, 2 Н), 4,02 (с, 3 Н), 3,82 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 4): [МН⁺]=414 при 2,51 мин.

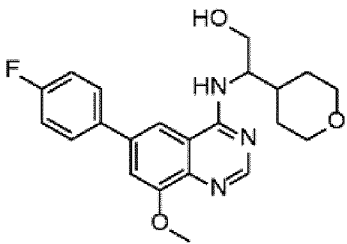
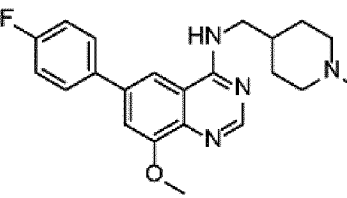
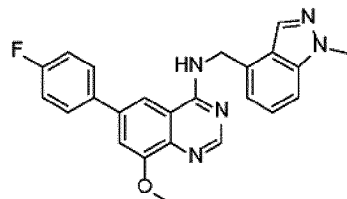
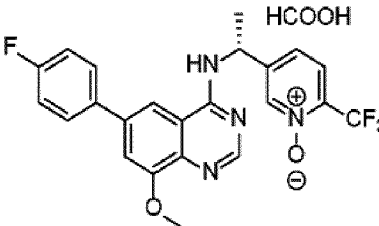
Пример 89	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-фенилэтил]хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,45 (д, $J=8,2$ Гц, 1 Н), 8,38 (с, 1 Н), 8,25 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 8,18 (с, 1 Н), 7,97-7,93 (м, 2 Н), 7,50 (д, $J=7,7$ Гц, 3 Н), 7,41 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 7,34 (дд, $J=7,5$, 7,5 Гц, 2 Н), 7,24 (дд, $J=7,3$, 7,3 Гц, 1 Н), 5,80-5,72 (м, 1 Н), 4,01 (с, 3 Н), 3,02 (дд, $J=9,8$, 12,7 Гц, 1 Н), 2,68 (дд, $J=5,2$, 12,7 Гц, 1 Н), 2,58 (уш. с, 3 Н), 2,35-2,35 (м, 4 Н), 2,16 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}^+]=472$ при 2,77 мин.
Пример 90	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-[(1S)-1-метил-2-пирролидин-1-илэтил]хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,43 (с, 1 Н), 8,09 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,99-7,89 (м, 3 Н), 7,49 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 4,75-4,66 (м, 1 Н), 4,01 (с, 3 Н), 2,81 (дд, $J=7,6$, 12,0 Гц, 1 Н), 2,73-2,62 (м, 5 Н), 1,70 (с, 4 Н), 1,28 (д, $J=6,5$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}^+]=381$ при 2,34 мин.
Пример 91	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-[(1-метилиндазол-7-ил)метил]хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,81 (дд, $J=5,0$, 5,0 Гц, 1 Н), 8,49 (с, 1 Н), 8,24 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 8,07 (с, 1 Н), 7,94-7,89 (м, 2 Н), 7,71 (д, $J=8,0$ Гц, 1 Н), 7,54 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,38-7,32 (м, 3 Н), 7,12-7,07 (м, 1 Н), 5,27 (д, $J=4,9$ Гц, 2 Н), 4,27 (с, 3 Н), 4,03 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}^+]=414$ при 4,48 мин.
Пример 92	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-[(1-метилазетидин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,22 (с, 1 Н), 7,88 (д, $J=1,8$ Гц, 1 Н), 7,79 (дд, $J=5,4$, 8,8 Гц, 2 Н), 7,67 (с, 1 Н), 7,39 (д, $J=1,9$ Гц, 1 Н), 7,32 (дд, $J=8,8$, 8,8 Гц, 2 Н), 4,11-4,07 (м, 1 Н), 3,95 (с, 3 Н), 3,76-3,66 (м, 2 Н), 3,36-3,29 (м, 1 Н), 2,73-2,68 (м, 2 Н), 2,46 (с, 3 Н), 2,22-2,19 (м, 1 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}^+]=353$ при 2,14 мин.

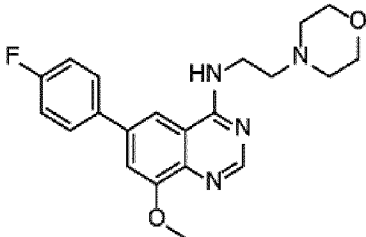
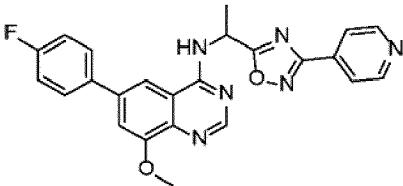
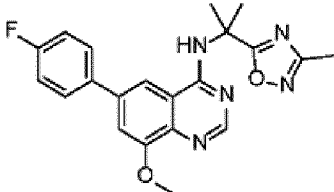
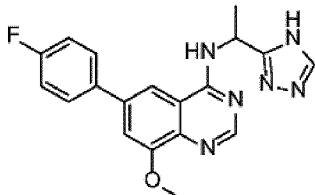
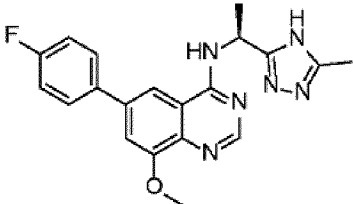
Пример 93	(1R,2S)-1-[[6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]индан-2-ол 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,50 (с, 1 Н), 8,40-8,36 (м, 2 Н), 8,00-7,96 (м, 2 Н), 7,54 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,37-7,21 (м, 6 Н), 5,95 (дд, $J=5,0, 8,2$ Гц, 1 Н), 5,07 (д, $J=3,6$ Гц, 1 Н), 4,68 (д, $J=3,3$ Гц, 1 Н), 4,04 (с, 3 Н), 3,17 (дд, $J=5,0, 16,1$ Гц, 1 Н), 2,94 (д, $J=15,9$ Гц, 1 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=402$ при 3,56 мин.
Пример 94	3-[[6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]-1-метил-пирролидин-2-он 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,10-9,10 (м, 1 Н), 8,55 (с, 1 Н), 8,19-8,14 (м, 1 Н), 7,97-7,92 (м, 2 Н), 7,65 (с, 1 Н), 7,41 (дд, $J=8,8, 8,8$ Гц, 2 Н), 5,19 (кв, $J=8,9$ Гц, 1 Н), 4,08 (с, 3 Н), 3,47-3,41 (м, 2 Н), 2,84 (с, 3 Н), 2,50-2,44 (м, 1 Н), 2,06 (ддд, $J=9,3, 12,2, 18,7$ Гц, 1 Н) ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=367$ при 2,85 мин.
Пример 95	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-тетрагидропиран-4-илэтил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,41 (с, 1 Н), 8,16-8,12 (м, 2 Н), 7,94-7,90 (м, 3 Н), 7,49 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,38 (дд, $J=8,8, 8,8$ Гц, 2 Н), 4,38 (дд, $J=8,0, 14,9$ Гц, 1 Н), 4,01 (с, 3 Н), 3,90-3,82 (м, 2 Н), 3,33-3,21 (м, 2 Н), 1,88-1,78 (м, 1 Н), 1,69 (дд, $J=13,0, 13,0$ Гц, 2 Н), 1,24 (д, $J=6,8$ Гц, 5 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=382$ при 3,32 мин.
Пример 96	N-[[3-Хлор-5-(трифторметил)-2-пиридил]метил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,94 (дд, $J=5,6, 5,6$ Гц, 1 Н), 8,87 (с, 1 Н), 8,50 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 8,36 (с, 1 Н), 8,20 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,94 (ддд, $J=3,2, 5,5, 12,1$ Гц, 2 Н), 7,55 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,8, 8,8$ Гц, 2 Н), 5,07 (д, $J=5,5$ Гц, 2 Н), 4,03 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=463$ при 3,91 мин.

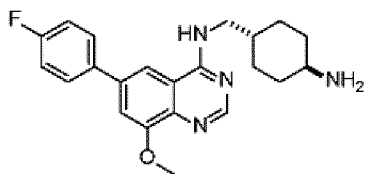
Пример 97	1-[4-[[[6-(4-Фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]метил]-1-пиперидил]этанон 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,96 (с, 1 Н), 8,54 (с, 1 Н), 8,17 (д, $J=1,9$ Гц, 1 Н), 7,96-7,91 (м, 2 Н), 7,63 (с, 1 Н), 7,41 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 4,37 (д, $J=12,8$ Гц, 1 Н), 4,06 (с, 3 Н), 3,84 (д, $J=13,7$ Гц, 1 Н), 3,56-3,47 (м, 2 Н), 3,04-2,96 (м, 1 Н), 2,09 (с, 1 Н), 1,99 (с, 4 Н), 1,80-1,73 (м, 2 Н), 1,26-1,02 (м, 2 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}^+]=409$ при 4,01 мин.
Пример 98	2,2-Дифтор-3-[[[6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]пропан-1-ол 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,56 (дд, $J=6,0$, 6,0 Гц, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 8,20 (д, $J=1,6$ Гц, 1Н), 7,97-7,93 (м, 2Н), 7,55 (д, $J=1,5$ Гц, 1Н), 7,39 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2Н), 5,66-5,65 (м, 1Н), 4,23-4,11 (м, 2Н), 4,03 (с, 3Н), 3,70 (дд, $J=13,7$, 13,7 Гц, 2Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}^+]=364$ при 3,02 мин.
Пример 99	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(2-пиперазин-1-илэтил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,44 (с, 1 Н), 8,32 (с, 1 Н), 8,05 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,91 (ддд, $J=3,2$, 5,3, 12,0 Гц, 2 Н), 7,50 (д, $J=1,4$ Гц, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 4,01 (с, 3 Н), 3,73-3,66 (м, 2 Н), 3,42-3,31 (м, 1 Н), 2,90 (дд, $J=4,8$, 4,8 Гц, 4 Н), 2,67-2,60 (м, 2 Н), 2,60-2,54 (м, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}^+]=382$ при 2,18 мин.
Пример 100	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(пирролидин-3-илметил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,54 (дд, $J=5,4$, 5,4 Гц, 1 Н), 8,39 (с, 1 Н), 8,10 (д, $J=1,4$ Гц, 1 Н), 7,95-7,90 (м, 2 Н), 7,51 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 4,01 (с, 3 Н), 3,69-3,54 (м, 2 Н), 3,25-3,16 (м, 1 Н), 3,12-3,04 (м, 1 Н), 2,95 (дд, $J=7,0$, 11,4 Гц, 1 Н), 2,76-2,67 (м, 1 Н), 2,06-1,93 (м, 1 Н), 1,75-1,65 (м, 1 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}^+]=353$ при 2,22 мин.

Пример 101	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(пирролидин-2-илметил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,09 (с, 1 Н), 8,46 (с, 1 Н), 8,17 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,97-7,92 (м, 2 Н), 7,52 (д, $J=1,4$ Гц, 1 Н), 7,37 (дд, $J=8,8$, 8,8 Гц, 2 Н), 4,02 (с, 3 Н), 3,91-3,62 (м, 3 Н), 3,18-3,01 (м, 2 Н), 2,09-1,99 (м, 1 Н), 1,95-1,78 (м, 2 Н), 1,65 (ддд, $J=7,8$, 12,5, 15,9 Гц, 1 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=353$ при 2,22 мин.
Пример 102	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-метил-2-морфолиноэтил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,42 (с, 1 Н), 8,09 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,49 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 4,78-4,67 (м, 1 Н), 4,01 (с, 3 Н), 3,54 (дд, $J=4,6$, 4,6 Гц, 4 Н), 2,60 (дд, $J=7,3$, 12,3 Гц, 1 Н), 2,49-2,38 (м, 5 Н), 1,27 (д, $J=6,7$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=397$ при 2,3 мин.
Пример 103	(S)-6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,45-8,42 (м, 2 Н), 8,14 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,96-7,91 (м, 2 Н), 7,51 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,38 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 4,20-4,12 (м, 1 Н), 4,01 (с, 3 Н), 3,86-3,79 (м, 1 Н), 3,70-3,59 (м, 3 Н), 2,02-1,79 (м, 3 Н), 1,70-1,60 (м, 1 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=354$ при 4,42 мин.
Пример 104	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((1-метилпирролидин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,44 (с, 1 Н), 8,24 (с, 1 Н), 8,08 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,92 (ддд, $J=3,2$, 5,4, 12,1 Гц, 2 Н), 7,50 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 4,01 (с, 3 Н), 3,61-3,46 (м, 2 Н), 2,78-2,71 (м, 1 Н), 2,70-2,64 (м, 2 Н), 2,60-2,55 (м, 2 Н), 2,37 (с, 3 Н), 2,03-1,93 (м, 1 Н), 1,64-1,54 (м, 1 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=367$ при 2,24 мин.

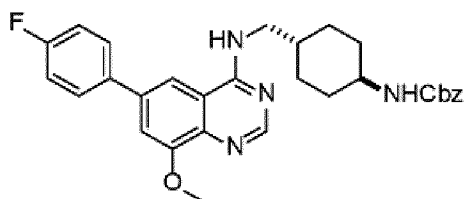
Пример 105	N^1,N^1-Диэтил-N^3-(6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)пропан-1,3-диамин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,44 (с, 1 Н), 8,39 (дд, $J=5,3$, 5,3 Гц, 1 Н), 8,02 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,93-7,88 (м, 2 Н), 7,49 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 4,01 (с, 3 Н), 3,58 (дд, $J=6,9$, 12,4 Гц, 2 Н), 2,62-2,54 (м, 6 Н), 1,87-1,78 (м, 2 Н), 0,99 (дд, $J=7,2$, 7,2 Гц, 6 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=383$ при 2,31 мин.
Пример 106	(R)-6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-метилпиперидин-3-ил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,45 (с, 1 Н), 8,11 (д, $J=1,8$ Гц, 1 Н), 7,95-7,90 (м, 3 Н), 7,50 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,38 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 4,47-4,37 (м, 1 Н), 4,01 (с, 3 Н), 3,05 (дд, $J=3,6$, 10,5 Гц, 1 Н), 2,81 (д, $J=11,2$ Гц, 1 Н), 2,28 (с, 3 Н), 2,04-1,92 (м, 3 Н), 1,82-1,74 (м, 1 Н), 1,68-1,57 (м, 1 Н), 1,52-1,40 (м, 1 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=367$ при 2,28 мин.
Пример 107	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-((1-метилпиперидин-2-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,46 (с, 1 Н), 8,29 (дд, $J=5,0$, 5,0 Гц, 1 Н), 8,17 (с, 1 Н), 8,08 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,94-7,89 (м, 2 Н), 7,51 (д, $J=1,4$ Гц, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 4,02 (с, 3 Н), 3,98-3,90 (м, 1 Н), 3,59-3,53 (м, 1 Н), 3,04-2,95 (м, 1 Н), 2,69-2,68 (м, 1 Н), 2,56 (д, $J=2,6$ Гц, 3 Н), 2,43-2,41 (м, 1 Н), 1,83-1,79 (м, 1 Н), 1,75-1,69 (м, 1 Н), 1,62-1,52 (м, 2 Н), 1,49-1,27 (м, 2 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=381$ при 2,32 мин.
Пример 108	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(2-(1-метилазетидин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,44 (с, 1 Н), 8,32 (с, 1 Н), 7,95 (д, $J=1,4$ Гц, 1 Н), 7,90-7,86 (м, 2 Н), 7,49 (д, $J=1,4$ Гц, 1 Н), 7,35 (дд, $J=8,8$, 8,8 Гц, 2 Н), 4,08-3,95 (м, 6 Н), 3,70 (дд, $J=7,3$, 11,0 Гц, 1 Н), 2,74-2,68 (м, 1 Н), 2,39 (с, 3 Н), 2,22-2,11 (м, 1 Н), 1,82-1,72 (м, 1 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=416$ при 3,99 мин.

Пример 109	Формиат 2-[[6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]-2-тетрагидропиран-4-илэтанола 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,40 (с, 1 Н), 8,21 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 8,16 (с, 1 Н), 7,94 (ддд, $J=3,2, 5,4, 12,1$ Гц, 2 Н), 7,87 (д, $J=8,7$ Гц, 1 Н), 7,50 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,38 (дд, $J=8,9, 8,9$ Гц, 2 Н), 4,76 (с, 1 Н), 4,40-4,31 (м, 1 Н), 4,01 (с, 3 Н), 3,92-3,82 (м, 2 Н), 3,70-3,62 (м, 2 Н), 3,35-3,24 (м, 2 Н), 2,08-1,99 (м, 1 Н), 1,71 (дд, $J=11,9, 28,0$ Гц, 2 Н), 1,39-1,23 (м, 2 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=398$ при 3,88 мин.
Пример 110	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-[(1-метил-4-пиперидил)метил]хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,43 (с, 1 Н), 8,34 (дд, $J=5,5, 5,5$ Гц, 1 Н), 8,10 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,94-7,89 (м, 2 Н), 7,50 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,8, 8,8$ Гц, 2 Н), 4,01 (с, 3 Н), 3,46 (с, 2 Н), 2,89 (д, $J=11,4$ Гц, 2 Н), 2,27 (с, 3 Н), 2,09-2,03 (м, 2 Н), 1,76 (дд, $J=10,2, 10,2$ Гц, 3 Н), 1,34-1,24 (м, 2 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=381$ при 2,27 мин.
Пример 111	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-[(1-метилиндазол-4-ил)метил]хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,61 (с, 1 Н), 8,78 (с, 1 Н), 8,37 (с, 1 Н), 8,23 (с, 1 Н), 7,95 (дд, $J=5,6, 8,3$ Гц, 2 Н), 7,87 (с, 1 Н), 7,60 (д, $J=8,4$ Гц, 1 Н), 7,45-7,36 (м, 3 Н), 7,17 (д, $J=7,0$ Гц, 1 Н), 5,31 (с, 2 Н), 4,17 (с, 3 Н), 4,05 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=414$ при 4,65 мин.
Пример 112	Формиат (R)-5-(1-((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)этил)-2-(трифторметил)пиридин-1-оксида 	ЖХМС: 0,67 мин., 459,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, метод 5. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ м.д. 8,57 (с, 1 Н) 8,51 (уш. д, $J=6,58$ Гц, 1 Н) 8,37-8,44 (м, 1 Н) 8,20 (с, 1 Н) 8,17 (с, 1 Н) 7,85-7,97 (м, 3 Н) 7,55 (уш. д, $J=8,33$ Гц, 1 Н) 7,32-7,43 (м, 2 Н) 5,55 (уш. т, $J=6,58$ Гц, 1 Н) 4,00 (с, 3 Н) 1,64 (уш. д, $J=7,02$ Гц, 3 Н)

Пример 113	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(2-морфолиноэтил)хиназолин-4-амин 	ЖХМС: 0,85 мин., 383,2 [M+H]⁺, метод 5. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. 8,39 (с, 1 H) 8,23 (уш. т, J=5,15 Гц, 1 H) 8,00 (д, J=1,10 Гц, 1 H) 7,78-7,94 (м, 2 H) 7,45 (д, J=1,10 Гц, 1 H) 7,34 (т, J=8,88 Гц, 2 H) 3,96 (с, 3 H) 3,61-3,70 (м, 2 H) 3,50-3,57 (м, 4 H) 2,56 (уш. т, J=7,02 Гц, 2 H) 2,37-2,44 (м, 4 H)
Пример 291	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,95 (д, J=6,8 Гц, 1 H), 8,85-8,83 (м, 2 H), 8,49 (с, 1 H), 8,27 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 8,02-7,96 (м, 4 H), 7,62 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,44 (дд, J=8,8, 8,8 Гц, 2 H), 5,98-5,93 (м, 1 H), 4,08 (с, 3 H), 1,88 (д, J=7,1 Гц, 3 H). ЖХМС (метод 4): [M+H]⁺=443 при 3,32 мин.
Пример 293	6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-2-ил)хиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,91 (д, J=7,0 Гц, 1 H), 8,81-8,79 (м, 2 H), 8,45 (с, 1 H), 8,23 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,98-7,92 (м, 4 H), 7,58 (д, J=1,6 Гц, 1 H), 7,40 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 2 H), 5,94-5,89 (м, 1 H), 4,04 (с, 3 H), 1,84 (д, J=7,2 Гц, 3 H). ЖХМС (метод 3): [M+H]⁺=392 при 4,41 мин.
Пример 294	(rac)-N-(1-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 13,82-13,82 (м, 1 H), 8,62-8,54 (м, 1 H), 8,43-8,40 (м, 1 H), 8,24 (с, 1 H), 7,95-7,95 (м, 2 H), 7,54 (с, 1 H), 7,39-7,38 (м, 2 H), 5,79-5,79 (м, 1 H), 4,03 (с, 3 H), 1,67-1,67 (м, 3 H), 1 NH не выявлен. ЖХМС (метод 4): [M+H]⁺=365 при 2,86 мин.
Пример 295	(S)-6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 13,37-13,37 (м, 1 H), 8,46-8,46 (м, 1 H), 8,42 (с, 1 H), 8,22 (с, 1 H), 7,95 (с, 2 H), 7,51 (с, 1 H), 7,37 (с, 2 H), 5,73-5,73 (м, 1 H), 4,01 (с, 3 H), 2,31 (с, 3 H), 1,63-1,62 (м, 3 H). ЖХМС (метод 4): [M+H]⁺=379 при 2,91 мин., хиральный анализ (метод 20) при 2,29 мин.

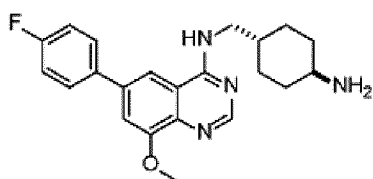
Пример 114**N-(((1*r*,4*r*)-4-Аминоциклогексил)метил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин**

Стадия 1: Получение бензил-(((1*r*,4*r*)-4-(((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)метил)циклогексил)карбамата



К раствору 6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ола (промежуточное соединение 3) (80 мг, 0,30 ммоль) в N, N-диметилформамиде (2 мл) последовательно добавляют гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония (169 мг, 0,32 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,32 мл, 1,85 ммоль). Полученную смесь нагревают до 40°C и перемешивают в течение 20 минут, затем добавляют бензил-(((1*r*,4*r*)-4-(аминометил)циклогексил)карбамат (93 мг, 0,36 ммоль) и выдерживают смесь при температуре 40°C в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляют этилацетатом (50 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (2 × 20 мл), пропускают через гидрофобный фриттовый фильтровый фильтр и удаляют растворитель в вакууме. Остаток используют непосредственно в следующей стадии без любой дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение N-(((1*r*,4*r*)-4-аминоциклогексил)метил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амина



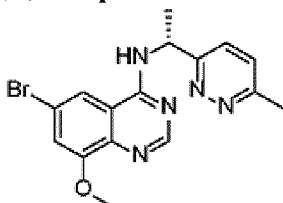
Газообразный азот барботируют в течение 5 минут через раствор бензил-(((1*r*,4*r*)-4-(((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)метил)циклогексил)карбамата (152 мг, 0,30 ммоль) в MeOH (3,0 мл), затем добавляют Pd/C (10%) (31 мг, 0,03 ммоль) с последующим добавлением порциями борогидрида натрия (88 мг, 2,36 ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтруют через Celite® и затем загружают на SCX картридж. Картридж промывают метанолом, фильтрат собирают и элюируют 7М раствором аммиака в метаноле. Растворитель удаляют в вакууме и остаток очищают препаративной ЖХВД с

получением указанного в заголовке соединения (2,0 мг, 1,8%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,45 (с, 1 H), 8,31 (с, 1 H), 7,80 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H), 7,72-7,68 (м, 2 H), 7,38 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H), 7,13 (дд, $J=8,8, 8,8$ Гц, 2 H), 3,98 (с, 3 H), 3,41 (д, $J=7,0$ Гц, 2 H), 2,95-2,86 (м, 1 H), 1,97-1,87 (м, 4 H), 1,80-1,70 (м, 1 H), 1,32-1,03 (м, 4 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}^+\text{H}] = 381$ при 2,43 мин.

Промежуточное соединение 4

(R)-6-Бром-8-метокси-N-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин

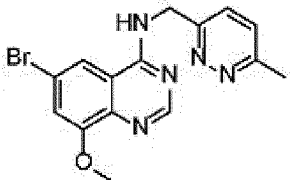
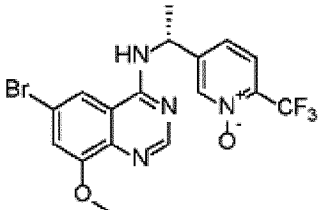


К раствору 6-бром-8-метоксихиназолин-4-ола (промежуточное соединение 2) (65 мг, 0,27 ммоль) в N, N-диметилформамиде (1,5 мл) последовательно добавляют гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония (139 мг, 0,27 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,2 мл, 0,81 ммоль). Полученную смесь нагревают до 60°C и выдерживают при указанной температуре в течение часа, затем добавляют (R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этан-1-амин (65 мг, 0,27 ммоль) и выдерживают смесь при температуре 60°C в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрируют непосредственно на силикагель и очищают хроматографией на силикагеле (элюирование с градиентом: 0-100% (10% MeOH в этилацетате) в этилацетате) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бежевого цвета (100 мг, количественный выход).

ЖХМС (метод 4): $[\text{M}^+\text{H}] = 374$ при 2,42 мин.

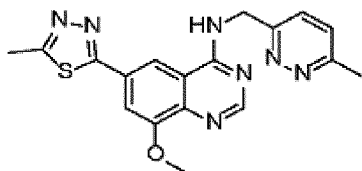
Промежуточные соединения, представленные в таблице ниже, синтезируют в соответствии с методикой, описанной для получения (R)-6-бром-8-метокси-N-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин (промежуточное соединение 4).

Промежуточное соединение №	Химическое название, структура	Аналитические данные: ЖХ-МС
Промежуточное соединение 5	6-Бром-8-метокси-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 4): $[\text{M}^+\text{H}] = 428$ при 3,19 мин.

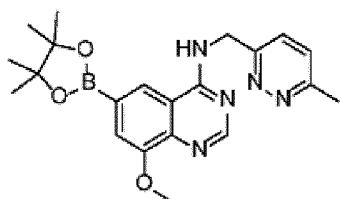
Промежуточное соединение №	Химическое название, структура	Аналитические данные: ЖХ-МС
Промежуточное соединение 6	6-Бром-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 3): [МН+]=360 при 3,06 мин.
Промежуточное соединение 7	(R)-5-(1-((6-Бром-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)этил)-2-(трифторметил)пиридин-1-оксид 	ЖХМС (метод 4): [МН+]=443 при 2,72 мин.

Пример 115

8-Метокси-6-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин

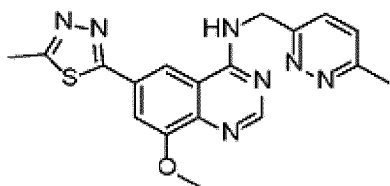


Стадия 1: Получение 8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиназолин-4-амин



Газообразный азот барботируют в течение 5 минут через смесь 6-бром-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин (промежуточное соединение 6) (250 мг, 0,69 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (194 мг, 0,76 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (25 мг, 0,03 ммоль) и ацетата калия (204 мг, 2,08 ммоль) в 1,4-диоксане (15,0 мл). Смесь нагревают до 90°C и выдерживают при указанной температуре в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтруют через Celite® и удаляют растворитель в вакууме. Остаток используют в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение 8-метокси-6-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амина

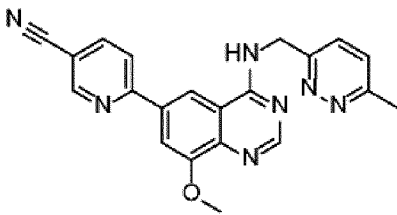
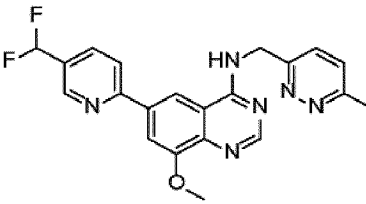
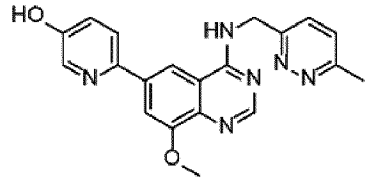
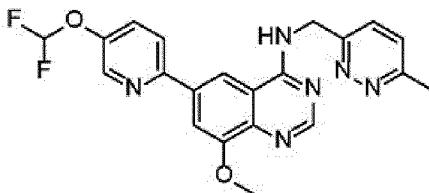


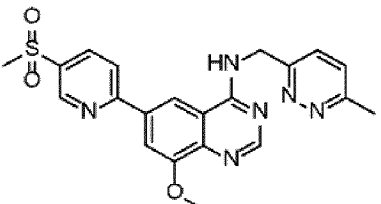
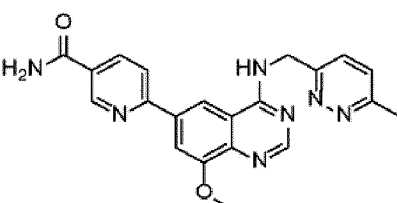
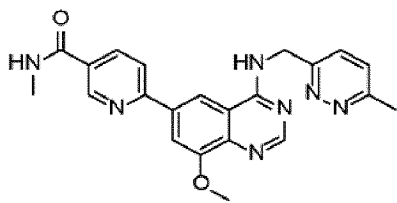
Газообразный азот барботируют в течение 5 минут через смесь 2-бром-5-метил-1,3,4-тиадиазола (34 мг, 0,19 ммоль), 8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиназолин-4-амина (70 мг, 0,17 ммоль), карбоната калия (36 мг, 0,26 ммоль) и воды (0,5 мл) в 1,4-диоксане (4,0 мл), затем к смеси добавляют тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (20 мг, 0,02 ммоль). Полученную смесь нагревают до 95°C и выдерживают при указанной температуре в течение 6 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтруют через Celite® и промывают осадок на фильтре этилацетатом (20 мл). Органические фазы объединяют, пропускают через гидрофобный фриттовый фильтр и удаляют растворитель в вакууме. Остаток очищают препаративной ЖХВД с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого не совсем белого вещества (21,0 мг, 32%).

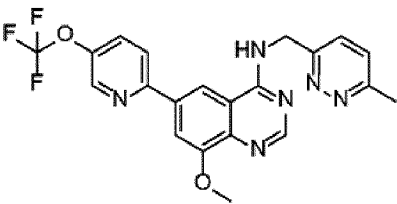
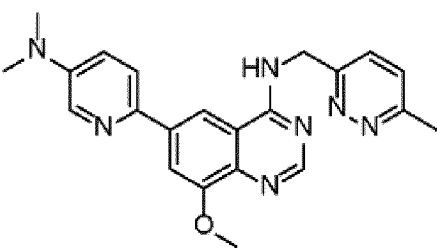
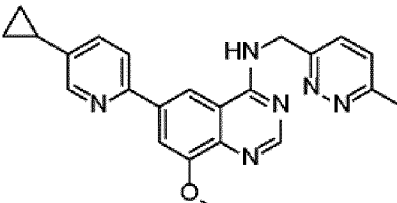
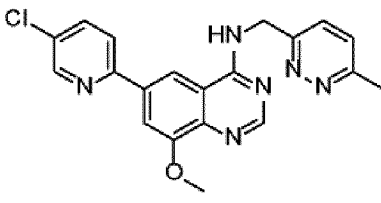
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,31 (дд, J=5,8, 5,8 Гц, 1 H), 8,47 (с, 1 H), 8,44 (д, J=1,7 Гц, 1 H), 7,80 (д, J=1,4 Гц, 1 H), 7,58 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 7,51 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 5,03 (д, J=5,8 Гц, 2 H), 4,03 (с, 3 H), 2,84 (с, 3 H), 2,60 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): [МН⁺]=380 при 2,13 мин.

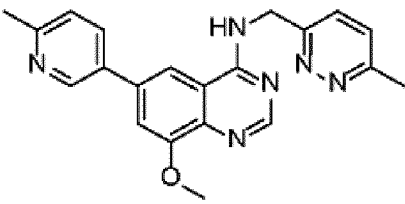
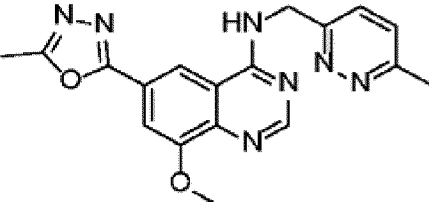
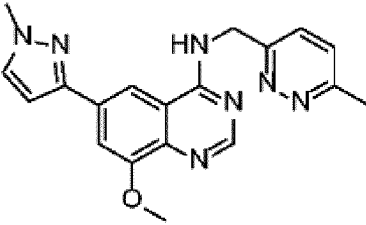
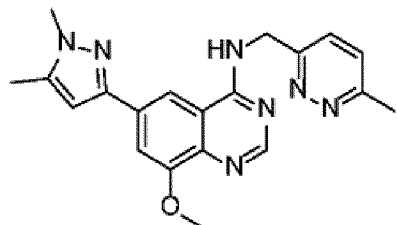
Соединения, представленные в таблице ниже, получают в соответствии с методикой, описанной для получения 8-метокси-6-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амина.

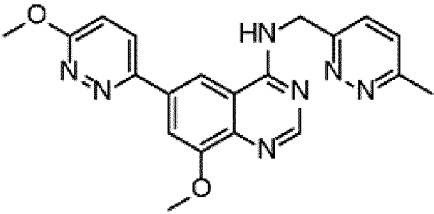
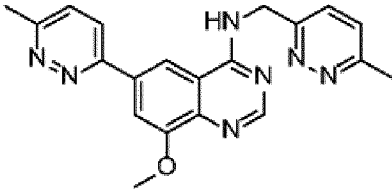
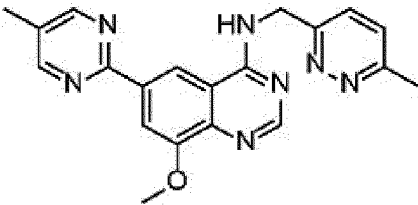
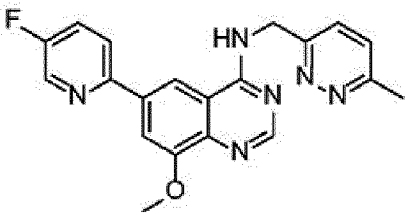
Пример №	Химическое название, структура	Аналитические данные: ¹ H ЯМР ЖХ-МС
Пример 116	8-Метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)хиназолин-4-амин 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,11 (дд, J=5,9, 5,9 Гц, 1 H), 8,57 (дд, J=1,7, 6,7 Гц, 2 H), 8,43 (с, 1 H), 8,12 (д, J=8,2 Гц, 1 H), 8,04 (д, J=1,4 Гц, 1 H), 7,81 (дд, J=1,9, 8,2 Гц, 1 H), 7,57 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 7,50 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 5,04 (д, J=5,8 Гц, 2 H), 4,02 (с, 3 H), 2,60 (с, 3 H), 2,39 (с, 3 H). ЖХМС (метод 4): [МН ⁺]=373 при 2,46 мин.

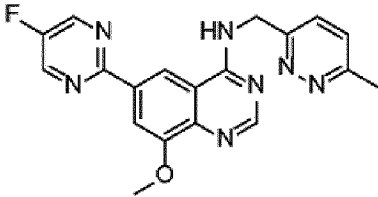
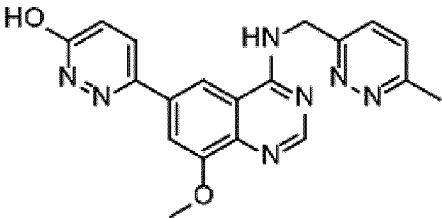
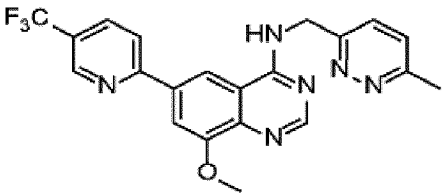
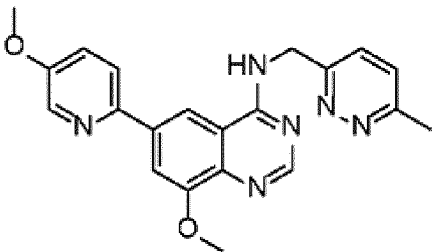
Пример 117	6-(8-Метокси-4-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)амино)хиназолин-6-ил)никотинонитрил 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,22-9,16 (м, 2 Н), 8,72 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 8,55-8,50 (м, 1 Н), 8,46 (с, 1 Н), 8,39 (д, $J=8,5$ Гц, 1 Н), 8,05 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,56 (д, $J=8,7$ Гц, 1 Н), 7,49 (д, $J=8,7$ Гц, 1 Н), 5,04 (д, $J=5,8$ Гц, 2 Н), 4,02 (с, 3 Н), 2,59 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=384$ при 3,09 мин.
Пример 118	6-(5-(Дифторметил)пиридин-2-ил)-8-метокси-N-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,19 (дд, $J=5,8$, 5,8 Гц, 1 Н), 8,95 (с, 1 Н), 8,68 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 8,46 (с, 1 Н), 8,35 (д, $J=8,4$ Гц, 1 Н), 8,22 (д, $J=8,4$ Гц, 1 Н), 8,07 (д, $J=1,4$ Гц, 1 Н), 7,58 (д, $J=8,7$ Гц, 1 Н), 7,51 (д, $J=8,7$ Гц, 1 Н), 7,25 (т, $J=55,4$ Гц, 1 Н), 5,06 (д, $J=5,8$ Гц, 2 Н), 4,04 (с, 3 Н), 2,61 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=409$ при 3,33 мин.
Пример 119	6-(8-Метокси-4-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)амино)хиназолин-6-ил)пиридин-3-ол 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,74-9,99 (м, 1 Н), 9,03 (дд, $J=5,8$, 5,8 Гц, 1 Н), 8,42 (д, $J=1,4$ Гц, 1 Н), 8,39 (с, 1 Н), 8,27 (д, $J=2,5$ Гц, 1 Н), 8,02 (д, $J=8,8$ Гц, 1 Н), 7,94 (д, $J=1,4$ Гц, 1 Н), 7,54 (д, $J=8,5$ Гц, 1 Н), 7,48 (д, $J=8,7$ Гц, 1 Н), 7,30 (дд, $J=2,8$, 8,7 Гц, 1 Н), 5,02 (д, $J=5,8$ Гц, 2 Н), 3,98 (с, 3 Н), 2,59 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=375$ при 2,14 мин.
Пример 120	6-(5-(Дифторметокси)пиридин-2-ил)-8-метокси-N-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,13 (дд, $J=5,8$, 5,8 Гц, 1 Н), 8,64 (д, $J=2,9$ Гц, 1 Н), 8,58 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 8,45 (с, 1 Н), 8,27 (д, $J=8,9$ Гц, 1 Н), 8,00 (д, $J=1,4$ Гц, 1 Н), 7,89 (дд, $J=2,9$, 8,8 Гц, 1 Н), 7,57 (д, $J=8,8$ Гц, 1 Н), 7,51 (д, $J=8,7$ Гц, 1 Н), 7,42 (т, $J=73,4$ Гц, 1 Н), 5,05 (д, $J=5,8$ Гц, 2 Н), 4,02 (с, 3 Н), 2,61 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=425$ при 2,78 мин.

Пример 121	8-Метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,26 (дд, $J=5,8$, 5,8 Гц, 1 Н), 9,20 (д, $J=2,0$ Гц, 1 Н), 8,75 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 8,53-8,42 (м, 3 Н), 8,08 (д, $J=1,4$ Гц, 1 Н), 7,59 (д, $J=8,7$ Гц, 1 Н), 7,51 (д, $J=8,8$ Гц, 1 Н), 5,06 (д, $J=5,8$ Гц, 2 Н), 4,04 (с, 3 Н), 3,40 (с, 3 Н), 2,61 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=437$ при 3,08 мин.
Пример 122	6-(8-Метокси-4-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)амино)хиназолин-6-ил)никотинамид 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,20-9,17 (м, 2 Н), 8,69 (д, $J=1,4$ Гц, 1 Н), 8,46 (с, 1 Н), 8,40 (дд, $J=2,3$, 8,4 Гц, 1 Н), 8,30 (д, $J=8,2$ Гц, 1 Н), 8,26 (с, 1 Н), 8,08 (д, $J=1,4$ Гц, 1 Н), 7,69-7,67 (м, 1 Н), 7,58 (д, $J=8,7$ Гц, 1 Н), 7,51 (д, $J=8,5$ Гц, 1 Н), 5,06 (д, $J=5,8$ Гц, 2 Н), 4,04 (с, 3 Н), 2,61 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=402$ при 2,65 мин.
Пример 123	6-(8-Метокси-4-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)амино)хиназолин-6-ил)-N-метилникотинамид 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,19 (т, $J=5,5$ Гц, 1 Н), 9,14 (д, $J=2,3$ Гц, 1 Н), 8,74-8,70 (м, 1 Н), 8,68 (д, $J=1,4$ Гц, 1 Н), 8,46 (с, 1 Н), 8,36 (дд, $J=2,3$, 8,4 Гц, 1 Н), 8,30 (д, $J=8,4$ Гц, 1 Н), 8,08 (д, $J=1,4$ Гц, 1 Н), 7,58 (д, $J=8,7$ Гц, 1 Н), 7,51 (д, $J=8,8$ Гц, 1 Н), 5,06 (д, $J=5,4$ Гц, 2 Н), 4,04 (с, 3 Н), 2,87 (д, $J=4,6$ Гц, 3 Н), 2,61 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=416$ при 2,12 мин.

Пример 124	8-Метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,17 (дд, $J=5,9$, 5,9 Гц, 1 H), 8,83 (д, $J=2,8$ Гц, 1 H), 8,62 (д, $J=1,5$ Гц, 1 H), 8,46 (с, 1 H), 8,34 (д, $J=8,9$ Гц, 1 H), 8,14 (дд, $J=1,9$, 8,7 Гц, 1 H), 8,01 (д, $J=1,5$ Гц, 1 H), 7,58 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,51 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 5,05 (д, $J=5,8$ Гц, 2 H), 4,03 (с, 3 H), 2,61 (с, 3 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}^+\text{H}] = 443$ при 3,10 мин.
Пример 125	6-[5-(Диметиламино)-2-пиридил]-8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,43-8,38 (м, 2 H), 8,26 (д, $J=2,9$ Гц, 1 H), 8,08-8,01 (м, 2 H), 7,56 (д, $J=8,5$ Гц, 1 H), 7,51 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,27 (дд, $J=3,1$, 9,0 Гц, 1 H), 7,22-7,17 (м, 1 H), 5,04 (д, $J=5,8$ Гц, 2 H), 4,00 (с, 3 H), 3,03 (с, 6 H), 2,98 (с, 3 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}^+\text{H}] = 402$ при 2,33 мин.
Пример 126	6-(5-Циклопропилпиридин-2-ил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,11 (дд, $J=5,8$, 5,8 Гц, 1 H), 8,55 (дд, $J=1,7$, 7,2 Гц, 2 H), 8,43 (с, 1 H), 8,09 (д, $J=8,3$ Гц, 1 H), 8,03 (д, $J=1,3$ Гц, 1 H), 7,61 (дд, $J=2,9$, 8,6 Гц, 1 H), 7,57 (д, $J=9,2$ Гц, 1 H), 7,50 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 5,04 (д, $J=5,6$ Гц, 2 H), 4,01 (с, 3 H), 2,60 (с, 3 H), 2,09-2,02 (м, 1 H), 1,11-1,05 (м, 2 H), 0,87-0,82 (м, 2 H). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}^+\text{H}] = 399$ при 3,82 мин.
Пример 127	6-(5-Хлорпиридин-2-ил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,14 (дд, $J=5,8$, 5,8 Гц, 1 H), 8,79 (д, $J=2,5$ Гц, 1 H), 8,61 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H), 8,45 (с, 1 H), 8,25 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 8,16 (дд, $J=2,5$, 8,7 Гц, 1 H), 8,01 (д, $J=1,4$ Гц, 1 H), 7,57 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,51 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 5,05 (д, $J=5,8$ Гц, 2 H), 4,02 (с, 3 H), 2,61 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}^+\text{H}] = 393$ при 3,51 мин.

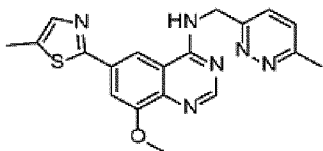
Пример 128	8-Метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(6-метилпиридин-3-ил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,05 (т, $J=5,9$ Гц, 1 Н), 9,00 (д, $J=2,6$ Гц, 1 Н), 8,43 (с, 1 Н), 8,25 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 8,21-8,17 (м, 1 Н), 7,61-7,55 (м, 2 Н), 7,50 (д, $J=8,7$ Гц, 1 Н), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1 Н), 5,04 (д, $J=5,8$ Гц, 2 Н), 4,03 (с, 3 Н), 2,61 (с, 3 Н), 2,56 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=373$ при 2,93 мин.
Пример 129	8-Метокси-6-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,37 (с, 1 Н), 8,58 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 8,49 (с, 1 Н), 7,72 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,56 (д, $J=8,5$ Гц, 1 Н), 7,50 (д, $J=8,7$ Гц, 1 Н), 5,02 (д, $J=3,6$ Гц, 2 Н), 4,02 (с, 3 Н), 2,65 (с, 3 Н), 2,60 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=364$ при 2,03 мин.
Пример 130	8-Метокси-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,97 (дд, $J=5,8, 5,8$ Гц, 1 Н), 8,38 (с, 1 Н), 8,25 (д, $J=1,4$ Гц, 1 Н), 7,82 (д, $J=2,3$ Гц, 1 Н), 7,69 (д, $J=1,3$ Гц, 1 Н), 7,55 (д, $J=8,7$ Гц, 1 Н), 7,50 (д, $J=8,7$ Гц, 1 Н), 6,85 (д, $J=2,3$ Гц, 1 Н), 5,02 (д, $J=5,6$ Гц, 2 Н), 3,98 (с, 3 Н), 3,95 (с, 3 Н), 2,60 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=362$ при 2,74 мин.
Пример 131	6-(1,5-Диметил-1Н-пиразол-3-ил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,95 (дд, $J=5,9, 5,9$ Гц, 1 Н), 8,37 (с, 1 Н), 8,20 (д, $J=1,4$ Гц, 1 Н), 7,65 (д, $J=1,3$ Гц, 1 Н), 7,55 (д, $J=8,7$ Гц, 1 Н), 7,50 (д, $J=8,7$ Гц, 1 Н), 6,66 (с, 1 Н), 5,02 (д, $J=5,8$ Гц, 2 Н), 3,97 (с, 3 Н), 3,82 (с, 3 Н), 2,60 (с, 3 Н), 2,34 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=376$ при 2,44 мин.

Пример 132	8-Метокси-6-(6-метоксипиридазин-3-ил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,07 (дд, $J=5,7$, 5,7 Гц, 1 H), 8,46 (с, 1 H), 8,38 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H), 8,23 (д, $J=9,8$ Гц, 1 H), 7,78 (д, $J=1,5$ Гц, 1 H), 7,58 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,51 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,20 (д, $J=9,8$ Гц, 1 H), 5,05 (д, $J=5,8$ Гц, 2 H), 4,01 (с, 3 H), 3,82 (с, 3 H), 2,61 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}^+\text{H}] = 390$ при 2,84 мин.
Пример 133	8-Метокси-6-(6-метилпиридазин-3-ил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,17 (дд, $J=5,6$, 5,6 Гц, 1 H), 8,65 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H), 8,47 (с, 1 H), 8,32 (д, $J=8,8$ Гц, 1 H), 8,10 (д, $J=1,5$ Гц, 1 H), 7,78 (д, $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,58 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,51 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 5,05 (д, $J=5,5$ Гц, 2 H), 4,05 (с, 3 H), 2,71 (с, 3 H), 2,60 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}^+\text{H}] = 374$ при 2,88 мин.
Пример 134	8-Метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-6-(5-метилпириимидин-2-ил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,29 (дд, $J=5,7$, 5,7 Гц, 1 H), 8,93 (д, $J=1,5$ Гц, 1 H), 8,84 (с, 2 H), 8,44 (с, 1 H), 8,22 (д, $J=1,5$ Гц, 1 H), 7,54 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,49 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 5,01 (д, $J=5,8$ Гц, 2 H), 4,02 (с, 3 H), 2,60 (с, 3 H), 2,38 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}^+\text{H}] = 374$ при 3,25 мин.
Пример 135	6-(5-Фтор-2-пиридил)-8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,12 (дд, $J=5,9$, 5,9 Гц, 1 H), 8,74 (д, $J=3,0$ Гц, 1 H), 8,57 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H), 8,44 (с, 1 H), 8,27 (дд, $J=4,3$, 8,9 Гц, 1 H), 8,00-7,94 (м, 2 H), 7,57 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,51 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 5,05 (д, $J=5,8$ Гц, 2 H), 4,02 (с, 3 H), 2,61 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}^+\text{H}] = 377$ при 3,45 мин.

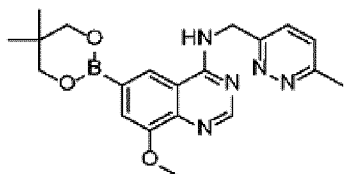
Пример 136	6-(5-Фторпиримидин-2-ил)-8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,76 (с, 1 H), 8,70 (с, 2 H), 8,61 (д, $J=1,5$ Гц, 1 H), 8,21 (д, $J=1,4$ Гц, 1 H), 7,57 (дд, $J=4,3, 4,3$ Гц, 1 H), 7,51 (д, $J=8,5$ Гц, 1 H), 7,37 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 5,13 (д, $J=4,6$ Гц, 2 H), 4,17 (с, 3 H), 2,76 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=378$ при 3,3 мин.
Пример 137	6-[8-Метокси-4-[(6-метилпиридазин-3-ил)метиламино]хиназолин-6-ил]пиридазин-3-ол 	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 13,32 (с, 1 H), 9,05 (brs, 1 H), 8,44 (с, 1 H), 8,34 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H), 8,21 (д, $J=10,1$ Гц, 1 H), 7,73 (д, $J=1,8$ Гц, 1 H), 7,57 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,51 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,13 (д, $J=9,9$ Гц, 1 H), 5,03 (с, 2 H), 3,98 (с, 3 H), 2,60 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=376$ при 2,33 мин.
Пример 138	8-Метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 9,21 (дд, $J=5,7, 5,7$ Гц, 1 H), 9,11 (с, 1 H), 8,72 (д, $J=1,5$ Гц, 1 H), 8,48 (с, 1 H), 8,43 (с, 2 H), 8,08 (д, $J=1,4$ Гц, 1 H), 7,58 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,51 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 5,06 (д, $J=5,6$ Гц, 2 H), 4,04 (с, 3 H), 2,61 (с, 3 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=427$ при 3,06 мин.
Пример 139	8-Метокси-6-(5-метоксипиримидин-2-ил)-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 9,08 (дд, $J=5,8, 5,8$ Гц, 1 H), 8,50 (д, $J=1,4$ Гц, 1 H), 8,45 (д, $J=2,6$ Гц, 1 H), 8,42 (с, 1 H), 8,17 (д, $J=2,8$ Гц, 1 H), 8,00 (д, $J=1,4$ Гц, 1 H), 7,60 (дд, $J=3,1, 8,9$ Гц, 1 H), 7,57 (д, $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,51 (д, $J=8,5$ Гц, 1 H), 5,04 (д, $J=5,6$ Гц, 2 H), 4,01 (с, 3 H), 3,93 (с, 3 H), 2,60 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=389$ при 3,11 мин.

Пример 140

8-Метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-метилтиазол-2-ил)хиназолин-4-амин

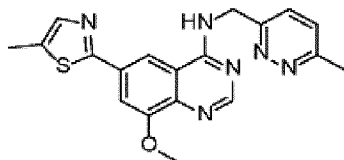


Стадия 1: Получение 6-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амина



Газообразный азот барботируют в течение 5 минут через смесь 6-бром-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амина (промежуточное соединение 6) (100 мг, 0,28 ммоль), бис(неопентилгликолято)дибора (66 мг, 0,29 ммоль), комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (10 мг, 0,02 ммоль) и ацетата калия (54 мг, 0,55 ммоль) в 1,4-диоксане (3,0 мл). Смесь нагревают до 100°C и выдерживают при указанной температуре в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь используют в следующей стадии в форме раствора в 1,4-диоксане без дополнительной очистки.

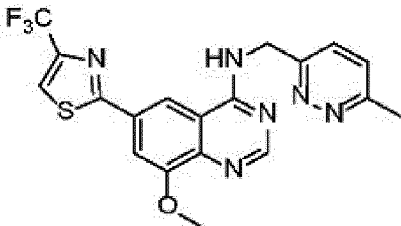
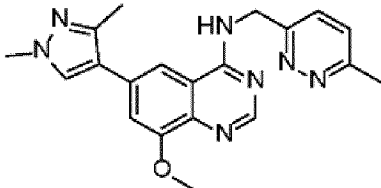
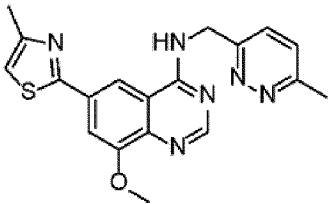
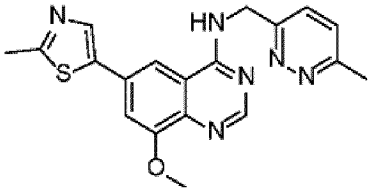
Стадия 2: Получение 8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-метилтиазол-2-ил)хиназолин-4-амина

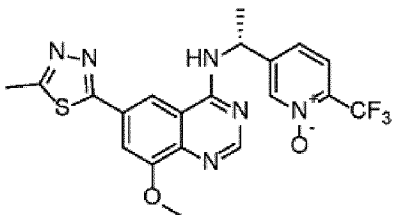
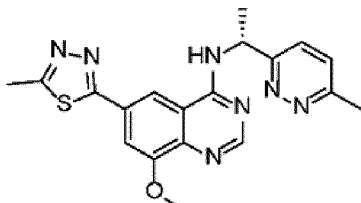
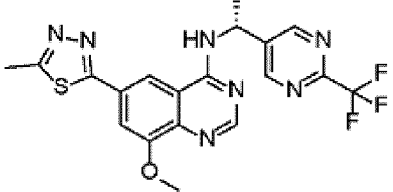
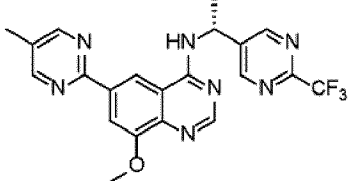


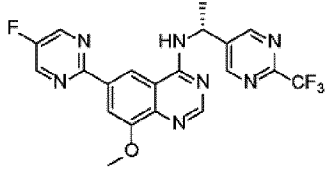
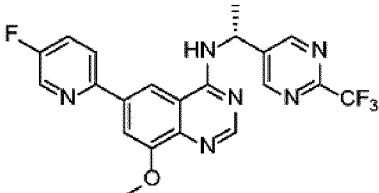
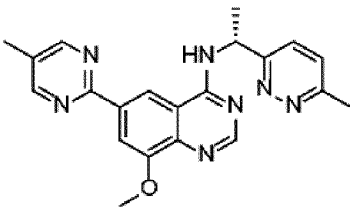
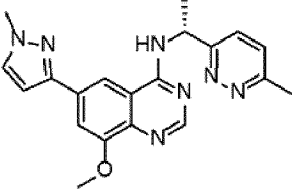
К указанному выше раствору 6-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амина (100 мг, 0,28 ммоль) добавляют водный карбонат цезия (181 мг, 0,56 ммоль, 0,4 мл), 2-бром-5-метилтиазол (64 мг, 0,28 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (20 мг, 0,02 ммоль). Полученную смесь нагревают до 95°C и выдерживают при указанной температуре в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтруют через Celite® и осадок на фильтре промывают этилацетатом (2 × 10 мл). Органические фазы промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл), пропускают через гидрофобный фриттовый фильтр и удаляют растворитель в вакууме. Остаток очищают препаративной ЖХВД с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого не совсем белого вещества (25 мг, 24%).

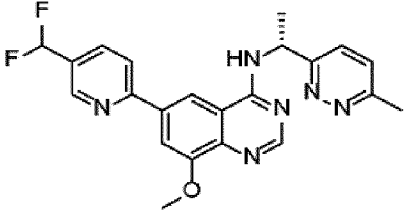
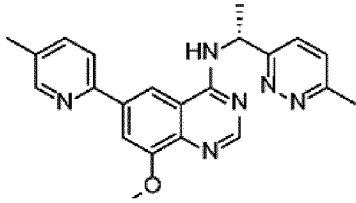
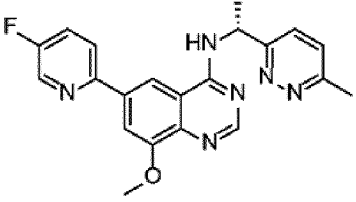
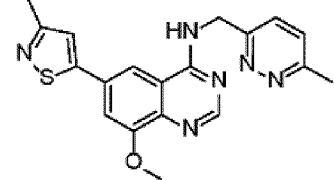
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,24 (дд, J=5,7, 5,7 Гц, 1 H), 8,43 (с, 1 H), 8,37 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,75 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,68 (д, J=1,1 Гц, 1 H), 7,57 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 7,50 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 5,02 (д, J=5,8 Гц, 2 H), 4,00 (с, 3 H), 2,60 (с, 3 H), 2,50 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): [МН⁺]=379 при 3,20 мин.

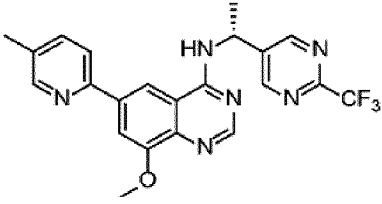
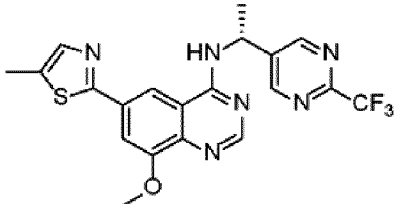
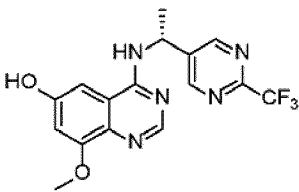
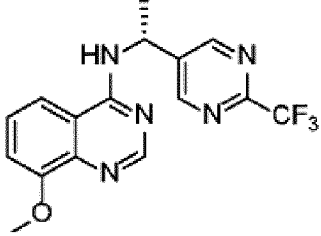
Соединения, представленные в таблице ниже, получают в соответствии с методикой, описанной для получения 8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-метилтиазол-2-ил)хиназолин-4-амин.

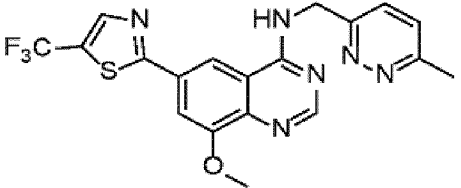
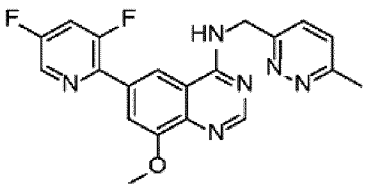
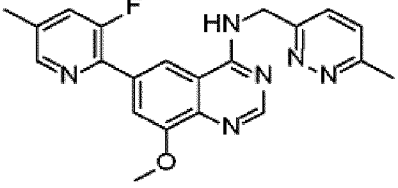
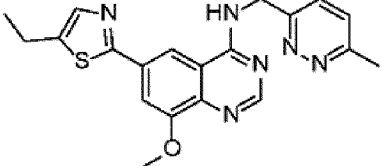
Пример №	Химическое название, структура	Аналитические данные: ¹ H ЯМР ЖХ-МС
Пример 141	8-Метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)хиназолин-4-амин 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,37 (дд, J=5,7, 5,7 Гц, 1 H), 8,64 (с, 1 H), 8,53 (д, J=1,6 Гц, 1 H), 8,47 (с, 1 H), 7,74 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,58 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 7,51 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 5,04 (д, J=5,8 Гц, 2 H), 4,04 (с, 3 H), 2,60 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): [МН+]=433 при 2,95 мин.
Пример 142	6-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,96 (дд, J=5,9, 5,9 Гц, 1 H), 8,39 (с, 1 H), 7,96 (д, J=1,4 Гц, 1 H), 7,62 (с, 1 H), 7,50 (д, J=5,6 Гц, 3 H), 5,01 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 3,96 (с, 3 H), 3,88 (с, 3 H), 2,60 (с, 3 H), 2,29 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): [МН+]=376 при 2,37 мин.
Пример 143	8-Метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(4-метилтиазол-2-ил)хиназолин-4-амин 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,26 (дд, J=5,8, 5,8 Гц, 1 H), 8,44-8,41 (м, 2 H), 7,76 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,56 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 7,50 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 7,42 (с, 1 H), 5,03 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 4,01 (с, 3 H), 2,60 (с, 3 H), 2,49 (д, J=0,7 Гц, 3 H). ЖХМС (метод 3): [МН+]=379 при 3,39 мин.
Пример 144	8-Метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(2-метилтиазол-5-ил)хиназолин-4-амин 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,98 (дд, J=5,8, 5,8 Гц, 1 H), 8,32 (с, 1 H), 8,15 (с, 1 H), 7,98 (д, J=1,6 Гц, 1 H), 7,47 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 7,42 (д, J=8,4 Гц, 2 H), 4,94 (д, J=5,8 Гц, 2 H), 3,92 (с, 3 H), 2,65 (с, 3 H), 2,52 (с, 3 H). ЖХМС (метод 4): [МН+]=379 при 2,33 мин.

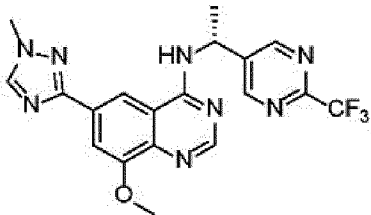
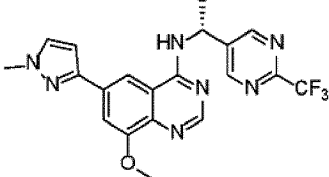
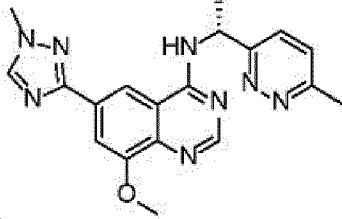
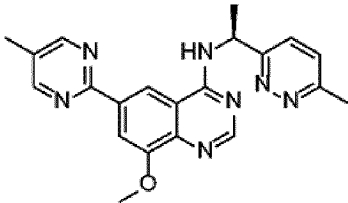
Пример 145	(R)-5-(1-((8-Метокси-6-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хиназолин-4-ил)амино)этил)-2-(трифторметил)пиридин-1-оксид 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,72 (д, $J=7,2$ Гц, 1 Н), 8,52 (с, 1 Н), 8,46 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 8,40 (с, 1 Н), 7,84 (д, $J=8,4$ Гц, 1 Н), 7,67 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,50 (д, $J=8,3$ Гц, 1 Н), 5,52-5,46 (м, 1 Н), 3,94 (с, 3 Н), 2,77 (с, 3 Н), 1,59 (д, $J=7,0$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=463$ при 2,57 мин.
Пример 146	(R)-8-Метокси-6-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,87 (д, $J=7,4$ Гц, 1 Н), 8,50 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 8,34 (с, 1 Н), 7,69 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,55 (д, $J=8,7$ Гц, 1 Н), 7,42 (д, $J=8,7$ Гц, 1 Н), 5,71-5,65 (м, 1 Н), 3,93 (с, 3 Н), 2,76 (с, 3 Н), 2,52 (с, 3 Н), 1,64 (д, $J=7,2$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=394$ при 2,30 мин.
Пример 147	(R)-8-Метокси-6-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,18 (с, 2 Н), 8,88 (д, $J=6,9$ Гц, 1 Н), 8,52 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 8,48 (с, 1 Н), 7,75 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 5,71-5,66 (м, 1 Н), 4,02 (с, 3 Н), 2,85 (с, 3 Н), 1,75 (д, $J=7,2$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=448$ при 4,09 мин.
Пример 148	8-Метокси-6-(5-метилпиримидин-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,20 (с, 2 Н), 8,98-8,94 (м, 2 Н), 8,86 (с, 2 Н), 8,46 (с, 1 Н), 8,22 (д, $J=1,4$ Гц, 1 Н), 5,73-5,68 (м, 1 Н), 4,01 (с, 3 Н), 2,38 (с, 3 Н), 1,76 (д, $J=7,0$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=442$ при 4,13 мин.

Пример 149	6-(5-Фторпиримидин-2-ил)-8-метокси-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]хиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,20 (с, 2 H), 9,09 (с, 2 H), 9,00-8,94 (м, 2 H), 8,48 (с, 1 H), 8,17 (д, J=1,4 Гц, 1 H), 5,73-5,68 (м, 1 H), 4,01 (с, 3 H), 1,76 (д, J=7,2 Гц, 3 H). ЖХМС (метод 4): [МН+]=446 при 3,48 мин.
Пример 150	6-(5-Фтор-2-пиридил)-8-метокси-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]хиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,19 (с, 2 H), 8,76-8,72 (м, 2 H), 8,59 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 8,44 (с, 1 H), 8,31 (дд, J=4,3, 9,0 Гц, 1 H), 8,02-7,97 (м, 2 H), 5,72-5,67 (м, 1 H), 4,01 (с, 3 H), 1,76 (д, J=7,2 Гц, 3 H). ЖХМС (метод 4): [МН+]=445 при 3,58 мин.
Пример 151	8-Метокси-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-6-(5-метилпиримидин-2-ил)хиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,05 (д, J=1,4 Гц, 1 H), 9,00 (д, J=7,5 Гц, 1 H), 8,86 (с, 2 H), 8,40 (с, 1 H), 8,21 (д, J=1,4 Гц, 1 H), 7,64 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 7,50 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 5,81-5,76 (м, 1 H), 4,01 (с, 3 H), 2,59 (с, 3 H), 2,39 (с, 3 H), 1,72 (д, J=7,2 Гц, 3 H). ЖХМС (метод 3): [МН+]=388 при 3,64 мин.
Пример 152	8-Метокси-6-(1-метилпиразол-3-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]хиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,60 (д, J=7,4 Гц, 1 H), 8,36-8,33 (м, 2 H), 7,83 (д, J=2,1 Гц, 1 H), 7,69 (д, J=1,3 Гц, 1 H), 7,62 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 7,50 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 6,92 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 5,78-5,73 (м, 1 H), 3,97 (с, 3 H), 3,96 (с, 3 H), 2,59 (с, 3 H), 1,72 (д, J=7,2 Гц, 3 H). ЖХМС (метод 4): [МН+]=376 при 2,44 мин.

Пример 153	6-[5-(Дифторметил)-2-пиридил]-8-метокси-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,96 (с, 1 H), 8,83 (д, $J=7,4$ Гц, 1 H), 8,77 (д, $J=1,5$ Гц, 1 H), 8,43-8,40 (м, 2 H), 8,23 (д, $J=8,4$ Гц, 1 H), 8,07 (д, $J=1,4$ Гц, 1 H), 7,64 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,51 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,26 (т, $J=53,8$ Гц, 1 H), 5,82-5,76 (м, 1 H), 4,02 (с, 3 H), 2,60 (с, 3 H), 1,74 (д, $J=7,2$ Гц, 3 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=423$ при 3,01 мин.
Пример 154	8-Метокси-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-6-(5-метил-2-пиридил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,78 (д, $J=6,8$ Гц, 1 H), 8,67 (д, $J=1,4$ Гц, 1 H), 8,60 (д, $J=1,9$ Гц, 1 H), 8,39 (с, 1 H), 8,18 (д, $J=8,2$ Гц, 1 H), 8,04 (д, $J=1,3$ Гц, 1 H), 7,83 (дд, $J=1,9$, 8,2 Гц, 1 H), 7,63 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,51 (д, $J=8,8$ Гц, 1 H), 5,81-5,76 (м, 1 H), 4,01 (с, 3 H), 2,60 (с, 3 H), 2,40 (с, 3 H), 1,74 (д, $J=7,0$ Гц, 3 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=387$ при 2,64 мин.
Пример 155	6-(5-Фтор-2-пиридил)-8-метокси-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,72 (д, $J=2,8$ Гц, 1 H), 8,62 (с, 1 H), 8,36 (с, 1 H), 8,29 (дд, $J=4,7$, 8,9 Гц, 1 H), 7,95 (с, 1 H), 7,96-7,89 (м, 1 H), 7,62 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,50 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 5,73 (кв, $J=7,0$ Гц, 1 H), 3,99 (с, 3 H), 1,71 (д, $J=7,2$ Гц, 3 H). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=391$ при 2,70 мин.
Пример 156	8-Метокси-6-(3-метилизотиазол-5-ил)-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,14 (дд, $J=5,6$, 5,6 Гц, 1 H), 8,44 (с, 1 H), 8,23 (с, 1 H), 8,19 (с, 1 H), 7,77 (с, 1 H), 7,57 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,51 (д, $J=8,8$ Гц, 2 H), 5,03 (д, $J=5,5$ Гц, 2 H), 2,60 (с, 3 H), 2,51 (с, 3 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=379$ при 2,49 мин.

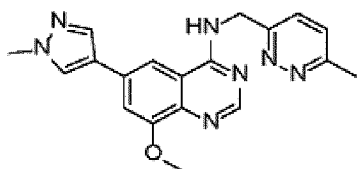
Пример 157	(R)-8-Метокси-6-(5-метилпиридин-2-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин 	ЖХМС: метод 5-0,65 мин., 441 [M+H]⁺, CSH 2 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. 9,17 (с, 2 H), 8,69 (д, J=6,6 Гц, 1 H), 8,53-8,60 (м, 2 H), 8,42 (с, 1 H), 8,12 (д, J=8,3 Гц, 1 H), 7,99 (д, J=1,3 Гц, 1 H), 7,81 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1 H), 5,59-5,70 (м, 1 H), 4,00 (с, 3 H), 2,38 (с, 3 H), 1,75 (д, J=7,0 Гц, 3 H)
Пример 158	(R)-8-метокси-6-(5-метилтиазол-2-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин 	ЖХМС: метод 5-0,73 мин. 447 [M+H]⁺, CSH 2 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. 9,16 (с, 2 H), 8,79 (д, J=7,0 Гц, 1 H), 8,34-8,50 (м, 2 H), 7,69 (дд, J=5,9, 1,1 Гц, 2 H), 5,67 (т, J=7,0 Гц, 1 H), 3,98 (с, 3 H), 2,55 (с, 3 H), 1,74 (д, J=7,0 Гц, 3 H)
Пример 159	(R)-8-метокси-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-6-ол 	Соединение, полученное в качестве побочного продукта при получении соединения примера 156В. ЖХМС: 0,49 мин. 366,1 [M+H]⁺, метод 5. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. 9,87 (с, 1 H), 9,12 (с, 2 H), 8,22 (с, 1 H), 8,13 (д, J=7,0 Гц, 1 H), 7,13 (д, J=2,2 Гц, 1 H), 6,83 (д, J=2,2 Гц, 1 H), 5,50-5,60 (м, 1 H), 3,85 (с, 3 H), 1,67 (д, J=7,5 Гц, 3 H)
Пример 160	(R)-8-Метокси-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин 	Соединение, полученное в качестве побочного продукта при получении соединения примера 156В. ЖХМС: 0,46 мин., [M+H]⁺ 350, метод 5. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. 9,14 (с, 2 H), 8,44-8,53 (м, 1 H), 8,40 (с, 1 H), 7,83-7,96 (м, 1 H), 7,44-7,55 (м, 1 H), 7,23-7,35 (м, 1 H), 5,54-5,72 (м, 1 H), 3,90 (с, 3 H), 1,69 (д, J=7,0 Гц, 3 H)

Пример 161	8-Метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,32 (дд, $J=5,9$, 5,9 Гц, 1 H), 8,61 (дд, $J=1,4$, 9,9 Гц, 2 H), 8,49 (с, 1 H), 7,81 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H), 7,59 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,51 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 5,04 (д, $J=5,8$ Гц, 2 H), 4,03 (с, 3 H), 2,61 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}^+]=433$ при 3,86 мин.
Пример 296	6-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,96 (дд, $J=5,8$, 5,8 Гц, 1 H), 8,38 (с, 1 H), 7,86 (д, $J=1,3$ Гц, 1 H), 7,55-7,48 (м, 2 H), 7,39 (д, $J=1,4$ Гц, 1 H), 6,51 (с, 1 H), 5,01 (д, $J=5,9$ Гц, 2 H), 4,32-4,30 (м, 2 H), 3,96 (с, 3 H), 3,90 (дд, $J=5,5$, 5,5 Гц, 2 H), 2,65-2,59 (м, 5 H). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}^+]=395$ при 2,48 мин.
Пример 297	6-(3-Фтор-5-метил-2-пиридил)-8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,77 (дд, $J=5,9$, 5,9 Гц, 1 H), 8,32 (с, 1 H), 7,50-7,47 (м, 3 H), 7,07 (д, $J=1,5$ Гц, 1 H), 4,98 (д, $J=5,9$ Гц, 2 H), 3,92 (с, 3 H), 2,60 (с, 3 H), 2,10-2,02 (м, 1 H), 1,07-1,02 (м, 2 H), 0,89-0,84 (м, 2 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}^+]=392$ при 2,57 мин.
Пример 298	6-(5-Этилтиазол-2-ил)-8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,25 (дд, $J=5,8$, 5,8 Гц, 1 H), 8,43 (с, 1 H), 8,38 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H), 7,76 (д, $J=1,5$ Гц, 1 H), 7,71 (с, 1 H), 7,56 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,50 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 5,02 (д, $J=5,8$ Гц, 2 H), 4,00 (с, 3 H), 2,95 (кв, $J=7,4$ Гц, 2 H), 2,60 (с, 3 H), 1,33 (дд, $J=7,5$, 7,5 Гц, 3 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}^+]=393$ при 2,76 мин.

Пример 299	(R)-8-Метокси-6-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,18 (с, 2 H), 8,87 (д, $J=7,3$ Гц, 1 H), 8,64 (с, 1 H), 8,58 (д, $J=1,4$ Гц, 1 H), 8,43 (с, 1 H), 7,82 (д, $J=1,4$ Гц, 1 H), 5,72-5,66 (м, 1 H), 3,99 (д, $J=4,9$ Гц, 6 H), 1,74 (д, $J=7,2$ Гц, 3 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=431$ при 3,51 мин.
Пример 300	(R)-8-Метокси-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,18 (с, 2 H), 8,59 (д, $J=7,0$ Гц, 1 H), 8,39 (с, 1 H), 8,28 (д, $J=1,5$ Гц, 1 H), 7,84 (д, $J=2,1$ Гц, 1 H), 7,67 (д, $J=1,4$ Гц, 1 H), 6,90 (д, $J=2,3$ Гц, 1 H), 5,70-5,65 (м, 1 H), 3,98 (с, 3 H), 3,96 (с, 3 H), 1,75 (д, $J=7,2$ Гц, 3 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=430$ при 4,14 мин.
Пример 301	(R)-8-Метокси-6-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,92 (д, $J=7,4$ Гц, 1 H), 8,67 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H), 8,64 (д, $J=0,5$ Гц, 1 H), 8,37 (с, 1 H), 7,82 (д, $J=1,4$ Гц, 1 H), 7,62 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,50 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 5,81-5,72 (м, 1 H), 4,00 (с, 3 H), 3,98 (с, 3 H), 2,59 (с, 3 H), 1,71 (д, $J=7,2$ Гц, 3 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=377$ при 2,93 мин.
Пример 326	8-Метокси-N-[(1S)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-6-(5-метилпиримидин-2-ил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,05 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H), 8,99 (д, $J=7,2$ Гц, 1 H), 8,86 (с, 2 H), 8,40 (с, 1 H), 8,21 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H), 7,63 (д, $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,50 (д, $J=8,8$ Гц, 1 H), 5,81-5,76 (м, 1 H), 4,01 (с, 3 H), 2,59 (с, 3 H), 2,38 (с, 3 H), 1,72 (д, $J=7,2$ Гц, 3 H). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=388$ при 3,64 мин. Хиральный анализ (метод 37) при 2,21 мин.

Пример 163

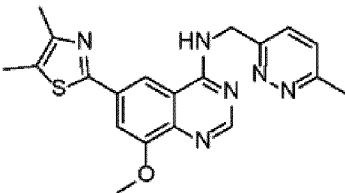
8-Метокси-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин



К раствору 6-бром-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин (промежуточное соединение 6) (100 мг, 0,28 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) добавляют 1-метил-4-(трибутилстаннил)-1Н-пиразол (124 мг, 0,33 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (32 мг, 0,03 ммоль). Полученную смесь нагревают до 80°C и выдерживают при указанной температуре в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтруют через Celite®. Осадок на Celite® промывают этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органически фазы промывают 1 N водным раствором фторида калия (10 мл), фильтруют через гидрофобный фриттовый фильтр и удаляют растворитель в вакууме. Остаток очищают препаративной ЖХВД с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого не совсем белого вещества (6,7 мг, 7%).

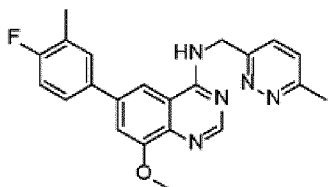
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,83 (дд, J=5,8, 5,8 Гц, 1 H), 8,36 (с, 1 H), 8,27 (с, 1 H), 8,09 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 8,02 (с, 1 H), 7,55 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 7,52-7,46 (м, 2 H), 5,03 (д, J=5,8 Гц, 2 H), 3,98 (с, 3 H), 3,92 (с, 3 H), 2,60 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): [МН⁺]=362 при 2,64 мин.

Соединения, представленные в таблице ниже, получают в соответствии с методикой, описанной для получения 8-метокси-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин.

Пример №	Химическое название структура	Аналитические данные: ¹ H ЯМР ЖХ-МС
Пример 163а	6-(4,5-Диметилтиазол-2-ил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,24 (дд, J=5,8, 5,8 Гц, 1 H), 8,42 (с, 1 H), 8,32 (д, J=1,6 Гц, 1 H), 7,70 (д, J=1,6 Гц, 1 H), 7,56 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 7,50 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 5,02 (д, J=5,8 Гц, 2 H), 4,00 (с, 3 H), 2,60 (с, 3 H), 2,44 (с, 3 H), 2,38 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): [МН ⁺]=393 при 3,43 мин.

Пример 164

6-(4-Фтор-3-метилфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин

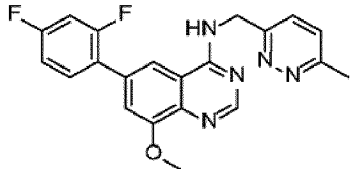
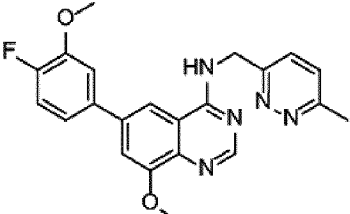


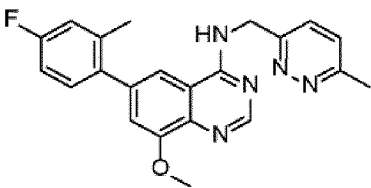
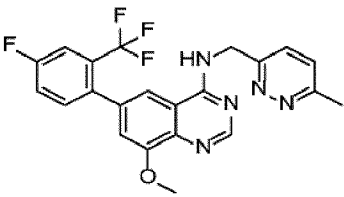
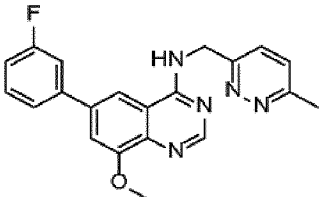
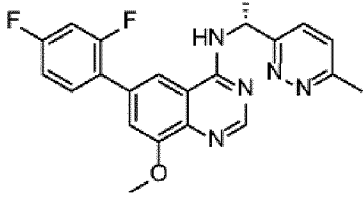
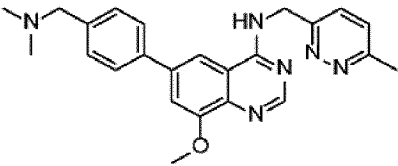
К раствору 6-бром-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин (промежуточное соединение 6) (70 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-диоксане (4,0 мл) добавляют 4-фтор-3-метилфенилбороновую кислоту (33 мг, 0,21 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (20 мг, 0,02 ммоль), карбонат калия (36 мг, 0,26 ммоль) и воду (0,5 мл). Полученную смесь нагревают до 95°C и выдерживают при указанной температуре в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтруют через Celite®. Осадок на Celite® промывают этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органически фазы промывают насыщенным раствором соли (2 × 20 мл), фильтруют через гидрофобный фриттовый фильтр и удаляют растворитель в вакууме. Остаток очищают препаративной ЖХВД с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого не совсем белого вещества (18 мг, 24%).

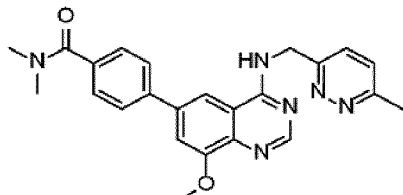
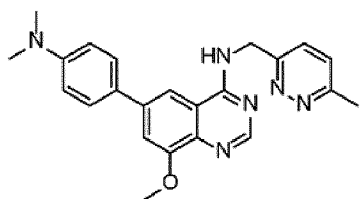
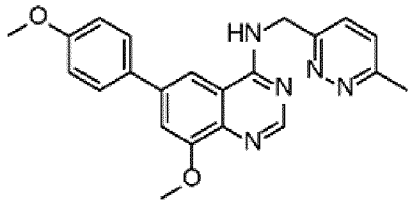
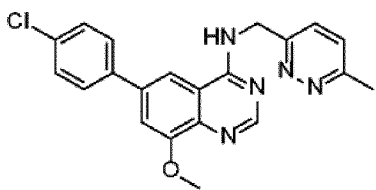
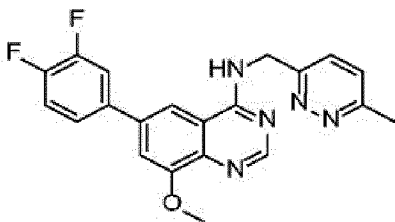
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,03 (дд, J=5,8, 5,8 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,15 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=2,0, 7,4 Гц, 1H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,57-7,49 (м, 3H), 7,31 (дд, J=9,1, 9,1 Гц, 1H), 5,03 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,37 (д, J=1,8 Гц, 3H).

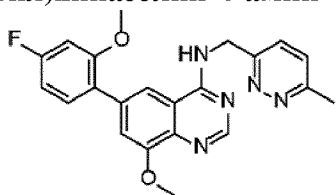
ЖХМС (метод 4): [МН⁺]=390 при 3,12 мин.

Соединения, представленные в таблице ниже, получают в соответствии с методикой, описанной для получения 6-(4-Фтор-3-метилфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин.

Пример №	Химическое название структура	Аналитические данные: ¹ H ЯМР ЖХ-МС
Пример 165	6-(2,4-Дифторфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,00 (дд, J=5,8, 5,8 Гц, 1 H), 8,43 (с, 1 H), 8,02 (с, 1 H), 7,77-7,70 (м, 1 H), 7,50 (дд, J=8,4, 19,7 Гц, 2 H), 7,45-7,41 (м, 1 H), 7,38 (с, 1 H), 7,30-7,25 (м, 1 H), 4,99 (д, J=5,8 Гц, 2 H), 3,95 (с, 3 H), 2,58 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): [МН ⁺]=394 при 3,68 мин.
Пример 166	6-(4-Фтор-3-метоксифенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,03 (дд, J=5,8, 5,8 Гц, 1 H), 8,42 (с, 1 H), 8,14 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,60-7,49 (м, 3 H), 7,46-7,35 (м, 2 H), 5,04 (д, J=5,8 Гц, 2 H), 4,04 (с, 3 H), 4,01 (с, 3 H), 2,60 (с, 3 H). ЖХМС (метод 4): [МН ⁺]=406 при 2,97 мин.

Пример 167	6-(4-Фтор-2-метилфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,91 (дд, $J=5,8$, 5,8 Гц, 1 H), 8,43 (с, 1 H), 7,82 (д, $J=1,3$ Гц, 1 H), 7,51 (кв, $J=8,7$ Гц, 2 H), 7,40 (дд, $J=6,1$, 8,5 Гц, 1 H), 7,27-7,23 (м, 2 H), 7,19-7,13 (м, 1 H), 4,98 (д, $J=5,8$ Гц, 2 H), 3,95 (с, 3 H), 2,59 (с, 3 H), 2,34 (с, 3 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=390$ при 3,04 мин.
Пример 168	6-(4-Фтор-2-(трифторметил)фенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,91 (дд, $J=5,8$, 5,8 Гц, 1 H), 8,46 (с, 1 H), 7,84-7,80 (м, 2 H), 7,73-7,62 (м, 2 H), 7,51 (дд, $J=8,7$, 12,1 Гц, 2 H), 7,22 (с, 1 H), 4,97 (д, $J=5,8$ Гц, 2 H), 3,91 (с, 3 H), 2,59 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=444$ при 4,23 мин.
Пример 169	6-(3-Фторфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,06 (дд, $J=5,9$, 5,9 Гц, 1 H), 8,43 (с, 1 H), 8,25 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H), 7,78 (д, $J=7,8$ Гц, 2 H), 7,61-7,55 (м, 3 H), 7,51 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,30-7,24 (м, 1 H), 5,04 (д, $J=5,8$ Гц, 2 H), 4,04 (с, 3 H), 2,60 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=376$ при 3,68 мин.
Пример 170	6-(2,4-Дифторфенил)-8-метокси-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,35 (с, 1 H), 8,14 (с, 1 H), 7,77-7,69 (м, 1 H), 7,59 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,49 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,43-7,35 (м, 2 H), 7,29-7,23 (м, 1 H), 5,69 (д, $J=8,5$ Гц, 1 H), 3,93 (с, 3 H), 3,79 (с, 3 H), 1,66 (д, $J=7,2$ Гц, 3 H). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=408$ при 4,22 мин.
Пример 171	Формиат 6-[4-[(диметиламино)метил]фенил]-8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,04 (brs, 1 H), 8,40 (с, 1 H), 8,21 (с, 1 H), 8,18 (д, $J=1,1$ Гц, 1 H), 7,85 (д, $J=8,2$ Гц, 2 H), 7,55 (дд, $J=3,5$, 5,1 Гц, 2 H), 7,52-7,44 (м, 3 H), 5,02 (с, 2 H), 4,02 (с, 3 H), 3,52 (с, 2 H), 2,59 (с, 3 H), 2,22 (с, 6 H). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=415$ при 3,24 мин.

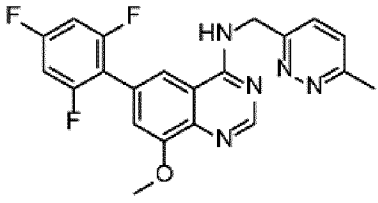
Пример 172	4-[8-Метокси-4-[(6-метилпиридазин-3-ил)метиламино]хиназолин-6-ил]-N, N-диметилбензамид 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,11 (дд, $J=5,3$, 5,3 Гц, 1 H), 8,46 (с, 1 H), 8,28 (с, 1 H), 7,99 (д, $J=8,3$ Гц, 2 H), 7,64-7,58 (м, 4 H), 7,54 (д, $J=8,6$ Гц, 1 H), 5,07 (д, $J=5,8$ Гц, 2 H), 4,07 (с, 3 H), 3,04 (м, 6 H), 2,64 (с, 3 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{MH}^+]=429$ при 2,40 мин.
Пример 173	6-[4-(Диметиламино)фенил]-8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,67 (с, 1 H), 7,58-7,50 (м, 5 H), 7,38-7,32 (м, 2 H), 6,82 (д, $J=8,9$ Гц, 2 H), 5,10 (д, $J=4,1$ Гц, 2 H), 4,09 (с, 3 H), 3,03 (с, 6 H), 2,74 (с, 3 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{MH}^+]=401$ при 2,78 мин.
Пример 174	8-Метокси-6-(4-метоксифенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,01 (дд, $J=5,9$, 5,9 Гц, 1 H), 8,39 (с, 1 H), 8,17 (с, 1 H), 8,14 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H), 7,86-7,83 (м, 2 H), 7,57-7,48 (м, 3 H), 7,10 (д, $J=8,9$ Гц, 2 H), 5,03 (д, $J=5,8$ Гц, 2 H), 4,02 (с, 3 H), 3,84 (с, 3 H), 2,60 (с, 3 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{MH}^+]=388$ при 2,83 мин.
Пример 175	6-(4-Хлорфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,06 (дд, $J=5,9$, 5,9 Гц, 1 H), 8,42 (с, 1 H), 8,23-8,19 (м, 1 H), 7,95-7,92 (м, 2 H), 7,61 (д, $J=8,8$ Гц, 2 H), 7,58-7,55 (м, 2 H), 7,50 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 5,03 (д, $J=5,8$ Гц, 2 H), 4,03 (с, 3 H), 2,60 (с, 3 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{MH}^+]=392$ при 3,18 мин.
Пример 176	6-(3,4-Дифторфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,04 (дд, $J=5,9$, 5,9 Гц, 1 H), 8,41 (с, 1 H), 8,20 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H), 8,00 (ддд, $J=2,3$, 7,8, 12,5 Гц, 1 H), 7,79-7,75 (м, 1 H), 7,65-7,59 (м, 1 H), 7,55 (д, $J=8,8$ Гц, 2 H), 7,49 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 5,02 (д, $J=5,8$ Гц, 2 H), 4,02 (с, 3 H), 2,59 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): $[\text{MH}^+]=394$ при 3,79 мин.

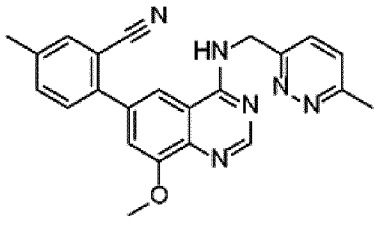
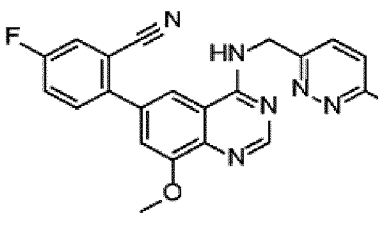
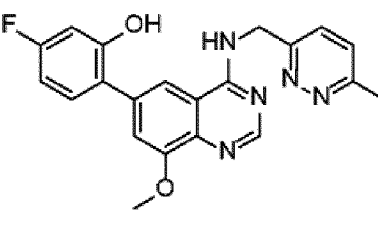
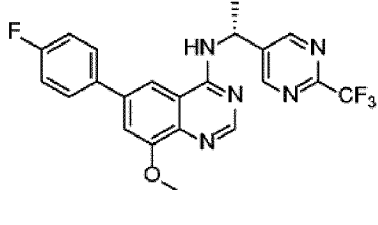
Пример 176а**6-(4-Фтор-2-метоксифенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин**

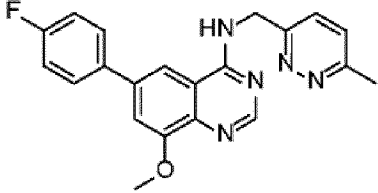
К раствору 6-бром-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин (промежуточное соединение 6) (70 мг, 0,19 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (3,0 мл) добавляют (4-фтор-2-метоксифенил)бороновую кислоту (41 мг, 0,24 ммоль), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (8,2 мг, 0,01 ммоль), карбонат цезия (130 мг, 0,40 ммоль) и воду (0,3 мл). Полученную смесь нагревают до 95°C и выдерживают при указанной температуре в течение 118 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтруют через Celite®. Осадок на Celite® промывают этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (2 × 20 мл), фильтруют через гидрофобный фриттовый фильтр и удаляют растворитель в вакууме. Остаток очищают препаративной ЖХВД с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого не совсем белого вещества (35 мг, 45%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,92 (дд, J=5,8, 5,8 Гц, 1 H), 8,41 (с, 1 H), 7,91 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,54-7,46 (м, 3 H), 7,37 (д, J=1,4 Гц, 1 H), 7,10 (дд, J=2,4, 11,5 Гц, 1 H), 6,97-6,91 (м, 1 H), 4,99 (д, J=5,6 Гц, 2 H), 3,93 (с, 3 H), 3,84 (с, 3 H), 2,59 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): [MН+]=406 при 3,97 мин.

Соединения, представленные таблице ниже, получают с использованием описанной выше методики, исходя из соответствующего промежуточного соединения, указанного в таблице.

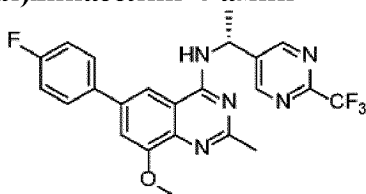
Пример №	Химическое название, структура	Аналитические данные: ¹ H ЯМР ЖХ-МС	Исходное промежуточное соединение
Пример 177	8-Метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(2,4,6-трифторфенил)хиназолин-4-амин 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,00 (дд, J=5,8, 5,8 Гц, 1 H), 8,47 (с, 1 H), 7,98 (с, 1 H), 7,54 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 7,49 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 7,43 (дд, J=8,6, 8,6 Гц, 2 H), 7,33 (с, 1 H), 4,99 (д, J=5,8 Гц, 2 H), 3,93 (с, 3 H), 2,59 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): [MН+]=412 при 3,66 мин.	Промежуточное соединение 6

Пример 178	2-(8-Метокси-4-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)амино)хиназолин-6-ил)-5-метилбензонитрил 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,05 (дд, $J=5,7$, 5,7 Гц, 1 H), 8,47 (с, 1 H), 8,08 (д, $J=1,8$ Гц, 1 H), 7,86 (с, 1 H), 7,69 (с, 2 H), 7,54 (д, $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,50-7,47 (м, 2 H), 5,02 (д, $J=5,6$ Гц, 2 H), 3,99 (с, 3 H), 2,60 (с, 3 H), 2,45 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=387$ при 3,88 мин.	Промежуточное соединение 6
Пример 179	5-Фтор-2-(8-метокси-4-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)амино)хиназолин-6-ил)бензонитрил 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,07 (дд, $J=5,8$, 5,8 Гц, 1 H), 8,48 (с, 1 H), 8,10-8,05 (м, 2 H), 7,87-7,76 (м, 2 H), 7,55-7,48 (м, 3 H), 5,02 (д, $J=5,8$ Гц, 2 H), 3,99 (с, 3 H), 2,60 (с, 3 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=401$ при 2,71 мин.	Промежуточное соединение 6
Пример 180	5-Фтор-2-(8-метокси-4-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)амино)хиназолин-6-ил)фенол 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,21 (с, 1 H), 8,92 (дд, $J=5,6$, 5,6 Гц, 1 H), 8,41 (с, 1 H), 7,94 (д, $J=1,3$ Гц, 1 H), 7,54-7,44 (м, 4 H), 6,81-6,76 (м, 2 H), 4,99 (д, $J=5,6$ Гц, 2 H), 3,93 (с, 3 H), 2,60 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=392$ при 3,27 мин.	Промежуточное соединение 6
Пример 181	(R)-6-(4-Фторфенил)-8-метокси-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 5): 0,79 мин., m/z 443,8 $[\text{M}+2]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ м.д. 9,12 (с, 2 H), 8,55 (д, $J=7,0$ Гц, 1 H), 8,37 (с, 1 H), 8,14 (д, $J=1,3$ Гц, 1 H), 7,83-7,96 (м, 2 H), 7,48 (д, $J=1,3$ Гц, 1 H), 7,35 (т, $J=8,8$ Гц, 2 H), 5,50-5,60 (м, 1 H), 3,97 (с, 3 H), 1,69 (д, $J=7,0$ Гц, 3 H).	Промежуточное соединение 5

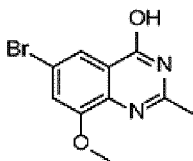
Пример 182	6-(4-Фторфенил)-8-метокси- <i>N</i> -((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 6): 0,88 мин., 375,9 m/z [M+H] ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-d ₃): δ □ м.д. 8,43 (с, 1 H), 7,66-7,84 (м, 3 H), 7,53 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 7,44 (д, J=1,3 Гц, 1 H), 7,39 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 7,20-7,30 (м, 2 H), 7,00-7,15 (м, 1 H), 5,06 (с, 2 H), 4,04 (с, 3 H), 2,62 (с, 3 H).	Промежуточное соединение 6
------------	--	--	----------------------------

Пример 183

(*R*)-6-(4-Фторфенил)-8-метокси-2-метил-*N*-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин



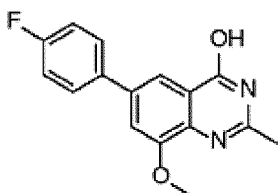
Стадия 1: Получение 6-бром-8-метокси-2-метилхиназолин-4-ола



К раствору гидробромида 2-амино-5-бром-3-метоксибензойной кислоты (0,5 г, 1,53 ммоль) (промежуточное соединение 1) в *N, N*-диметилформамиде (5 мл) последовательно добавляют гидрат 1-гидроксибензотриазола (0,23 г, 1,68 ммоль), гидрохлорид *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида (0,32 г, 1,68 ммоль) и *N, N*-диизопропиламин (0,29 мл, 1,68 ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до 0°C, к смеси по каплям добавляют 28% водный раствор гидроксида аммония (1,5 мл) и дают возможность реакционной смеси нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, остаток растворяют в триэтилортоацетате (3,4 мл, 18,36 ммоль), по каплям добавляют уксусную кислоту (0,84 мл, 14,69 ммоль), затем реакционную смесь нагревают до 120°C и выдерживают при указанной температуре в течение 2 часов. После этого реакционную смесь охлаждают и концентрируют. Сырой продукт растирают с изопропанолом и фильтруют с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого не совсем белого вещества (0,10 г, 30%).

ЖХМС (метод 3): [M+H]⁺=268/270 при 3,28 мин.

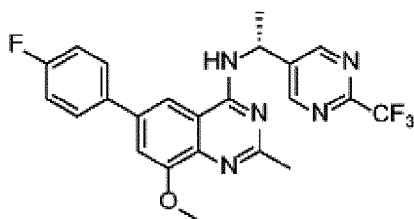
Стадия 2: Получение 6-(4-фторфенил)-8-метокси-2-метилхиназолин-4-ола



Газообразный азот барботируют в течение 5 минут через смесь 6-бром-8-метокси-2-метилхиназолин-4-ола (0,10 г, 0,37 ммоль), 4-фторфенилбороновой кислоты (57 мг, 0,409 ммоль), карбоната цезия (0,46 г, 1,41 ммоль) и воды (0,5 мл) в 1,4-диоксане (2 мл), затем добавляют комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (15 мг, 0,0186 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 120°C и выдерживают при указанной температуре в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляют водой (10 мл) и этилацетатом (10 мл), затем реакционную смесь фильтруют и собранный твердый продукт промывают водой (10 мл) и диэтиловым эфиром (10 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества серого цвета (0,10 г, 94%).

ЖХМС (метод 3): [МН⁺]=285 при 3,59 мин.

Стадия 3: Получение (R)-6-(4-фторфенил)-8-метокси-2-метил-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амина

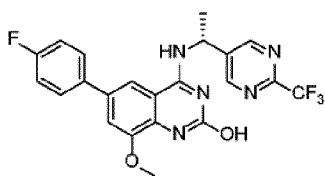


К раствору 6-(4-фторфенил)-8-метокси-2-метилхиназолин-4-ола (100 мг, 0,35 ммоль) в N, N-диметилформамиде (2 мл) последовательно добавляют гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония (201 мг, 0,39 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,31 мл, 1,76 ммоль). Полученную смесь нагревают до 40°C и перемешивают в течение 20 минут. Затем к смеси добавляют (R)-1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этан-1-амин (88 мг, 0,387 ммоль) и выдерживают смесь при температуре 40°C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь очищают непосредственно ЖХВД с получением указанного в заголовке соединения (15,1 мг, 9%).

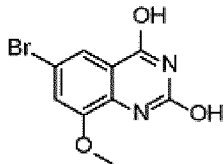
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,22 (с, 2 H), 8,55 (д, J=6,8 Гц, 1 H), 8,18 (с, 1 H), 7,95 (дд, J=5,6, 8,6 Гц, 2 H), 7,51 (с, 1 H), 7,42 (дд, J=8,7, 8,7 Гц, 2 H), 5,73-5,66 (м, 1 H), 4,03 (с, 3 H), 2,46 (с, 3 H), 1,78 (д, J=7,1 Гц, 3 H). ЖХМС (метод 4): [МН⁺]=458 при 4,97 мин.

Пример 184

(R)-6-(4-Фторфенил)-8-метокси-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-2-ол



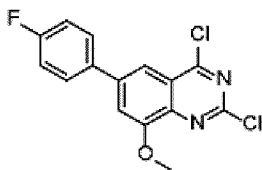
Стадия 1: Получение 6-бром-8-метоксихиназолин-2,4-диола



Смесь гидробромида 2-амино-5-бром-3-метоксибензойной кислоты (промежуточное соединение 1) (1,0 г, 3,06 ммоль) и мочевины (1,84 г, 30,58 ммоль) нагревают до 170°C и выдерживают при указанной температуре в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляют водой (50 мл) и фильтруют. Собранный твердый продукт промывают водой (20 мл) и диэтиловым эфиром (20 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (0,7 г, 84%), которое используют в следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (метод 4): [МН+]=271 при 3,17 мин.

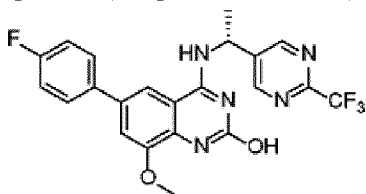
Стадия 2: Получение 2,4-дихлор-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолина



Газообразный азот барботируют в течение 5 минут через смесь 6-бром-8-метоксихиназолин-2,4-диола (0,5 г, 1,84 ммоль), 4-фторфенилбороновой кислоты (284 мг, 2,03 ммоль), карбоната цезия (2,28 г, 7,01 ммоль) и воды (2,5 мл) в 1,4-диоксане (10,0 мл), затем добавляют комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (75 мг, 0,09 ммоль). Полученную смесь нагревают до 120°C и выдерживают при указанной температуре в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляют в вакууме. Сухой остаток загружают на силикагель и очищают хроматографией на силикагеле (элюирование с градиентом: 0-5% метанола в дихлорметане) с получением 160 мг сырого продукта. Продукт (68 мг) суспендируют в оксихлориде фосфора (1 мл, 10,73 ммоль) и к смеси по каплям добавляют N, N-диизопропиламин (0,026 мл, 0,147 ммоль) и затем по каплям - N, N-диметилформамид. Затем раствор нагревают 130°C и выдерживают при указанной температуре в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляют в вакууме. Остаток переносят в H₂O (10 мл) и перемешивают в течение часа при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтруют с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого не совсем белого вещества (44 мг, 65%).

ЖХМС (метод 4): [МН+]=323 при 5,76 мин.

Стадия 3: Получение (R)-6-(4-фторфенил)-8-метокси-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-2-ол

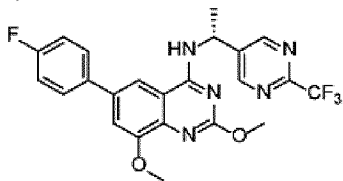


Смесь 2,4-дихлор-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолина (44 мг, 0,13 ммоль), (R)-1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этан-1-амин (35 мг, 0,13 ммоль) и N, N-диизопропиламин (0,046 мл, 0,27 ммоль) в дихлорметане (2 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. После этого реакционную смесь разбавляют H₂O (10 мл) и экстрагируют дихлорметаном (3 × 30 мл). Объединенные органические фазы пропускают через гидрофобный фриттовый фильтр и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в уксусной кислоте (2 мл), полученную смесь нагревают до 70°C и выдерживают при указанной температуре в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток очищают препаративной ЖХВД с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого не совсем белого вещества (6,1 мг, 10%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,04 (с, 1 H), 9,15 (с, 2 H), 8,68 (д, J=7,2 Гц, 1 H), 8,04 (с, 1 H), 7,87-7,82 (м, 2 H), 7,48 (д, J=1,4 Гц, 1 H), 7,36 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 2 H), 5,66-5,60 (м, 1 H), 3,97 (с, 3 H), 1,71 (д, J=7,2 Гц, 3 H). ЖХМС (метод 4): [МН+]=460 при 4,5 мин.

Пример 185

(R)-6-(4-Фторфенил)-2,8-диметокси-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин



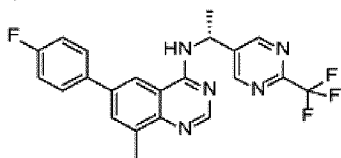
Смесь 2,4-дихлор-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолина (143 мг, 0,44 ммоль), (R)-1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этан-1-амин (117 мг, 0,44 ммоль) и N, N-диизопропиламина (0,15 мл, 0,89 ммоль) в дихлорметане (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. После этого реакционную смесь разбавляют H₂O (10 мл) и экстрагируют дихлорметаном (3 × 30 мл). Объединенные органические фазы пропускают через гидрофобный фриттовый фильтр и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в метаноле (2 мл) и к раствору добавляют метоксид натрия (25% в метаноле) (0,13 мл, 0,58 ммоль). Смесь нагревают до 80°C и выдерживают при указанной температуре в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток очищают препаративной ЖХВД с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества коричневого

цвета (3,5 мг, 3,2%).

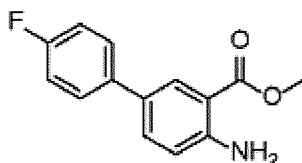
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,17 (с, 2 Н), 8,68 (д, $J=6,9$ Гц, 1 Н), 8,15 (д, $J=1,8$ Гц, 1 Н), 7,93-7,88 (м, 2 Н), 7,47 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,38 (дд, $J=8,9, 8,9$ Гц, 2 Н), 5,61 (дд, $J=6,8, 6,8$ Гц, 1 Н), 3,99 (с, 3 Н), 3,83 (с, 3 Н), 1,73 (д, $J=7,2$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}^+]=474$ при 3,87 мин.

Пример 186

(R)-6-(4-Фторфенил)-8-йод-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин



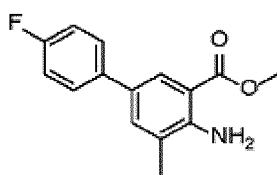
Стадия 1: Получение метил 4-амино-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-карбоксилата



Газообразный азот барботируют в течение 5 минут через смесь метил-2-амино-5-бромбензоата (2,00 г, 8,69 ммоль), 4-фторфенилбороновой кислоты, сложного пинаколового эфира (2,90 г, 12,04 ммоль), трехосновного фосфата калия (3,69 г, 17,39 ммоль) и воды (3,5 мл) в N, N-диметилформамиде (10,5 мл), затем добавляют комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (710 мг, 0,87 ммоль). Полученную смесь нагревают до 100°C и выдерживают при указанной температуре в течение 1,25 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляют водой (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл) и отделяют органическую фазу. Водную фазу дополнительно экстрагируют диэтиловым эфиром (100 мл) и затем этилацетатом (100 мл). Органические фазы объединяют, промывают водой (100 мл), сушат над MgSO_4 и удаляют растворитель в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюирование с градиентом: 5-35% этилацетата в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого не совсем белого вещества (2,08 г, 97%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,06 (д, $J=2,3$ Гц, 1 Н), 7,50-7,44 (м, 3 Н), 7,08 (дд, $J=8,7, 8,7$ Гц, 2 Н), 6,74 (д, $J=8,6$ Гц, 1 Н), 5,78 (с, 2 Н), 3,90 (с, 3 Н).

Стадия 2: Получение метил-4-амино-4'-фтор-5-йод-[1,1'-бифенил]-3-карбоксилата

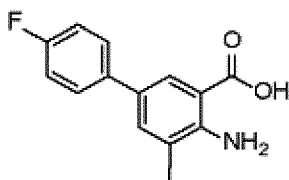


К раствору метил 4-амино-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-карбоксилата (2,08 г, 8,48

ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляют тетрафторборат бис(пиридин)йодония (4,73 г, 12,72 ммоль) и ТФУК (2,1 мл, 27,42 ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 дней. ЖХВД анализ показывает 70% конверсии, к остатку добавляют дополнительную порцию тетрафторбората бис(пиридин)йодония (1,25 г, 3,36 ммоль) и перемешивают смесь в течение дополнительных 2,5 часов. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном (25 мл) и осторожно обрабатывают раствором NaHCO_3 (7 г, 83 ммоль) в воде (100 мл). Водный слой отделяют и дополнительно экстрагируют дихлорметаном (2×25 мл). Органические фазы объединяют, промывают 8% водным раствором тиосульфата натрия (100 мл), смесь фильтруют через гидрофобный фриттовый фильтр и удаляют растворитель в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюирование с градиентом: 0-25% этилацетата в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого не совсем белого вещества (2,71 г, 86%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,10-8,07 (м, 1 Н), 8,04-8,00 (м, 1 Н), 7,46-7,41 (м, 2 Н), 7,09 (дд, $J=8,6$, 8,6 Гц, 2 Н), 6,48-6,37 (м, 2 Н), 3,91 (с, 3 Н).

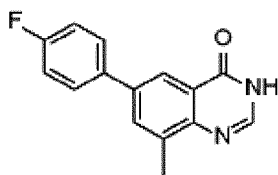
Стадия 3: Получение 4-амино-4'-фтор-5-йод-[1,1'-бифенил]-3-carboxylic acid



К раствору метил-4-амино-4'-фтор-5-йод-[1,1'-бифенил]-3-карбоксилата (2,59 г, 6,98 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) и воде (5 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (1,75 г, 41,87 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляют водой (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл) и разделяют. Водную фазу подкисляют 1N HCl (45 мл) до $\text{pH}=1$ и экстрагируют дихлорметаном (3×50 мл). Органические фазы объединяют, фильтруют через гидрофобный фриттовый фильтр и удаляют растворитель в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого не совсем белого вещества (2,39 г, 96%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 13,17 (с, 1 Н), 8,18 (д, $J=2,0$ Гц, 1 Н), 8,09 (д, $J=2,3$ Гц, 1 Н), 7,65 (дд, $J=5,4$, 8,5 Гц, 2 Н), 7,27 (дд, $J=8,8$, 8,8 Гц, 2 Н), 6,84 (с, 2 Н).

Стадия 4: Получение 6-(4-фторфенил)-8-йодхиназолин-4(3H)-она

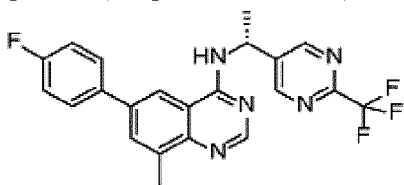


Раствор 4-амино-4'-фтор-5-йод-[1,1'-бифенил]-3-карбоксилатной кислоты (2,39 г, 6,69 ммоль) в формамиде (4 мл) нагревают до 130°C и выдерживают при указанной температуре в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры

реакционную смесь разбавляют водой (20 мл), затем перемешивают в течение 20 минут и фильтруют. Твердый продукт промывают водой (3×5 мл), затем 10% MeOH в диэтиловом эфире (3×5 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого не совсем белого вещества (2,14 г, 87%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 12,57 (с, 1 Н), 8,66 (с, 1 Н), 8,36 (с, 1 Н), 8,28 (с, 1 Н), 7,89 (дд, $J=5,6$, 7,8 Гц, 2 Н), 7,38 (дд, $J=8,6$, 8,6 Гц, 2 Н).

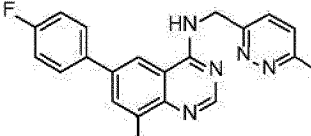
Стадия 5: Получение (R)-6-(4-фторфенил)-8-йод-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амина

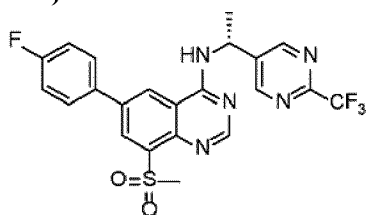


К раствору 6-(4-фторфенил)-8-йодохиназолин-4-(3H)-она (1,14 г, 3,11 ммоль) в N, N-диметилформамиде (10 мл) последовательно добавляют гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония (2,03 г, 1,25 ммоль) и диизопропилэтиламин (2,7 мл, 15,57 ммоль). Полученную смесь нагревают до 45°C и выдерживают при указанной температуре в течение часа, затем добавляют гидрохлорид (R)-1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этан-1-амина (0,96 г, 4,2 ммоль) и смесь выдерживают при температуре 45°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляют этилацетатом (75 мл) и водой (175 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (2×20 мл), пропускают через гидрофобный фриттовый фильтр и удаляют растворитель в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюирование с градиентом: 0-15% этилацетат в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого не совсем белого вещества (1,27 г, 75%).

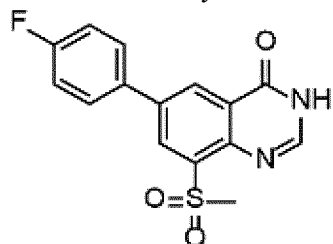
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,18 (с, 2 Н), 8,88 (д, $J=6,9$ Гц, 1 Н), 8,71 (д, $J=1,8$ Гц, 1 Н), 8,67 (д, $J=1,8$ Гц, 1 Н), 8,51 (с, 1 Н), 7,95-7,90 (м, 2 Н), 7,40 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 5,73-5,67 (м, 1 Н), 1,75 (д, $J=7,2$ Гц, 3 Н).

Соединения, представленные в таблице ниже, получают в соответствии с описанной выше методикой с использованием соответствующего амина.

Пример №	Химическое название, структура	Аналитические данные: ^1H ЯМР ЖХ-МС
Пример 187	6-(4-Фторфенил)-8-йод-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 5): 0,96 мин., m/z 472,0. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ м.д. 9,26 (уш. т, $J=5,62$ Гц, 1 Н), 8,64 (с, 2 Н), 8,47 (с, 1 Н), 7,88 (уш. дд, $J=8,60$, 5,51 Гц, 2 Н), 7,53 (д, $J=8,60$ Гц, 1 Н), 7,45 (д, $J=8,60$ Гц, 1 Н), 7,34 (уш. т, $J=8,71$ Гц, 2 Н), 5,02 (уш. д, $J=5,29$ Гц, 2 Н), 2,56 (с, 3 Н)

Пример 188**(R)-6-(4-Фторфенил)-8-(метилсульфонил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин**

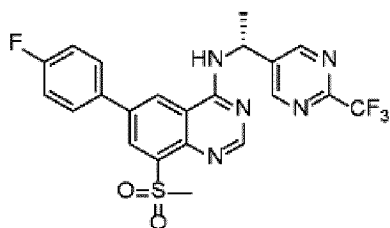
Стадия 1: Получение 6-(4-фторфенил)-8-(метилсульфонил)хиназолин-4(3H)-она



К раствору 6-(4-фторфенил)-8-йодхиназолин-4-(3H)-она (200 мг, 0,546 ммоль) в сухом ДМСО (1,5 мл) добавляют метансульфат натрия (67 мг, 0,655 ммоль) с последующим добавлением йодида меди (I) (10,40 мг, 0,055 ммоль) и L-пролина (13 мг, 0,109 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 110°C и перемешивают при указанной температуре в течение 18 часов. Второе добавление всех реагентов приводит к полному превращению исходного материала. Реакционную смесь охлаждают до КТ и загружают в колонку. Очистка смеси флэш-хроматографией с обращенной фазой (ОФ) (Biotage Isolera, C8 40 г картридж, элюирование с градиентом: от 0 до 80% В в А; А: вода/MeCN 95:5+0,1% HCOOH, В: MeCN/вода 95:5+0,1% HCOOH) приводит к получению указанного в заголовке соединения (52 мг, 0,163 ммоль, 30%) в виде белого порошка.

ЖХМС (метод 5): 0,81 мин. 319 [M+H]⁺.

Стадия 2: Получение (R)-6-(4-фторфенил)-8-(метилсульфонил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин



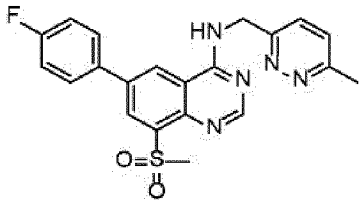
К суспензии 6-(4-фторфенил)-8-(метилсульфонил)хиназолин-4(3H)она (52 мг, 0,163 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляют гексафторфосфат (7-азабензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония (94 мг, 0,180 ммоль), затем спустя 10 минут последовательно добавляют диизопропилэтиламин (0,086 мл, 0,490 ммоль) и гидрохлорид (R)-1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этан-1-амин (56 мг, 0,245 ммоль). Полученную смесь перемешивают при КТ в течение 16 часов. Очитска ОФ-флэш-хроматографией (Biotage Isolera, Ultra SNAP 30 г картридж, элюирование с градиентом: от 0 до 90% В в А;

А: вода/MeCN 95:5+0,1% HCOOH, В: MeCN/вода 95:5+0,1% HCOOH) приводит к получению указанного в заголовке соединения, содержащего примеси. Вторая очистка флэш-хроматографией (Biotage Isolera, KP-NH 28 г картридж, элюирование с градиентом: от 5% до 100% EtOAc в гептане) приводит к получению указанного в заголовке соединения (20 мг, 0,041 ммоль, выход 25%) в виде порошка бледно-желтого цвета.

ЖХМС(метод 5): 1,14 мин. 492 [M+H]⁺.

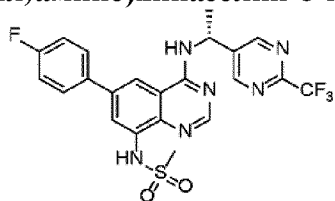
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9,16 (с, 2 H), 9,04 (уш. д, J=6,61 Гц, 1 H), 8,97 (с, 1 H), 8,58 (с, 1 H), 8,53 (д, J=1,76 Гц, 1 H), 7,89 (дд, J=8,60, 5,29 Гц, 2 H), 7,41 (т, J=8,82 Гц, 2 H), 5,60-5,70 (м, 1 H), 3,53 (с, 3 H), 1,72 (д, J=7,28 Гц, 3 H).

Соединения, представленные в таблице ниже, получают в соответствии с описанной выше методикой с использованием подходящего амина.

Пример №	Химическое название, структура	Аналитические данные: ¹ H ЯМР ЖХ-МС
Пример 189	6-(4-Фторфенил)-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-8-(метилсульфонил)хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 5): 0,82 мин., m/z 424,0. ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ м.д. 9,48 (уш. т, J=5,18 Гц, 1 H), 8,92-9,01 (м, 1 H), 8,58 (с, 1 H), 8,55 (д, J=1,54 Гц, 1 H), 7,88 (уш. дд, J=8,49, 5,40 Гц, 2 H), 7,57 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 7,47 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 7,33-7,50 (м, 2 H), 5,04 (уш. д, J=4,41 Гц, 2 H), 3,55 (с, 3 H), 2,56 (с, 3 H).

Пример 190

(R)-N-(6-(4-Фторфенил)-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-8-ил)метансульфонамид



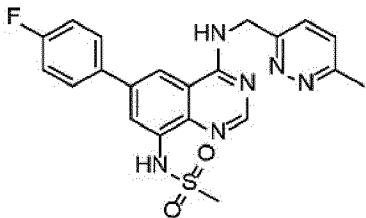
К раствору (R)-6-(4-фторфенил)-8-йод-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин (60 мг, 0,111 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) добавляют метансульфонамид (14 мг, 0,145 ммоль), йодид меди(I) (2,119 мг, 0,011 ммоль), L-пролин (2,56 мг, 0,022 ммоль) и карбонат калия (46 мг, 0,334 ммоль). Полученную смесь нагревают до 150°C и выдерживают при указанной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляют ДХМ и добавляют воду. Фазы разделяют, водный слой экстрагируют ДХМ (2 × 10 мл) и объединенную органическую фазу фильтруют через фазовый разделитель. Летучие компоненты удаляют при пониженном давлении. Очистку ОФ-флэш-хроматографией (Biotage Isolera, Ultra SNAP 30 г картридж, элюирование с градиентом: от 5% до 100% В в А; А: вода/MeCN 95:5+0,1% HCOOH, В: MeCN/вода

95:5+0,1% HCOOH) приводит к получению указанного в заголовке соединения (9 мг, 0,018 ммоль, выход 16%) в виде порошка бледно-желтого цвета.

ЖХМС (метод 5): 1,17 мин. 507 [M+H]⁺.

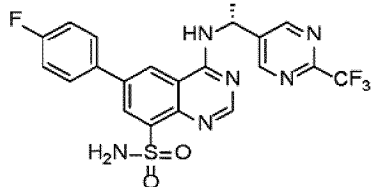
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. 9,14 (с, 3 H), 8,71-8,86 (м, 1 H), 8,47 (с, 1 H), 8,36 (уш. с, 1 H), 7,95 (с, 1 H), 7,81 (уш. дд, J=8,16, 5,73 Гц, 2 H), 7,37 (уш. т, J=8,71 Гц, 2 H), 5,66 (уш. с, 1 H), 3,12 (с, 3 H), 1,71 (уш. д, J=7,06 Гц, 3 H).

Соединения, представленные в таблице ниже, получают в соответствии описанной выше методикой.

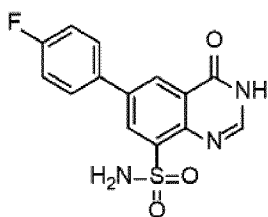
Пример №	Химическое название, структура	Аналитические данные: ¹ H ЯМР ЖХ-МС
Пример 191	N-(6-(4-Фторфенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-ил)метансульфонамид 	ЖХМС (метод 5): 0,79 мин., m/z 439,0. ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д. 9,21 (уш. с, 1 H), 8,47 (с, 1 H), 8,33 (уш. с, 1 H), 7,97 (с, 1 H), 7,80 (уш. дд, J=8,27, 5,62 Гц, 2 H), 7,53 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 7,46 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 7,36 (уш. т, J=8,82 Гц, 2 H), 5,01 (уш. д, J=5,07 Гц, 2 H), 3,14 (с, 3 H), 2,56 (с, 3 H).

Пример 192

(R)-6-(4-фторфенил)-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-8-сульфонамид



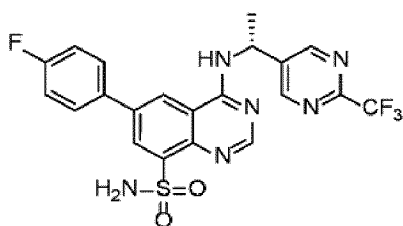
Стадия 1: Получение 6-(4-фторфенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-сульфонамида



К суспензии 6-(4-фторфенил)-8-(метилсульфонил)хиназолин-4(3H)-она (167 мг, 0,525 ммоль) в сухом ТГФ (2 мл), охлажденной до 0°C, добавляют 2М раствор диизопропиламида лития в ТГФ гептане этилбензоле (1,049 мл, 2,099 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 30 минут до полного растворения. К полученному раствору оранжевого цвета добавляют трибутилборан (1,0 М в ТГФ, 2,62 мл, 2,62 ммоль), реакционную смесь нагревают до 64°C и перемешивают при указанной температуре в течение 12 часов. К реакционной смеси добавляют раствор

(аминоокси)сульфоновой кислоты (208 мг, 1,836 ммоль) и ацетата калия (232 мг, 2,361 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивают полученную смесь при 65°C в течение 6 часов. Лекарственные компоненты удаляют при пониженном давлении. Сырой продукт переносят в ДМФА и очищают ОФ-флэш-хроматографией (Biotage Isolera, Ultra SNAP C18 60 г картридж, элюирование с градиентом: от 0 до 80% В в А; А: вода/MeCN 95:5+0,1% HCOOH, В: MeCN/вода 95:5+0,1% HCOOH). Выделяют неразделенную смесь указанного в заголовке соединения и исходных веществ выделяют и используют как таковую в следующей стадии.

Стадия 2: Получение (R)-6-(4-фторфенил)-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-8-сульфонамида



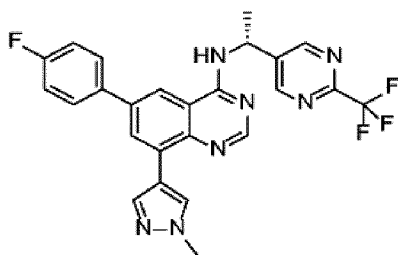
К суспензии сырого 6-(4-фторфенил)-4-гидроксихиназолин-8-сульфонамида (40 мг, 0,125 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляют гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония (78 мг, 0,150 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,066 мл, 0,376 ммоль) и спустя 5 минут добавляют (R)-1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этан-1-амин (36 мг, 0,188 ммоль). Полученную смесь перемешивают при КТ в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляют ДХМ и гасят водой. Две фазы разделяют и водный слой экстрагируют один раз ДХМ. Объединенную органическую фазу фильтруют через трубку сепаратора фаз и удаляют летучие компоненты при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией (Biotage Isolera, Ultra SNAP 25 г картридж, элюирование с градиентом: от 5% до 100% EtOAc в гептане) приводит к получению указанного в заголовке соединения, содержащего примеси. Вторая очистка флэш-хроматографией (Biotage Isolera, SNAP NH 28 г картридж, элюирование с градиентом: от 5% до 100% EtOAc в гептане) приводит к получению указанного в заголовке соединения (4 мг, 8,12 мкмоль, выход 6,48%) в виде белого порошка.

ЖХМС (метод 5): 1,08 мин. 493 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9,15 (с, 2 H), 9,01 (уш. с, 1 H), 8,88 (уш. д, J=1,98 Гц, 1 H), 8,54 (с, 1 H), 8,42-8,49 (м, 1 H), 7,81-7,96 (м, 2 H), 7,40 (уш. т, J=8,82 Гц, 2 H), 7,21 (уш. с, 2 H), 5,67 (уш. д, J=6,84 Гц, 1 H), 1,72 (д, J=7,06 Гц, 3 H).

Пример 193

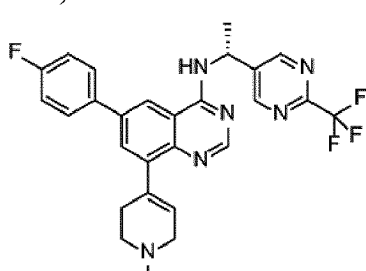
(R)-6-(4-фторфенил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин

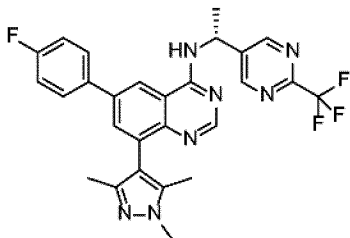
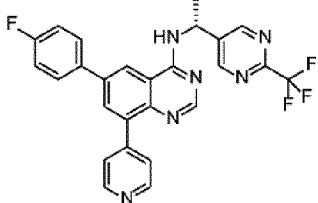
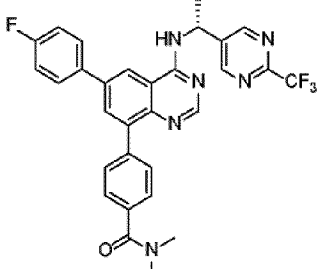


Газообразный азот барботируют в течение 15 минут через смесь (R)-6-(4-фторфенил)-8-йод-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин (100 мг, 0,18 ммоль), сложного пинаколового эфира 1-метилпиразол-4-бороновой кислоты (52 мг, 0,25 ммоль), фторида цезия (85 мг, 0,56 ммоль) и воды (0,5 мл) в N, N-диметилформамиде (2,0 мл), после чего к смеси добавляют тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (21 мг, 0,02 ммоль). Полученную смесь нагревают до 95°C и выдерживают при указанной температуре в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляют водой (6 мл) и экстрагируют этилацетатом (3 × 3 мл). Объединенные органические фазы фильтруют через гидрофобный фриттовый фильтр и удаляют растворитель в вакууме. Остаток очищают препаративной ЖХВД с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого не совсем белого вещества (63 мг, 69%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,24 (с, 2 H), 8,76 (д, $J=6,8$ Гц, 1 H), 8,71 (с, 1 H), 8,59-8,54 (м, 2 H), 8,39 (д, $J=1,5$ Гц, 1 H), 8,35 (с, 1 H), 8,03 (дд, $J=5,4, 8,7$ Гц, 2 H), 7,45 (дд, $J=8,8, 8,8$ Гц, 2 H), 5,80-5,71 (м, 1 H), 3,97 (с, 3 H), 1,80 (д, $J=7,1$ Гц, 3 H). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}^+]=494$ при 5,1 мин.

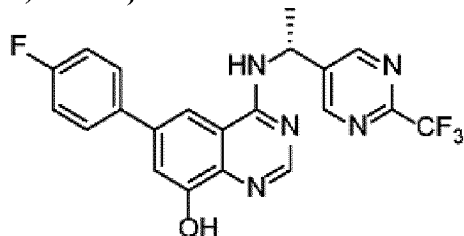
Соединения, представленные в таблице ниже, получают в соответствии с методикой, описанной для получения (R)-6-(4-фторфенил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин.

Пример №	Химическое название, структура	Аналитические данные: ^1H ЯМР ЖХ-МС
Пример 194	(R)-6-(4-Фторфенил)-8-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,22 (с, 2 H), 8,74 (д, $J=6,8$ Гц, 1 H), 8,62 (д, $J=1,0$ Гц, 1 H), 8,49 (с, 1 H), 7,96 (дд, $J=5,6, 8,6$ Гц, 2 H), 7,91 (с, 1 H), 7,43 (дд, $J=8,8, 8,8$ Гц, 2 H), 5,96 (с, 1 H), 5,77-5,68 (м, 1 H), 3,12-3,05 (м, 2 H), 2,81-2,74 (м, 2 H), 2,67-2,59 (м, 2 H), 2,35 (с, 3 H), 1,78 (д, $J=7,1$ Гц, 3 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}^+]=509$ при 3,17 мин.

Пример 195	(R)-6-(4-Фторфенил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)-8-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)хиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,12 (с, 2 H), 8,67 (д, J=6,8 Гц, 1 H), 8,56 (д, J=1,3 Гц, 1 H), 8,32 (с, 1 H), 7,88-7,80 (м, 3 H), 7,31 (дд, J=8,8, 8,8 Гц, 2 H), 5,65-5,57 (м, 1 H), 3,66 (с, 3 H), 1,99 (с, 3 H), 1,92 (с, 3 H), 1,67 (д, J=7,1 Гц, 3 H). ЖХМС (метод 4): [МН+]=522 при 3,77 мин.
Пример 196	(R)-6-(4-Фторфенил)-8-(пиридин-4-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,21 (с, 2 H), 8,87 (д, J=6,9 Гц, 1 H), 8,78 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,67 (д, J=6,0 Гц, 2 H), 8,48 (с, 1 H), 8,20 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,04-7,99 (м, 2 H), 7,78-7,75 (м, 2 H), 7,42 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 2 H), 5,76-5,69 (м, 1 H), 1,78 (д, J=7,2 Гц, 3 H). ЖХМС (метод 4): [МН+]=491 при 3,9 мин.
Пример 197	(R)-4-(6-(4-Фторфенил)-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-8-ил)-N,N-диметилбензамид 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,22-9,18 (м, 5 H), 8,91 (д, J=6,9 Гц, 1 H), 8,80 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,49 (с, 1 H), 8,34 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,07-8,02 (м, 2 H), 7,43 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 2 H), 5,75-5,69 (м, 1 H), 1,78 (д, J=7,2 Гц, 3 H). ЖХМС (метод 3): [МН+]=561 при 4,09 мин.

Пример 198

(R)-6-(4-Фторфенил)-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-8-ол

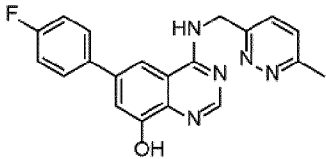


К раствору 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)-пиримидин-5-ил]этил]хиназолин-4-амин (490 мг, 1,11 ммоль) в хлороформе (8 мл) при 0°C по каплям добавляют трибромид бора (0,32 мл, 3,32 ммоль). После этого реакционной смеси дают возможность нагреться до комнатной температу, затем смесь нагревают до 65°C и

выдерживают при указанной температуре в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь охлаждают на ледяной бане и гасят метанолом (2 мл). Растворитель удаляют в вакууме. Остаток разбавляют этилацетатом (50 мл) и промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 (50 мл). После этого водный слой экстрагируют этилацетатом (2×20 мл). Органические фазы объединяют, пропускают через гидрофобный фриттовый фильтр и удаляют растворитель в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества серого цвета (416 мг, выход 88%).

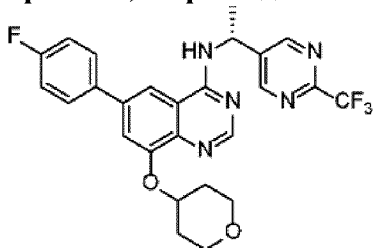
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,18 (с, 2 Н), 8,65 (д, $J=7,0$ Гц, 1 Н), 8,46 (с, 1 Н), 8,09 (с, 1 Н), 7,86 (дд, $J=5,5$, 8,7 Гц, 2 Н), 7,45 (д, $J=1,3$ Гц, 1 Н), 7,37 (дд, $J=8,8$, 8,8 Гц, 2 Н), 5,71-5,67 (м, 1 Н), 1,75 (д, $J=7,0$ Гц, 3 Н). ОН не обнаружен.

Соединения, представленные в таблице ниже, получают в соответствии с описанной выше методикой с использованием указанных в таблице исходных веществ.

Пример №	Химическое название, структура	Аналитические данные: ЖХ-МС	Субстрат
Пример 199	6-(4-Фторфенил)-4-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)амино)хиназолин-8-ол 	ЖХМС: 0,51 мин. 362,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, метод 5, 2 мин.	Пример 182

Пример 200

(R)-6-(4-Фторфенил)-8-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин



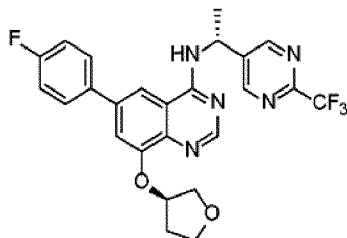
Газообразный азот барботируют в течение 5 минут через смесь (R)-6-(4-фторфенил)-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-8-ола (40 мг, 0,01 ммоль), тетрагидро-4-пиранола (10 мг, 0,102 ммоль) и цианометилтрибутилфосфорана (1 М в толуоле, 0,14 мл, 0,14 ммоль) в толуоле (3,0 мл). Смесь нагревают до 100°C и выдерживают при указанной температуре в течение 72 часов. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают препаративной ЖХВД с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, 38%) в виде твердого не совсем белого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,18 (с, 2 Н), 8,64 (д, $J=7,0$ Гц, 1 Н), 8,44 (с, 1 Н), 8,23

(д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,94-7,89 (м, 2 Н), 7,65 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,8$, 8,8 Гц, 2 Н), 5,71-5,66 (м, 1 Н) 5,02-4,94 (м, 1 Н), 3,96-3,88 (м, 2 Н), 3,51 (дд, $J=9,7$, 9,7 Гц, 2 Н), 2,07-2,00 (м, 2 Н), 1,74 (д, $J=7,0$ Гц, 5 Н). ЖХМС (метод 3): $[M^+]=514$ при 3,79 мин.

Пример 201

(R)-4-(2-(1,1-Диоксидотиоморфолино)этил)-8-(4-фторфенил)-3-оксо-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



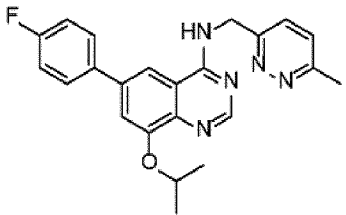
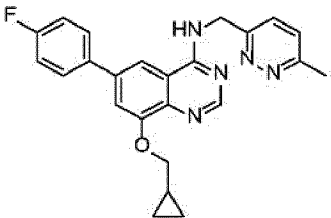
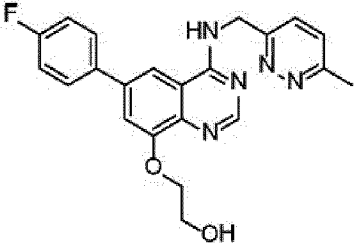
Карбонат калия (47,7 мг, 0,345 ммоль) добавляют к смеси (R)-6-(4-фторфенил)-4-(((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-8-ола (64,4 мг, 0,150 ммоль) и (S)-тетрагидрофуран-3-ил-4-метилбензолсульфоната (41,8 мг, 0,172 ммоль) в ДМФА (объем: 3 мл). Смесь нагревают до 60°C и выдерживают при указанной температуре в течение 16 часов. Реакционной смеси дают возможность охладиться до КТ, затем гасят добавлением муравьиной кислоты (0,017 мл, 0,450 ммоль). Очистка ОФ-хроматографией (Biotage Isolera, 30 г C18 картридж, элюирование с градиентом: от 100:0 до 50:50 А/В, А: вода/ацетонитрил 95:5+0,1% НСООН, В: ацетонитрил:вода 95:5 +0,1% НСООН), затем DP хроматографией (Biotage Isolera, 11 г NH картридж, элюирование с градиентом: от 0 до 40% этилацетата в дихлорметане) приводит к получению 6-(4-фторфенил)-8-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)-N-((R)-1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин (8,3 мг, 0,017 ммоль, выход 11,08% в виде белого порошка).

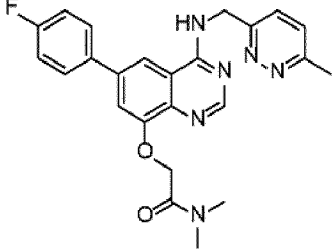
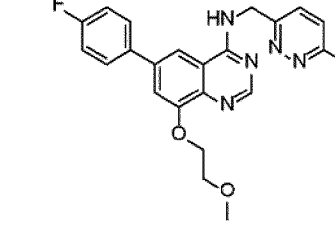
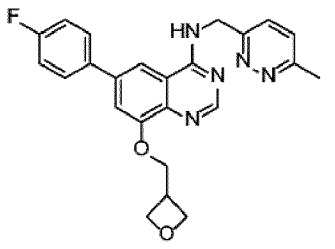
ЖХМС (метод 5): метод 5, 0,74 мин. 500,0 $[M+H]^+$, CSH метод 2 мин.

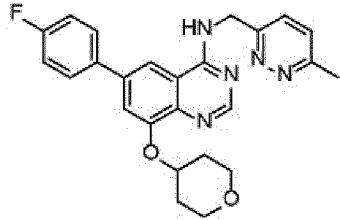
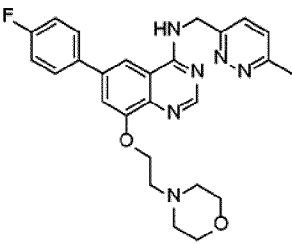
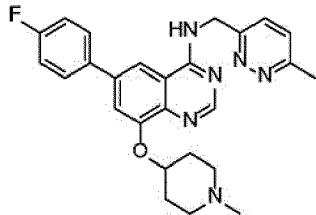
1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ м.д. 9,16 (с, 2 Н), 8,61 (д, $J=6,6$ Гц, 1 Н), 8,42 (с, 1 Н), 8,21 (д, $J=1,3$ Гц, 1 Н), 7,84-8,01 (м, 2 Н), 7,51 (д, $J=1,3$ Гц, 1 Н), 7,38 (т, $J=8,8$ Гц, 2 Н), 5,67 (т, $J=7,0$ Гц, 1 Н), 5,35-5,50 (м, 1 Н), 3,85-4,04 (м, 3 Н), 3,79 (д, $J=4,4$ Гц, 1 Н), 2,19-2,37 (м, 1 Н), 2,03-2,17 (м, 1 Н), 1,72 (д, $J=7,0$ Гц, 3 Н).

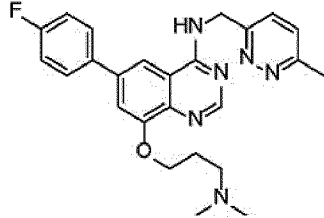
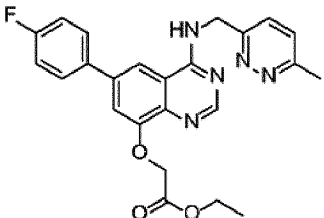
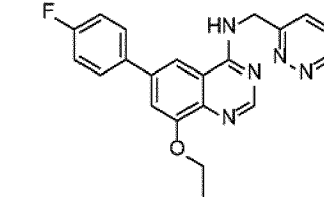
Соединения, представленные в таблице ниже, получают в соответствии с методиками, описанными выше, с использованием указанных в таблице исходных веществ.

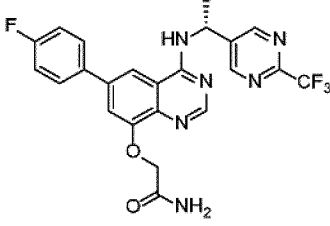
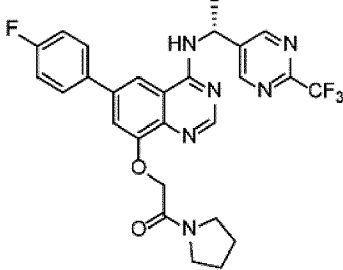
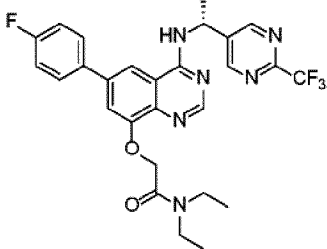
Пример №	Химическое название, структура	Аналитические данные: 1H ЯМР ЖХ-МС	Реагенты
----------	--------------------------------	---	----------

Пример 202	6-(4-Фторфенил)-8-изопропокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 7): 2,50 мин., [M+H]⁺ 404,5. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d): δ м.д. 8,78 (с, 1 H) 7,69 (уш. с, 1 H), 7,57-7,66 (м, 2 H), 7,50-7,57 (м, 2 H), 7,40 (д, J=8,62 Гц, 1 H), 7,32 (д, J=1,10 Гц, 1 H), 7,19 (т, J=8,71 Гц, 2 H), 5,11 (д, J=4,22 Гц, 2 H), 4,91 (спт, J=6,10 Гц, 1 H), 2,77 (с, 3 H), 1,56 (д, J=6,05 Гц, 6 H)	Пример 199, изопротилйоди д, Cs ₂ CO ₃ , NaI
Пример 203	8-(Циклопропилметокси)-6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 7): 2,89 мин., [M+H]⁺ 416,4. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d): δ м.д. 8,80 (с, 1 H) 7,70 (уш. с, 1 H), 7,59-7,67 (м, 2 H), 7,55-7,58 (м, 1 H), 7,52 (с, 1 H), 7,37-7,43 (м, 1 H), 7,29-7,31 (м, 1 H), 7,20 (т, J=8,62 Гц, 2 H), 5,12 (д, J=4,22 Гц, 2 H), 4,11 (д, J=6,97 Гц, 2 H), 2,77 (с, 3 H), 2,24-2,34 (м, 1 H), 1,47-1,55 (м, 1 H), 0,69-0,81 (м, 2 H), 0,41-0,53 (м, 2 H)	Пример 199, (бромметил)циклопропан, Cs ₂ CO ₃ , NaI
Пример 204	2-[6-(4-Фторфенил)-4-[(6-метилпиридазин-3-ил)метиламино]хиназолин-8-ил]оксизетанол 	ЖХМС (метод 7): 2,24 мин., [M+H]⁺ 406,4. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d): δ м.д. 8,57 (с, 1 H) 8,00-8,22 (м, 1 H) 7,49-7,63 (м, 4 H) 7,36-7,47 (м, 2 H) 7,16 (т, J=8,62 Гц, 2 H) 5,10 (д, J=4,58 Гц, 2 H) 4,27-4,40 (м, 2 H) 4,00-4,13 (м, 2 H) 3,52 (уш. с, 1 H) 2,78 (с, 3 H)	Пример 199, 2-бромэтилбензоат, Cs ₂ CO ₃ , NaI

Пример 205	2-[6-(4-Фторфенил)-4-[(6-метилпиридазин-3-ил)метиламино]хиназолин-8-ил]окси-N, N-диметил-ацетамид 	ЖХМС (метод 7): 3,22 мин., [M+H]⁺ 447,2. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. 8,99-9,14 (м, 1 H) 8,43 (с, 1 H) 8,19 (д, J=1,47 Гц, 1 H) 7,81-7,93 (м, 2 H) 7,45-7,60 (м, 3 H) 7,32-7,45 (м, 2 H) 5,77 (с, 1 H) 5,11 (с, 2 H) 5,03 (д, J=5,69 Гц, 2 H) 3,08 (с, 3 H) 2,87 (с, 4 H) 2,59 (с, 3 H)	Пример 199, 2-Сl-диметилацетамид, Cs₂CO₃
Пример 206	6-(4-Фторфенил)-8-(2-метоксиэтокси)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 7): 2,42 мин., [M+H]⁺ 420,1 ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d): δ м.д. 8,73 (с, 1 H), 7,71-7,86 (м, 1 H), 7,52-7,64 (м, 3 H), 7,50-7,54 (м, 1 H), 7,38-7,42 (м, 2 H), 7,11-7,27 (м, 2 H), 5,11 (д, J=3,12 Гц, 2 H), 4,44 (т, J=5,04 Гц, 2 H), 3,97 (т, J=5,04 Гц, 2 H), 3,50 (с, 3 H), 2,77 (с, 3 H)	Пример 199, 2-метоксибромэтан Cs₂CO₃
Пример 207	6-(4-Фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-(оксетан-3-илметокси)хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 7): 2,47 мин., [M+H]⁺ 432,3. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d): δ м, д, 8,75 (с, 1 H), 7,70-7,78 (м, 1 H), 7,56-7,67 (м, 3 H), 7,50-7,54 (м, 1 H), 7,38-7,43 (м, 1 H), 7,36 (д, J=1,28 Гц, 1 H), 7,15-7,27 (м, 2 H), 5,11 (д, J=4,40 Гц, 2 H), 5,02 (т, J=6,51 Гц, 2 H), 4,63 (т, J=5,96 Гц, 2 H), 4,56 (д, J=7,34 Гц, 2 H), 3,61-3,79 (м, 1 H), 2,77 (с, 3 H) 3,61-3,83 (м, 1 H) 2,77 (с, 3 H)	Пример 199, 3-йодметилоксоэтан, Cs₂CO₃

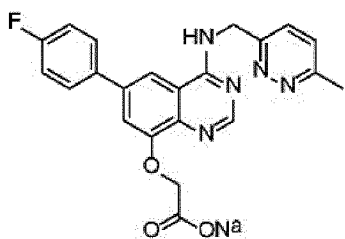
Пример 208	6-(4-Фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-тетрагидропиран-4-илоксихиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 7): 2,50 мин., [M+H]⁺ 446,5 ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d): δ м.д. 8,79 (с, 1 H) 7,68-7,78 (м, 1 H) 7,57-7,66 (м, 3 H) 7,49-7,56 (м, 1 H) 7,33-7,46 (м, 2 H) 7,12-7,26 (м, 2 H) 5,12 (д, J=4,31 Гц, 2 H) 4,75-4,93 (м, 1 H) 4,05-4,21 (м, 2 H) 3,62 (ддд, J=11,85, 9,51, 2,66 Гц, 2 H) 2,77 (с, 3 H) 2,14-2,27 (м, 2 H) 1,99-2,14 (м, 2 H)	Пример 199, 4-мезилокситетрагидропиран, Cs₂CO₃
Пример 209	6-(4-Фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-(2-морфолиноэтокси)хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 7): 2,25 мин., [M+H]⁺ 475,1. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d): δ м.д. 8,62 (с, 1 H) 8,11 (уш. с, 1 H) 7,45-7,61 (м, 4 H) 7,40 (д, J=8,62 Гц, 1 H) 7,25-7,28 (м, 1 H) 7,12 (т, J=8,71 Гц, 2 H) 5,08 (д, J=4,22 Гц, 2 H) 4,36 (т, J=6,05 Гц, 2 H) 3,72-3,83 (м, 4 H) 3,01 (т, J=6,05 Гц, 2 H) 2,73 (с, 3 H) 2,57-2,70 (м, 4 H)	Пример 199, N-(2-хлорэтил)морфолин, Cs₂CO₃
Пример 210	6-(4-Фторфенил)-8-[(1-метил-4-пиперидил)окси]-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 7): 1,97 мин., [M+H]⁺ 459,1. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄): δ м.д. 8,48 (с, 1 H), 8,37 (уш. с, 1 H), 8,04 (д, J=1,10 Гц, 1 H), 7,73-7,81 (м, 2 H), 7,66-7,73 (м, 1 H), 7,64 (д, J=1,28 Гц, 1 H), 7,55-7,61 (м, 1 H), 7,22 (т, J=8,71 Гц, 2 H), 5,05-5,17 (м, 3 H), 3,60-3,74 (м, 2 H), 3,34-3,39 (м, 2 H), 2,92 (с, 3 H), 2,66 (с, 3 H), 2,27 (уш. с, 4 H)	Пример 199, 4-хлор-1-метилпиперидин, Cs₂CO₃, NaI

Пример 211	8-[3-(Диметиламино)пропокси]-6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 7): 2,30 мин., [M+H]⁺ 447,1. ЯМР (300 МГц, хлороформ-d): δ м.д. 8,71 (с, 1 H), 7,80-7,90 (м, 1 H), 7,51-7,62 (м, 4 H), 7,40 (д, J=8,62 Гц, 1 H), 7,34 (д, J=1,47 Гц, 1 H), 7,12-7,21 (м, 2 H), 5,10 (д, J=4,03 Гц, 2 H), 4,33 (т, J=6,88 Гц, 2 H), 2,75 (с, 3 H), 2,66 (т, J=6,97 Гц, 2 H), 2,27-2,36 (м, 8 H)	Пример 199, 3-хлор-N, N-диметиламинопропан HCl, Cs₂CO₃, NaI
Пример 212	Этил 2-[6-(4-фторфенил)-4-[(6-метилпиридазин-3-ил)метиламино]хиназолин-8-ил]оксиацетат 	ЖХМС (метод 7): 2,69 мин., [M+H]⁺ 448,4. Se1 6 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d): δ м.д. 8,69 (с, 1 H), 7,85 (уш., с, 1 H), 7,50-7,61 (м, 4 H), 7,37-7,47 (м, 1 H), 7,24 (д, J=0,92 Гц, 1 H), 7,17 (т, J=8,62 Гц, 2 H), 5,10 (д, J=4,03 Гц, 2 H), 5,00 (с, 2 H), 4,30 (кв, J=7,15 Гц, 2 H), 2,77 (с, 3 H), 1,29 (т, J=7,15 Гц, 3 H)	Пример 199, этил-2-хлорацетат, Cs₂CO₃
Пример 213	8-Этокс-6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 7): 2,43 мин., [M+H]⁺ 390,5 ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d): δ м.д. 8,75 (с, 1 H) 7,75 (уш. с, 1 H) 7,50-7,64 (м, 4 H) 7,38-7,44 (м, 1 H) 7,11-7,27 (м, 2 H) 5,11 (д, J=4,40 Гц, 2 H) 4,35 (кв., J=6,97 Гц, 2 H) 2,77 (с, 3 H) 1,65 (т, J=4,30 Гц, 3 H)	Пример 199, этилийодид, Cs₂CO₃

Пример 310	(R)-2-((6-(4-Фторфенил)-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-8-ил)окси)ацетамид 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,21 (с, 2 Н), 8,74 (д, J=5,6 Гц, 1 Н), 8,50 (с, 1 Н), 8,33 (д, J=1,5 Гц, 1 Н), 7,98-7,93 (м, 2 Н), 7,74 (с, 1 Н), 7,70 (д, J=1,5 Гц, 1 Н), 7,54 (с, 1 Н), 7,44 (дд, J=8,8, 8,8 Гц, 2 Н), 5,73 (дд, J=6,4, 6,4 Гц, 1 Н), 4,80 (с, 2 Н), 1,78 (д, J=7,1 Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 3): [МН+]=487,4 при 4,54 мин.	Пример 198, бромацетамид, K_2CO_3
Пример 311	(R)-2-((6-(4-фторфенил)-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-8-ил)окси)-1-(пирролидин-1-ил)этан-1-он 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,18 (с, 2 Н), 8,70 (д, J=6,9 Гц, 1 Н), 8,45 (с, 1 Н), 8,23 (д, J=1,5 Гц, 1 Н), 7,91-7,86 (м, 2 Н), 7,52 (д, J=1,4 Гц, 1 Н), 7,41 (дд, J=8,8, 8,8 Гц, 2 Н), 5,72 -5,67 (м, 1 Н), 5,03 (с, 2 Н), 3,56 (дд, J=6,8, 6,8 Гц, 2 Н), 1,93-1,73 (м, 6 Н). ЖХМС (метод 3): [МН+]=541,5 при 4,8 мин.	Пример 198, 1-(хлорацетил)пирролидин, K_2CO_3
Пример 312	(R)-N, N-Диэтил-2-((6-(4-фторфенил)-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-8-ил)окси)ацетамид 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,18 (с, 2 Н), 8,64 (д, J=7,0 Гц, 1 Н), 8,43 (с, 1 Н), 8,22 (д, J=1,6 Гц, 1 Н), 7,89-7,85 (м, 2 Н), 7,48 (д, J=1,6 Гц, 1 Н), 7,41 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 2 Н), 5,72 -5,66 (м, 1 Н), 5,08 (с, 2 Н), 3,42 (кв, J=7,1 Гц, 2 Н), 3,32 -3,26 (м, 2 Н), 1,74 (д, J=7,0 Гц, 3 Н), 1,17 (дд, J=7,1, 7,1 Гц, 3 Н), 1,04 (дд, J=7,1, 7,1 Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 4): [МН+]=543,5 при 4,8 мин.	Пример 198, 2-хлор-N, N-диэтилацетамид, K_2CO_3

Пример 214

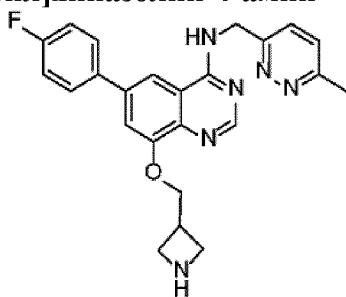
Натриевая соль 2-[6-(4-фторфенил)-4-[(6-метилпиридазин-3-ил)метиламино]хиназолин-8-ил]оксиуксусной кислоты



NaOH (10,5 мг, 0,26 ммоль) добавляют к этил-2-[6-(4-фторфенил)-4-[(6-метилпиридазин-3-ил)метиламино]хиназолин-8-ил]оксиацетату (117 мг, 0,26 ммоль) (пример 211) в MeOH (2,2 мл). Смесь перемешивают при КТ в течение 3 дней, затем разбавляют диэтиловым эфиром и фильтруют с получением натриевой соли 2-[6-(4-фторфенил)-4-[(6-метилпиридазин-3-ил)метиламино]хиназолин-8-ил]оксиуксусной кислоты (87 мг, выход 75%) в виде белого порошка.

Пример 215

8-(Азетидин-3-илметокси)-6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин



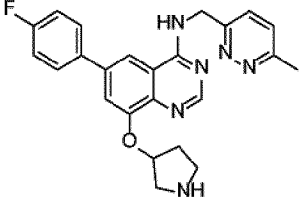
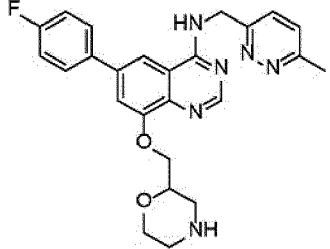
Карбонат цезия (360 мг, 1,1 ммоль) добавляют к смеси соединения примера 186А (200 мг, 0,55 ммоль) и N-Вос-3-(йодметил)азетидина (247 мг, 0,72 ммоль) в ДМФА (объем: 3 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 48 часов. Сырой продукт очищают. Промежуточный продукт с Вос-защитной группой аминогруппы (150 мг, 0,28 ммоль) обрабатывают 8N HCl в MeOH при КТ в течение 3 дней с получением 8-(азетидин-3-илметокси)-6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин (122 мг, выход 87%) в виде белого порошка.

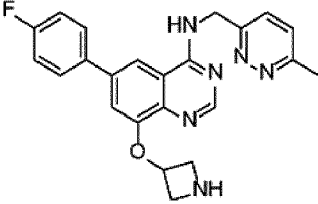
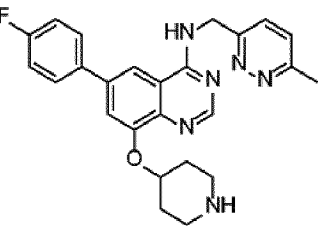
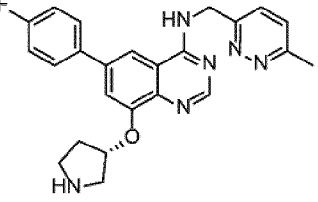
ЖХМС (метод 7): 2,24 мин., [M+H]⁺ 431,1 Se1 6 мин.

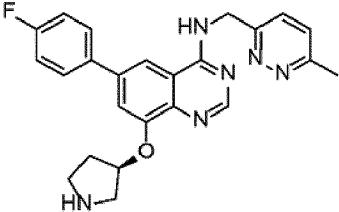
¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄): δ м.д. 8,80 (с, 1 H), 8,49 (д, J=8,80 Гц, 1 H), 8,37 (д, J=1,28 Гц, 1 H), 8,31 (уш. д, J=8,44 Гц, 1 H), 7,90-7,97 (м, 3 H), 7,33 (т, J=8,71 Гц, 2 H), 5,43 (с, 2 H), 4,60 (д, J=4,95 Гц, 2 H), 4,34 (дд, J=8,44, 3,48 Гц, 4 H), 2,89 (с, 3 H)

Соединения, представленные далее, получают в соответствии с методиками, описанными выше, с использованием исходного соединения, указанного в таблице.

Пример №	Химическое название, структура	Аналитические данные: Н ЯМР ЖХ-МС	Реагенты
----------	--------------------------------	---	----------

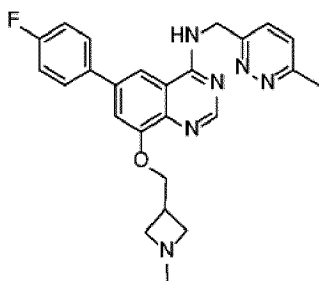
Пример 216	6-(4-Фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-пирролидин-3-илоксихиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 7): 2,17 мин., [M+H]⁺ 431,1 Se1 6 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. 11,19-11,27 (м, 1 H), 9,84 (уш. с, 1 H), 9,59 (уш. с, 1 H), 8,82 (с, 1 H), 8,62 (с, 1 H), 8,00-8,09 (м, 3 H), 7,80 (д, J=8,62 Гц, 1 H), 7,67 (д, J=8,62 Гц, 1 H), 7,45 (т, J=8,89 Гц, 2 H), 5,75-5,85 (м, 1 H), 5,26 (уш. д, J=4,58 Гц, 2 H), 3,33-3,45 (м, 4 H), 2,64 (с, 3 H), 2,23-2,32 (м, 2 H)	Пример 199, трет-бутил-3-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1-карбоксилат, Cs₂CO₃
Пример 217	6-(4-Фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-(морфолин-2-илметокси)хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 7): 2,23 мин., [M+H]⁺ 461,1 Se1 6 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. 10,96-11,49 (м, 1 H), 9,46-10,02 (м, 2 H), 8,81 (с, 1 H), 8,62 (с, 1 H), 8,03 (дд, J=8,71, 5,41 Гц, 2 H), 7,95 (с, 1 H), 7,82 (д, J=8,80 Гц, 1 H), 7,68 (д, J=8,80 Гц, 1 H), 7,44 (т, J=8,80 Гц, 2 H), 5,77 (с, 1 H), 5,25 (уш. д, J=5,50 Гц, 2 H), 4,45-4,62 (м, 2 H), 4,23-4,38 (м, 1 H), 3,99-4,11 (м, 1 H), 3,90 (уш. с, 2 H), 3,53 (уш. с, 2 H), 3,01-3,42 (м, 4 H), 2,64 (с, 3 H)	Пример 199, трет-бутил-2-(((метилсульфонил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат, Cs₂CO₃

Пример 218	8-(Азетидин-3-илокси)-6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 7): 2,07 мин., [M+H]⁺ 417,1 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. 11,29 (уш. с, 1 H), 9,51 и 9,65 (уш. с, 2 H, 1 H каждый), 8,88 (с, 1 H), 8,67 (с, 1 H), 7,95-8,09 (м, 2 H), 7,65-7,84 (м, 3 H), 7,44 (т, J=8,89 Гц, 2 H), 5,50-5,64 (м, 1 H), 5,25 (уш. д, J=5,69 Гц, 2 H), 4,57 (уш. дд, J=11,46, 5,04 Гц, 2 H), 4,05-4,32 (м, 2 H), 2,64 (с, 3 H)	Пример 199, трет-бутил 3-((метилсульфонил)окси)азетидин-1-карбоксилат, Cs₂CO₃
Пример 219	6-(4-Фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-(4-пиперидилокси)хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 7): 2,17 мин., [M+H]⁺ 445,1. SeI 6 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄): δ м.д. 8,77 (с, 1 H), 8,44 (д, J=8,80 Гц, 1 H), 8,35 (д, J=1,10 Гц, 1 H), 8,27 (д, J=8,80 Гц, 1 H), 8,00 (с, 1 H), 7,89-7,96 (м, 2 H), 7,33 (т, J=8,71 Гц, 2 H), 5,42 (с, 2 H), 5,26-5,33 (м, 1 H), 3,65 (ддд, J=12,65, 8,53, 4,13 Гц, 2 H), 3,35-3,39 (м, 2 H), 2,88 (с, 3 H), 2,21-2,46 (м, 4 H)	Пример 199, трет-бутил 4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат, Cs₂CO₃
Пример 313	6-(4-Фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-[(3S)-пирролидин-3-ил]оксихиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,42 (с, 1 H), 8,33 (с, 1 H), 8,24 (с, 1 H), 7,93-7,90 (м, 2 H), 7,62-7,65 (м, 1 H), 7,49-7,57 (м, 2 H), 7,36-7,49 (м, 2 H), 5,37 (уш. с, 1 H), 5,02 (с, 2 H), 3,18-3,37 (м, 4 H), 3,05-3,08 (м, 1 H), 2,59 (с, 3 H), 2,14-2,22 (м, 2 H). ЖХМС (метод 4): [M+H]⁺=431 при 2,23 мин.	Пример 199, трет-бутил -(R)-3-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1-карбоксилат, Cs₂CO₃

Пример 314	6-(4-Фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-[(3R)-пирролидин-3-ил]оксихиназолин-4-амин 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,42 (с, 1 H), 8,33 (с, 1 H), 8,24 (с, 1 H), 7,93-7,90 (м, 2 H), 7,62-7,65 (м, 1 H), 7,49-7,57 (м, 2 H), 7,36-7,49 (м, 2 H), 5,26-5,28 (м, 1 H), 5,03 (с, 2 H), 3,05-3,33 (м, 4 H), 2,85-2,86 (м, 1 H), 2,60 (с, 3 H), 2,08-2,13 (м, 1 H), 1,90-1,93 (м, 1 H). ЖХМС (метод 4): [M ⁺]=431 при 2,23 мин.	Пример 199, трет-бутил (S)-3-((метилсульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилат, Cs ₂ CO ₃
---------------	--	---	---

Пример 220

6-(4-Фторфенил)-8-[(1-метилазетидин-3-ил)метокси]-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин



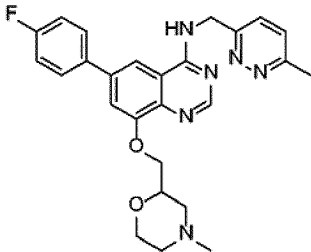
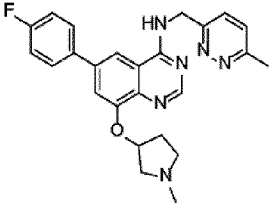
8-(Азетидин-3-илметокси)-6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин (пример 215) (50 мг, 0,1 ммоль) подвергают взаимодействию с карбонатом натрия (31,6 мг, 0,3 ммоль) и диметилсульфатом (247 мг, 0,72 ммоль) в ДМФА (1,65 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 18 часов. Сырой продукт очищают хроматографией с получением 6-(4-фторфенил)-8-[(1-метилазетидин-3-ил)метокси]-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин (1,9 мг, выход 4%) в виде белого порошка.

ЖХМС (метод 7): 2,09 мин., [M+H]⁺ 445,1.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d): δ м.д. 8,71 (с, 1 H), 7,73 (уш. с, 1 H), 7,54-7,63 (м, 3 H), 7,51 (д, J=8,80 Гц, 1 H), 7,35-7,41 (м, 1 H), 7,33 (с, 1 H), 7,11-7,22 (м, 2 H), 5,09 (д, J=3,85 Гц, 2 H), 4,42 (д, J=6,24 Гц, 2 H), 3,63-3,70 (м, 2 H), 3,34-3,56 (м, 2 H), 3,06-3,30 (м, 1 H), 2,75 (с, 3 H), 2,53 (с, 3 H).

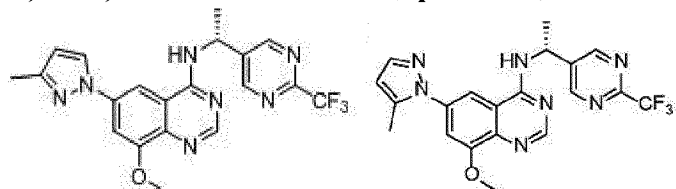
Соединения, представленные далее, получают с использованием описанных выше методик, исходя из соединений, указанных в таблице.

Пример №	Химическое название структура	Аналитические данные: ¹ H ЯМР ЖХ-МС	Реагенты
----------	----------------------------------	--	----------

Пример 221	6-(4-Фторфенил)-8-[(4-метилморфолин-2-ил)метокси]-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин 	ЖХМС(метод 7): 2,10 мин., [M+H]⁺ 475,1. Se1 6 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d): δ м.д. 8,58 (с, 1 H), 8,21 (уш. с, 1 H), 7,45-7,61 (м, 4 H), 7,41 (д, J=8,62 Гц, 1 H), 7,31 (д, J=1,47 Гц, 1 H), 7,11 (т, J=8,62 Гц, 2 H), 5,08 (д, J=4,58 Гц, 2 H), 4,28-4,39 (м, 1 H), 4,21 (уш. д, J=7,52 Гц, 2 H), 3,92-4,02 (м, 1 H), 3,81 (тд, J=11,32, 2,29 Гц, 1 H), 3,50 (с, 1 H) 3,01 (уш. д, J=11,19 Гц, 1 H), 2,74 (с, 3 H), 2,70 (уш. с, 1 H), 2,36 (с, 3 H), 2,05-2,31 (м, 2 H), 1,27 (с, 2 H)	Пример 217
Пример 222	6-(4-Фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-(1-метилпирролидин-3-ил)оксихиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 7): 2,02 мин., [M+H]⁺ 445,1. Se1 6 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄): δ м.д. 8,45 (с, 1 H), 8,04 (с, 1 H), 7,65-7,80 (м, 3 H), 7,58 (уш. д, J=8,44 Гц, 2 H), 7,21 (т, J=8,44 Гц, 2 H), 5,58 (уш. с, 1 H), 5,10 (с, 2 H), 3,71-3,94 (м, 2 H), 3,61 (уш. д, J=11,19 Гц, 1 H), 3,39 (уш. д, J=4,03 Гц, 1 H), 3,08 (с, 3 H), 2,54-2,71 (м, 4 H), 2,29-2,45 (м, 1 H)	

Пример 223 и пример 224

((R)-8-Метокси-6-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин (прим. 223) и (R)-8-метокси-6-(5-метил-1H-пиразол-1-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин (прим. 224)



Пример 223 Пример 224

Газообразный азот барботируют в течение 5 минут через смесь (R)-6-бром-8-метокси-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амина (107 мг, 0,25 ммоль), йодида меди (I) (2,4 мг, 0,01 ммоль) и карбоната калия (73 мг, 0,53 ммоль). К

смеси добавляют 5-метил-1H-пиразол (20 мг, 0,25 ммоль) и (рац)-(+)-N, N'-диметил-1,2-циклогександиамин (3,6 мг, 0,03 ммоль) в толуоле (0,5 мл), реакционную смесь нагревают до 115°C и выдерживают при указанной температуре в течение 72 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтруют через Celite® и промывают осадок на фильтре толуолом (2 × 5 мл). Органические фазы фильтруют через гидрофобный фриттовый фильтр и удаляют растворитель в вакууме. Остаток очищают препаративной ЖХВД с получением указанных в заголовке соединений. Структуру каждого региоизомера (соединения примера **223** и соединения примера **224**) подтверждают исследования ¹H ЯМР.

Пример 223: 33 мг, выход 30%, твердое не совсем белое вещество.

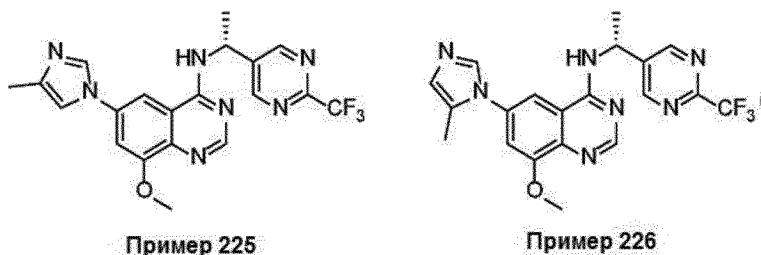
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,18 (с, 2 H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1 H), 8,52 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 8,39 (с, 1 H), 8,23 (д, J=2,1 Гц, 1 H), 7,69 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 6,46 (д, J=2,3 Гц, 1 H), 5,69-5,63 (м, 1 H), 4,01 (с, 3 H), 2,35 (с, 3 H), 1,74 (д, J=7,1 Гц, 3 H). ЖХМС (метод 3): [МН⁺]=430 при 3,30 мин.

Пример 224: 6 мг, выход 6%, твердое не совсем белое вещество.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,16 (с, 2 H), 8,64 (д, J=7,0 Гц, 1 H), 8,08 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,65 (д, J=1,6 Гц, 1 H), 7,39 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 6,77 (с, 1 H), 6,37 (с, 1 H), 5,69-5,64 (м, 1 H), 3,97 (с, 3 H), 2,43 (с, 3 H), 1,70 (д, J=7,1 Гц, 3 H). ЖХМС (метод 3): [МН⁺]=430 при 3,18 мин.

Пример 225 и пример 226

(R)-8-Метокси-6-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин (прим. 225) и (R)-8-метокси-6-(5-метил-1H-имидазол-1-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин (прим. 226)



Газообразный азот барботируют в течение 5 минут через смесь (R)-6-бром-8-метокси-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин (214 мг, 0,50 ммоль), йодида меди (I) (5,0 мг, 0,02 ммоль) и карбоната цезия (145 мг, 1,05 ммоль). К смеси добавляют 5-метил-1H-имидазол (50 мг, 0,60 ммоль) и (рац)-(+)-N, N'-диметил-1,2-циклогександиамин (3,6 мг, 0,03 ммоль) в N, N-диметилформамиде (0,3 мл), реакционную смесь нагревают до 115°C и выдерживают при указанной температуре в течение 72 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтруют через Celite® и осадок на фильтре промывают N, N-диметилформамидом (2 × 3 мл). Органические фазы фильтруют через гидрофобный фриттовый фильтр и удаляют

растворитель в вакууме. Остаток очищают препаративной ЖХВД с получением указанного в заголовке соединения. Структуру региоизомера соединения примера **225** и соединения примера **226** подтверждают ^1H ЯМР.

Пример 225: 18 мг, выход 8%, твердое не совсем белое вещество.

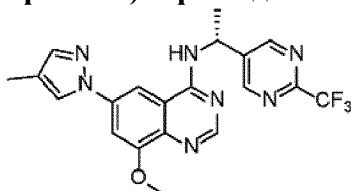
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,17 (с, 2 Н), 8,50 (д, $J=6,7$ Гц, 1 Н), 8,41 (с, 1 Н), 8,32 (с, 1 Н), 8,09 (д, $J=1,9$ Гц, 1 Н), 7,62 (с, 1 Н), 7,53 (д, $J=2,1$ Гц, 1 Н), 5,69-5,63 (м, 1 Н), 4,01 (с, 3 Н), 2,23 (с, 3 Н), 1,74 (д, $J=7,2$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{MН}^+]=430$ при 4,01 мин.

Пример 226: 14 мг, выход 7%, твердое не совсем белое вещество.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,40 (с, 1Н), 9,33 (с, 1 Н), 9,18 (с, 2 Н), 8,70 (с, 1 Н), 8,26 (с, 1 Н), 7,74 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,65 (с, 1 Н), 5,77 (кв, $J=7,0$ Гц, 1 Н), 4,04 (с, 3 Н), 2,31 (с, 3 Н), 1,77-1,72 (м, 3 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{MН}^+]=430$ при 2,23 мин.

Пример 227

(R)-8-Метокси-6-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин

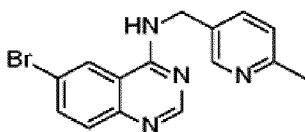


Газообразный азот барботируют в течение 5 минут через смесь (R)-6-бром-8-метокси-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин (107 мг, 0,25 ммоль), йодида меди (I) (2,4 мг, 0,01 ммоль), 4-метил-1H-пиразола (25 мг, 0,30 ммоль) и карбоната калия (73 мг, 0,53 ммоль). К смеси добавляют (*rac*)-(+)-N, N'-диметил-1,2-циклогександиамин (3,6 мг, 0,03 ммоль) в толуоле (0,5 мл), реакционную смесь нагревают до 115°C и выдерживают при указанной температуре в течение 72 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтруют через Celite® и промывают осадок на фильтре толуолом (2 × 5 мл). Органические фазы фильтруют через гидрофобный фриттовый фильтр и удаляют растворитель в вакууме. Остаток очищают препаративной ЖХВД с получением указанного в заголовке соединения (4 мг, 6%) в виде твердого не совсем белого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,20 (с, 2 Н), 8,67 (с, 1 Н), 8,49 (с, 1 Н), 8,45 (с, 1 Н), 7,94 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,74 (с, 1 Н), 5,83 (кв, $J=6,9$ Гц, 1 Н), 4,13 (с, 3 Н), 2,17 (с, 3 Н), 1,80 (д, $J=7,2$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{MН}^+]=430$ при 4,42 мин.

Промежуточное соединение 8

6-Бром-N-((6-метилпиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин

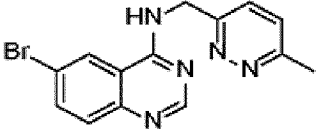
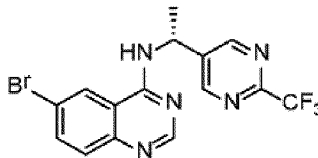
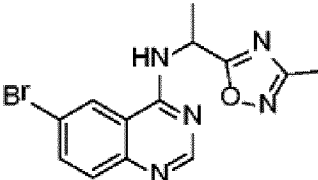


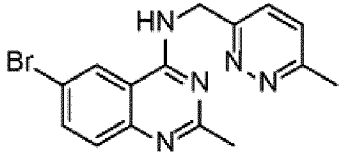
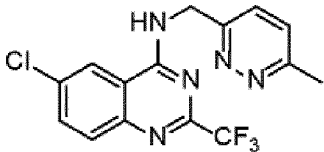
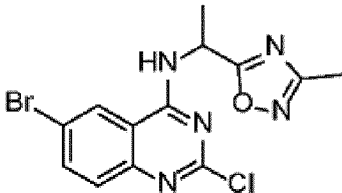
Смесь 6-бром-4-хлорхиназолина (1 г, 4,11 ммоль), (6-метилпиридин-3-ил)метанамина (0,500 г, 4,09 ммоль) и триэтиламина (3 мл, 21,52 ммоль) в смеси 1,4-

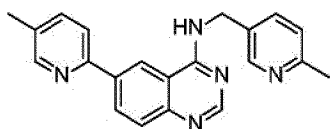
диоксан/ДМФА 5:1 (объем: 12 мл) перемешивают при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Очистка колоночной хроматографией (Biotage Isolere, 55 г NH картридж, элюирование с градиентом: от 0 до 50% ацетона в гептане) приводит к получению 6-бром-N-((6-метилпиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин (1,35 г, 4,10 ммоль, выход 100%) в виде порошка бледно-желтого цвета.

ЖХМС (метод 6) : 0,82 мин., m/z 328,8 [M]⁺ и 330,8 [M+2]⁺.

Промежуточные соединения, представленные далее, синтезируют в соответствии с методикой, описанной выше, взаимодействием подходящих аминов с соединением, указанным в таблице.

Промежуточное соединение №	Химическое название, структура	Аналитические данные: ЖХ-МС	Субстрат
Промежуточное соединение 9	6-Бром-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 5): 0,38 мин. m/z 330 [M] ⁺ и 332 [M+2] ⁺ .	6-Бром-4-хлорхиназолин
Промежуточное соединение 10	(R)-6-бром-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 5): 0,70 мин. m/z 399 [M] ⁺ и 401 [M+2] ⁺ .	6-Бром-4-хлорхиназолин
Промежуточное соединение 11	6-Бром-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 5): 0,54 мин. m/z 334 [M] ⁺ и 336 [M+2] ⁺ .	6-Бром-4-хлорхиназолин

Промежуточное соединение 12	6-Бром-2-метил-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 5): : 0,36 мин., m/z 343,8 [M] ⁺ и 345,8 [M+2] ⁺	6-Бром-4-хлор-2-метилхиназолин
Промежуточное соединение 13	6-Хлор-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-2-(трифторметил)хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 6): 0,95 мин., m/z 354 [M+H] ⁺ ,	4,6-Дихлор-2-(трифторметил)хиназолин
Промежуточное соединение 14	6-Бром-2-хлор-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 5) : 1,06 мин, 367,8 [M] ⁺ , 369,7 [M+2] ⁺ , 371,6 [M+4] ⁺	6-Бром-2,4-дихлорхиназолин

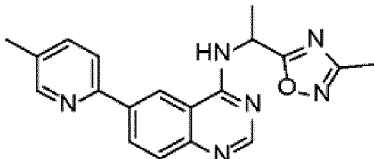
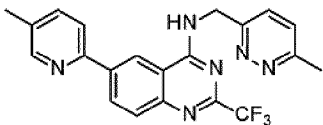
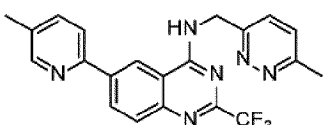
Пример 228**6-(5-Метилпиридин-2-ил)-N-((6-метилпиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин**

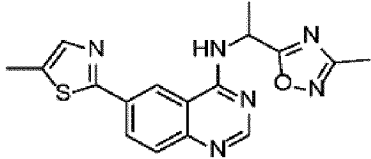
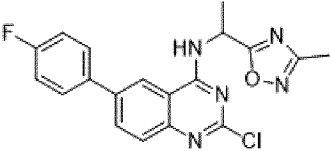
Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (70,2 мг, 0,061 ммоль) добавляют к смеси 6-бром-N-((6-метилпиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин (промежуточное соединение 8) (100 мг, 0,304 ммоль) и 5-метил-2-(трибутилстаннил)пиридина (0,315 мл, 0,911 ммоль) в ДМФА (объем: 2 мл). Смесь перемешивают в течение 16 часов при 80°C. Очистка DP хроматографией (Biotage Isolera, 28 г NH картридж, элюирование с градиентом: от 0 до 100% EtOAc в дихлорметане в 20 объемах колонки (column volume- CV) приводит к получению 6-(5-метилпиридин-2-ил)-N-((6-метилпиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин (69,8 мг, 0,204 ммоль, выход 67,3%) в виде белого порошка.

ЖХМС: 0,33 мин. 341,9 m/z [M+H]⁺, CSH 2 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9,02 (т, J=5,7 Гц, 1 H), 8,93-8,96 (м, 1 H), 8,55-8,58 (м, 1 H), 8,49-8,54 (м, 2 H), 8,48 (с, 1 H), 8,00-8,09 (м, 1 H), 7,73-7,82 (м, 2 H), 7,66-7,72 (м, 1 H), 7,16-7,22 (м, 1 H), 4,76-4,82 (м, 2 H), 2,43 (с, 3 H), 2,37 (с, 3 H).

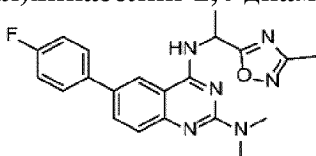
Соединения, представленные далее, синтезируют в соответствии с описанной выше методикой с использованием подходящего станнана и исходного субстрата, указанного в таблице.

Пример №	Химическое название структура	Аналитические данные: ¹ H ЯМР ЖХ-МС	Исходное промежуточное соединение
Пример 229	N-(1-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 5): 0,54 мин., m/z 347,0 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д. 9,04 (д, J=1,54 Гц, 1 H), 9,01 (д, J=7,06 Гц, 1 H), 8,53-8,61 (м, 2 H), 8,47 (с, 1 H), 8,08 (д, J=7,94 Гц, 1 H), 7,78-7,85 (м, 2 H), 5,83 (квин, J=7,11 Гц, 1 H), 2,38 (с, 3 H), 2,32 (с, 3 H), 1,75 (д, J=7,06 Гц, 3 H)	Промежуточное соединение 11
Пример 230	N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)-2-(трифторметил)хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 2): [MН ⁺]=411 при 4,36 мин. ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,54 (д, J=4,4 Гц, 2 H), 8,42-8,39 (м, 1 H), 8,02-7,99 (м, 2 H), 7,68 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 7,62-7,52 (м, 2 H), 7,39 (д, J=8,4 Гц, 1 H), 5,15-5,08 (м, 2 H), 2,78 (с, 3 H), 2,74 (с, 3 H).	Промежуточное соединение 13
Пример 231	N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 6): 0,75 мин. 342,9 m/z [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д. 9,20 (т, J=5,9 Гц, 1 H), 9,00 (д, J=1,3 Гц, 1 H), 8,50-8,60 (с, 2 H), 8,44 (с, 1 H), 8,06 (д, J=8,3 Гц, 1 H), 7,78 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 7,45-7,60 (м, 2 H), 5,04 (д, J=6,1 Гц, 2 H), 2,59 (с, 3 H), 2,37 (с, 3 H).	Промежуточное соединение 9

Пример 232	N-(1-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6-(5-метилтиазол-2-ил)хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 2): [МН+]=353 при 3,86 мин. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,22-9,20 (м, 1 Н), 8,95 (с, 1 Н), 8,54 (с, 1 Н), 8,37-8,35 (м, 1 Н), 7,68 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 7,67 (с, 1 Н), 5,88-5,84 (м, 1 Н), 2,60 (с, 3 Н), 2,37 (с, 3 Н), 1,79 (д, J=8,0 Гц, 3 Н)	Промежуточное соединение 11
Пример 233	2-Хлор-6-(4-фторфенил)-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 5): 1,20 мин., m/z 383,9 [М]+ и 385,7 [М+2]+. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. 9,33 (д, J=7,0 Гц, 1 Н), 8,69 (д, J=1,8 Гц, 1 Н), 8,19 (дд, J=8,6, 2,0 Гц, 1 Н), 7,84-7,95 (м, 2 Н), 7,76 (д, J=8,8 Гц, 1 Н), 7,40-7,45 (м, 2 Н), 5,75-5,80 (м, 1 Н), 2,37 (уш. с, 3 Н), 1,77 (д, J=1,0 Гц, 3 Н).	Промежуточное соединение 14

Пример 234

6-(4-Фторфенил)-N2,N2-диметил-N4-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-2,4-диамин

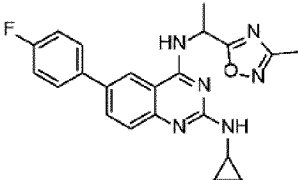
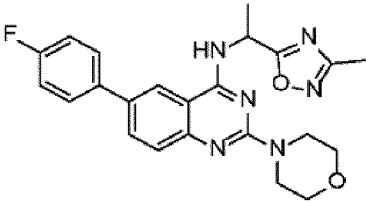
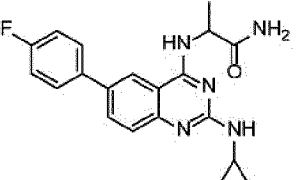


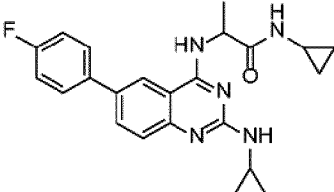
Раствор 2-хлор-6-(4-фторфенил)-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амина (пример 223) (80 мг, 0,208 ммоль) и диметиламина (2,0 М в ТГФ, 0,625 мл, 1,251 ммоль) в 1,4-диоксане (объем: 3 мл) перемешивают при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь распределяют между насыщенным водным раствором хлорида аммония и дихлорметаном. Органический слой концентрируют при пониженном давлении. Очистка DP хроматографией (Biotage Isolera, 10 г KP-Sil картридж, элюирование с градиентом: от 0 до 70% [дихлорметан/MeOH 9:1] в дихлорметане в 15 CV) приводит к получению 6-(4-фторфенил)-N2,N2-диметил-N4-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-2,4-диамина (73,5 мг, 0,187 ммоль, выход 90%) в виде порошка бледно-желтого цвета.

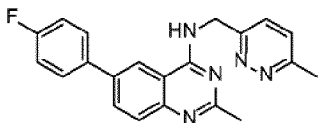
ЖХМС: 0,71 мин., m/z 393,0 [M+H]⁺, метод 5, кислотный метод.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. 8,51-8,84 (м, 1 H), 8,45 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,81 (дд, J=8,8, 5,7 Гц, 3 H), 7,32 (т, J=8,8 Гц, 3 H), 5,45-5,55 (м, 1 H), 3,02 (с, 6 H), 2,30 (с, 3 H), 1,72 (д, J=7,0 Гц, 3 H).

Соединения, представленные далее, синтезируют в соответствии с описанной выше методикой. Соединение примера 237 получают с использованием условий реакции, описанных в примере 235, соединение примера 238 получают с использованием условий реакции, описанных в примере 236.

Пример №	Химическое название, структура	Аналитические данные: ¹ H ЯМР ЖХ-МС
Пример 235	N2-Циклопропил-6-(4-фторфенил)-N4-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-2,4-диамин 	ЖХМС (метод 5): 0,78 мин., m/z 405,1 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д. 8,48-8,64 (м, 1 H), 8,42 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,70-7,93 (м, 3 H), 7,25-7,35 (м, 3 H), 6,82 (с, 1 H), 5,60-5,81 (м, 1 H), 2,58-2,77 (м, 1 H), 2,31 (с, 3 H), 1,71 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 0,17-0,70 (м, 4 H).
Пример 236	6-(4-Фторфенил)-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-2-морфолинохиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 5): 0,67 мин., m/z 435 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д. 8,69 (д, J=6,1 Гц, 1 H), 8,47 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,90 (дд, J=8,8, 2,2 Гц, 1 H), 7,82 (дд, J=8,8, 5,3 Гц, 2 H), 7,27-7,43 (м, 3 H), 5,40-5,50 (с, 1 H), 3,46-3,80 (м, H), 2,31 (с, 3 H), 1,72 (д, J=7,5 Гц, 3 H)
Пример 237	2-((2-(Циклопропиламино)-6-(4-фторфенил)хиназолин-4-ил)амино)пропанамид 	ЖХМС (метод 5): 0, 72 мин., m/z 406,1 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д. 8,43 (с, 1 H), 7,92-8,07 (м, 1 H), 7,72-7,92 (м, 3 H), 7,21-7,43 (м, 3 H), 4,60-4,77 (м, 1 H), 2,85-2,70 (м, 1 H), 2,70-2,55 (м, 1 H), 1,41 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 0,40-0,47 (м, 4 H), 0,32-0,50 (м, 4 H)

Пример 238	N-Циклопропил-2-((2-(циклопропиламино)-6-(4-фторфенил)хиназолин-4-ил)амино)пропенамид 	ЖХМС (метод 5): 0,61 мин., m/z 366,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. 8,43 (с, 1 H), 8,11 (уш. с, 1 H), 7,69-7,91 (м, 3 H), 7,18-7,42 (м, 4 H), 6,96 (уш. с, 2 H), 4,73 (уш. т, J=7,23 Гц, 1 H), 2,75-2,94 (м, 1 H), 1,41 (д, J=7,23 Гц, 3 H), 0,55-0,71 (м, 2 H), 0,42-0,53 (м, 2 H)
------------	--	---

Пример 239**6-(4-Фторфенил)-2-метил-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин**

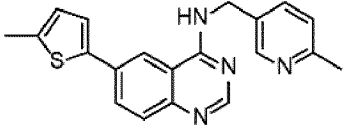
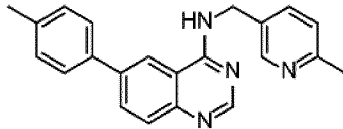
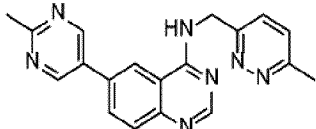
Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (11,86 мг, 0,015 ммоль) добавляют к смеси 6-бром-2-метил-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин (промежуточное соединение 9) (50 мг, 0,145 ммоль), (4-фторфенил)бороновой кислоты (30,5 мг, 0,218 ммоль) и фосфата калия (61,7 мг, 0,291 ммоль) в смеси ДМФА/вода 2:1 (объем: 3 мл). Смесь перемешивают в течение 16 часов при 80°C. Очистка ОФ-хроматографией (Biotage Isolera, 30 г C18 картридж, элюирование с градиентом: от 0 до 65% В в А, А: вода/ацетонитрил 95:5+0,1% конц. гидроксида аммония, В: ацетонитрил:вода 95:5+0,1% конц. гидроксида аммония в 20 CV) и затем ОФ-хроматографией (Biotage Isolera, 30 г C18 картридж, элюирование с градиентом: от 0 до 50% В в А, А: вода/ацетонитрил 95:5+0,1% НСООН, В: ацетонитрил:вода 95:5+0,1% НСООН в 15 CV) приводит к получению 6-(4-фторфенил)-2-метил-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин (35,9 мг, 0,100 ммоль, выход 68,8%) в виде порошка не совсем белого цвета.

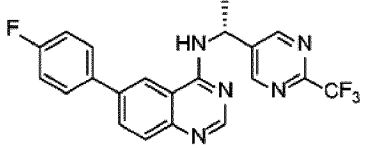
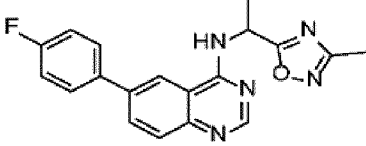
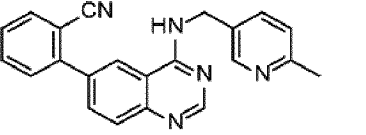
ЖХМС (метод 5): 0,53 мин., m/z 360 [M+H]⁺.

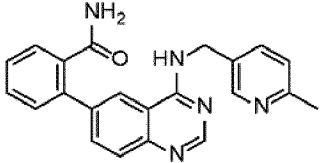
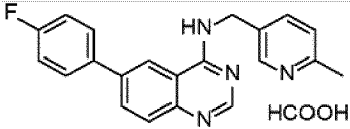
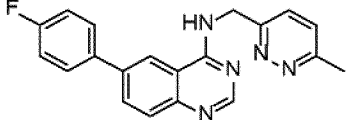
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. 12,17-13,22 (уш.с, 1 H), 9,00 (уш. с, 1 H), 8,60 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 8,07 (дд, J=8,8, 1,8 Гц, 1 H), 7,87 (дд, J=8,8, 5,7 Гц, 2 H), 7,69 (д, J=8,3 Гц, 1 H), 7,46-7,61 (м, 2 H), 7,35 (т, J=8,8 Гц, 2 H), 5,03 (д, J=5,3 Гц, 2 H), 2,59 (с, 3 H), 2,43 (с, 3 H).

Промежуточные соединения, представленные далее, синтезируют в соответствии с описанной выше методикой с использованием подходящих исходных промежуточных соединений, указанных в таблице.

Соединение примера 246 получают в условиях, описанных для получения соединения примера 245.

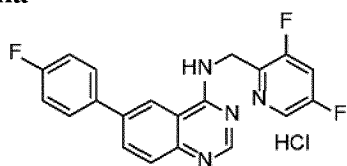
Пример №	Химическое название структура	Аналитические данные: ¹ Н ЯМР ЖХ-МС	Исходное промежуточное соединение
Пример 240	N-((6-Метилпиридин-3-ил)метил)-6-(5-метилтиофен-2-ил)хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 5): 0,42 мин., m/z 346,9 [M+H] ⁺ . ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д. 8,91 (с, 1 Н), 8,48 (дд, J=12,28, 1,75 Гц, 1 Н), 8,45 (дд, J=12,28, 1,75 Гц, 1 Н), 8,43 (с, 1 Н), 7,99 (дд, J=8,55, 1,97 Гц, 1 Н), 7,63-7,73 (м, 2 Н), 7,44 (д, J=3,51 Гц, 1 Н), 7,20 (д, J=7,89 Гц, 1 Н), 6,88 (д, J=2,63 Гц, 1 Н), 4,77 (уш. д, J=5,70 Гц, 2 Н), 2,51 (с, 3 Н), 2,43 (с, 3 Н)	Промежуточное соединение 8
Пример 241	N-((6-Метилпиридин-3-ил)метил)-6-(п-толил)хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 5): 0,40 мин. 341,0 m/z [M+H] ⁺ . ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д. 8,89-9,01 (м, 1 Н), 8,59 (д, J=1,8 Гц, 1 Н), 8,50 (д, J=1,8 Гц, 1 Н), 8,46 (с, 1 Н), 8,10 (с, 1 Н), 7,75 (дд, J=8,6, 2,4 Гц, 3 Н), 7,68 (дд, J=8,3, 2,2 Гц, 1 Н), 7,33 (д, J=7,9 Гц, 2 Н), 7,20 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 4,78 (д, J=5,7 Гц, 2 Н), 2,43 (с, 3 Н), 2,37 (с, 3 Н).	Промежуточное соединение 8
Пример 242	N-((6-Метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(2-метилпиримидин-5-ил)хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 5): 0.35 мин., m/z 344.0. ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д. 9,19 (с, 2 Н), 9,06-9,16 (м, 1 Н), 8,79 (д, J=2,2 Гц, 1 Н), 8,48 (с, 1 Н), 8,25 (д, J=1,8 Гц, 1 Н), 7,83 (д, J=8,8 Гц, 1 Н), 7,58 (д, J=8,4 Гц, 1 Н), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 1 Н), 5,05 (д, J=5,7 Гц, 2 Н), 2,70 (с, 3 Н), 2,59 (с, 3 Н)	Промежуточное соединение 9

Пример 243	(R)-6-(4-Фторфенил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 5): 0,77 мин., m/z 414,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. 9,17 (с, 2 H), 8,72 (д, J=7,1 Гц, 1 H), 8,67 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 8,44 (с, 1 H), 8,12 (дд, J=8,6, 2,0 Гц, 1 H), 7,84-7,96 (м, 2 H), 7,78 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 7,39 (т, J=8,8 Гц, 2 H), 5,69 (т, J=7,1 Гц, 1 H), 1,74 (д, J=7,1 Гц, 3 H)	Промежуточное соединение 10
Пример 244	6-(4-Фторфенил)-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 5): 0,72 мин., m/z 350,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. 8,86 (д, J=7,0 Гц, 1 H), 8,65 (д, J=1,3 Гц, 1 H), 8,43 (с, 1 H), 8,12 (дд, J=8,6, 1,5 Гц, 1 H), 7,87 (дд, J=8,6, 5,5 Гц, 2 H), 7,78 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 7,35 (т, J=8,8 Гц, 2 H), 5,77 (т, J=7,2 Гц, 1 H), 2,28 (с, 3 H), 1,70 (д, J=7,0 Гц, 3 H)	Промежуточное соединение 11
Пример 245	2-(4-(((6-Метилпиридин-3-ил)метил)амино)хиназолин-6-ил)бензонитрил 	ЖХМС (метод 5): 0,34 мин., 351,9 m/z [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. 8,97 (т, J=5,5 Гц, 1 H), 8,53 (с, 2 H), 8,49 (д, J=1,3 Гц, 1 H), 7,95-8,05 (м, 2 H), 7,79-7,90 (м, 2 H), 7,75 (д, J=7,5 Гц, 1 H), 7,59-7,71 (м, 2 H), 7,19 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 4,76 (д, J=5,7 Гц, 2 H), 2,42 (с, 3 H).	Промежуточное соединение 8

Пример 246	2-(4-(((6-Метилпиридин-3-ил)метил)амино)хиназолин-6-ил)бензамид 	ЖХМС (метод 6): 0,68 мин., 369,9 m/z [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. 8,88 (т, J=5,7 Гц, 1 H), 8,43-8,53 (м, 2 H), 8,33 (д, J=1,3 Гц, 1 H), 7,76 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 7,60-7,70 (м, 3 H), 7,42-7,58 (м, 4 H), 7,33 (уш.с, 1 H), 7,19 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 4,75 (д, J=5,7 Гц, 2 H), 2,42 (с, 3 H)	Промежуточное соединение 8
Пример 247	Формиат 6-(4-фторфенил)-N-(((6-метилпиридин-3-ил)метил)амино)хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 5): 0,45 мин., m/z 345,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. 8,95 (т, 1 H), 8,59 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 8,42-8,54 (м, 2 H), 8,02-8,19 (м, 2 H), 7,81-7,93 (м, 2 H), 7,77 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 7,68 (дд, J=7,9, 2,2 Гц, 1 H), 7,36 (т, J=8,8 Гц, 2 H), 7,20 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 4,78 (д, J=5,7 Гц, 2 H), 2,43 (с, 3 H)	Промежуточное соединение 8
Пример 248	6-(4-Фторфенил)-N-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)амино)хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 5): 0,53 мин., m/z 345,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. 9,13 (т, J=5,9 Гц, 1 H), 8,65 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 8,45 (с, 1 H), 8,13 (дд, J=8,8, 1,8 Гц, 1 H), 7,90 (дд, J=8,8, 5,3 Гц, 2 H), 7,78 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 7,44-7,62 (м, 2 H), 7,37 (т, J=8,8 Гц, 2 H), 5,04 (д, J=5,7 Гц, 2 H), 2,59 (с, 3 H)	Промежуточное соединение 9

Пример 249

Гидрохлорид N-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метил)-6-(4-фторфенил)хиназолин-4-амин



DIPEA (0,15 мл, 0,861 ммоль) добавляют к смеси 6-бром-4-хлорхиназолина (100 мг,

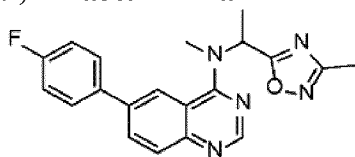
0,411 ммоль) и гидрохлорида (3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина (74,2 мг, 0,411 ммоль) в ДМФА (объем: 2 мл). Смесь перемешивают в течение 6 часов при 80°C. После завершения превращения исходных веществ в 6-бром-N-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метил)хиназолин-4-амин к реакционной смеси добавляют воду (1 мл) с последующим добавлением 4-фторфенилбороновой кислоты (86 мг, 0,614 ммоль), фосфата калия (174 мг, 0,818 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (33,5 мг, 0,041 ммоль). Смесь перемешивают в течение 16 часов при 80°C. Смеси дают возможность охладиться до КТ и после этого добавляют муравьиную кислоту (150 мкл, 3,98 ммоль). Очистка ОФ-хроматографией (Biotage Isolera, 30 г C18 картридж, элюирование с градиентом: от 100:0 до 65:35 А/В, А: вода/ацетонитрил 95:5+0,1% НСООН, В: ацетонитрил:вода 95:5+0,1% НСООН в 15 CV) приводит к получению гидрохлорида N-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метил)-6-(4-фторфенил)хиназолин-4-амин (98,4 мг, 0,244 ммоль, выход 59,5%) в виде порошка не совсем белого цвета.

ЖХМС (метод 5): 0,67 мин., 366,9 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. 10,82 (уш. с, 1 H), 8,92-9,00 (м, 1 H), 8,84-8,91 (м, 1 H), 8,44-8,50 (м, 1 H), 8,34-8,44 (м, 1 H), 7,98-8,07 (м, 1 H), 7,87-7,97 (м, 3 H), 7,43 (т, J=8,88 Гц, 2 H), 5,13 (уш. д, J=5,26 Гц, 2 H).

Пример 250

6-(4-Фторфенил)-N-метил-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин



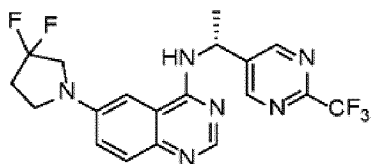
К раствору 6-(4-фторфенил)-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин (30 г, 0,086 ммоль) в ДМФА (1 мл), охлажденному до 0°C, добавляют NaH (6,07 мг, 0,240 ммоль), реакционную смесь в течение 30 мин., после чего добавляют MeI (10,74 мкл, 0,172 ммоль). Спустя 20 часов сырую смесь загружают в колонку и очищают ОФ-флэш-хроматографией (Biotage Isolera, 12 г C18 картридж, элюирование с градиентом: от 0 до 80% В в А; А: вода/MeCN 95:5+0,1% НСООН, В: MeCN/вода 95:5+0,1% НСООН) приводит к получению указанного в заголовке соединения (16 мг, 0,044 ммоль, выход 51,3%) в виде порошка бледно-желтого цвета.

ЖХМС(метод 5): 0,57 мин., 364,0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. 8,33 (д, J=2,2 Гц, 1 H), 8,08 (с, 1 H), 7,98 (дд, J=8,4, 2,2 Гц, 1 H), 7,69-7,77 (м, 2 H), 7,51 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 7,32 (т, J=8,8 Гц, 2 H), 5,72 (д, J=6,6 Гц, 1 H), 3,63 (с, 3 H), 2,31 (с, 3 H), 1,53 (д, J=7,1 Гц, 3 H).

Пример 251

(R)-6-(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин

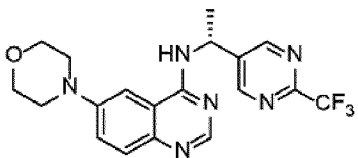


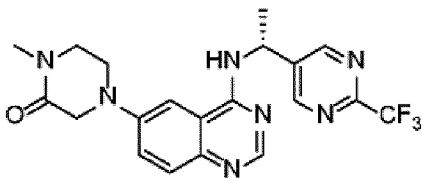
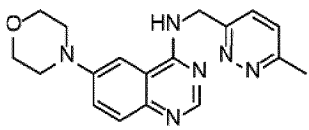
К суспензии (R)-6-бром-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин (40 мг, 0,100 ммоль) в толуоле (1,5 мл) добавляют гидрохлорид 3,3-дифторпирролидина (36 мг, 0,251 ммоль) и карбоната цезия (82 мг, 0,251 ммоль) с последующим добавлением (R)-(+)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (13 мг, 0,020 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (9,20 мг, 10,05 мкмоль). Полученную смесь нагревают до 100°C и перемешивают при указанной температуре в течение 7 часов. Смесь охлаждают до КТ и фильтруют. Летучие компоненты удаляют при пониженном давлении. Очистка ОФ-флэш-хроматографией (Biotage Isolera, 30 г C18 картридж, элюирование с градиентом: от 0 до 90% В в А; А: вода/MeCN 95:5+0,1% HCOOH, В: MeCN/вода 95:5+0,1% HCOOH) приводит к получению продукта, содержащего примеси. Вторая очистка флэш-хроматографией (Biotage Isolera, 11 г NH картридж, элюирование с градиентом: от 5% до 100% EtOAc в гептане) приводит к получению указанного в заголовке соединения (21 мг, 4,95 мкмоль, выход 5%) в виде белого порошка.

ЖХМС (метод 5): 0,68 мин., 425,0 [M+H]⁺.

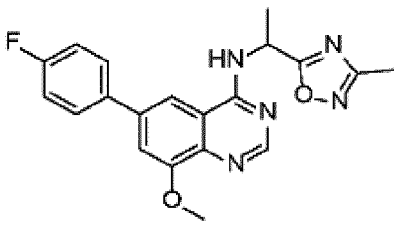
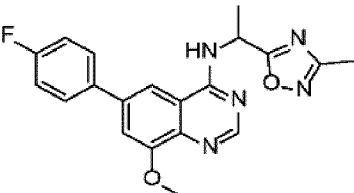
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,13 (с, 2H), 8,31 (д, J=7,06 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,55-7,62 (м, 3H), 5,66 (квин, J=6,89 Гц, 1H), 3,76 (т, J=13,89 Гц, 2H), 3,51 (т, J=7,06 Гц, 2H), 2,39-2,49 (м, 2H), 1,72 (д, J=7,06 Гц, 3H).

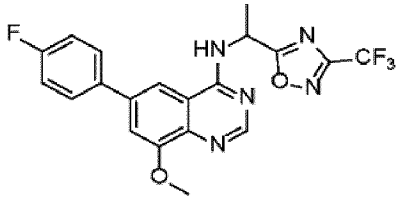
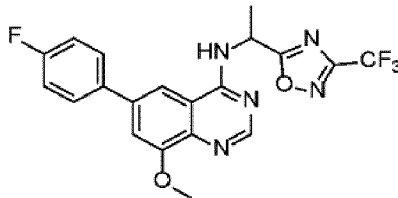
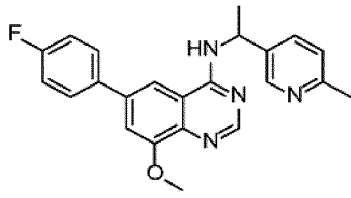
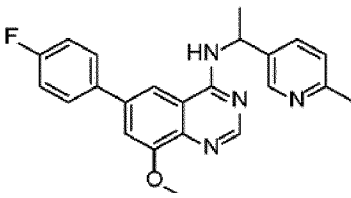
Представленные далее соединения примеров синтезируют в соответствии с описанной выше методикой.

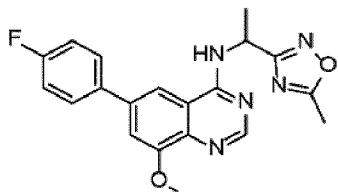
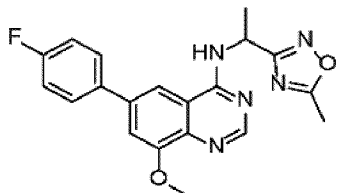
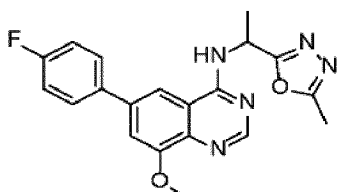
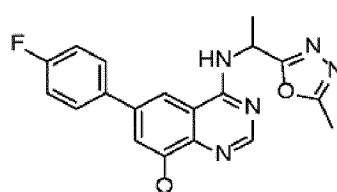
Пример №	Химическое название, структура	Аналитические данные: ¹ H ЯМР ЖХ-МС
Пример 252	(R)-6-Морфолино-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 5): 0,53 мин., 405,0 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ м.д. 9,13 (с, 2H), 8,29-8,34 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,53-7,65 (м, 2H), 7,35-7,47 (м, 1H), 5,56-5,75 (м, 1H), 3,75-3,94 (м, 4H), 3,20-3,30 (м, 4H), 1,71 (д, J=7,0 Гц, 3H)

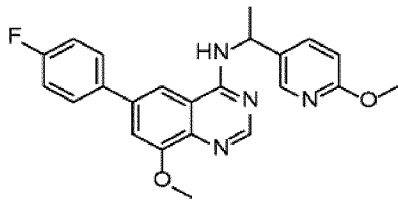
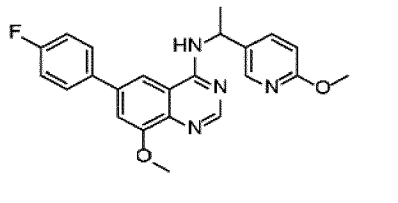
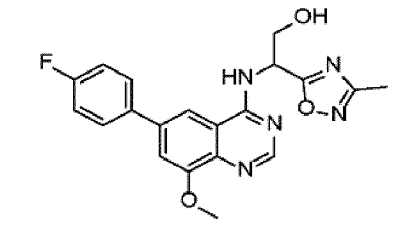
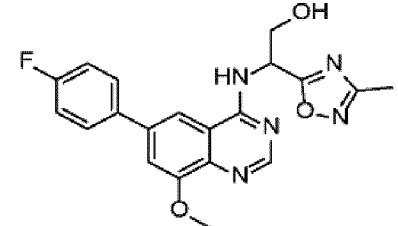
Пример 253	(<i>R</i>)-1-Метил-4-(4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-6-ил)пиперазин-2-он 	ЖХМС(метод 5): 0,48 мин., 432 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ м.д. 9,13 (с, 2 H), 8,38 (д, J=6,6 Гц, 1 H), 8,26 (с, 1 H), 7,56-7,73 (м, 2 H), 7,53 (д, J=2,2 Гц, 1 H), 5,51-5,77 (м, 1 H), 3,95 (с, 2 H), 3,59-3,70 (м, 2 H), 3,45-3,57 (м, 2 H), 2,94 (с, 3 H), 1,73 (д, J=7,1 Гц, 3 H).
Пример 254	<i>N</i>-((6-Метилпиридазин-3-ил)метил)-6-морфолинохиназолин-4-амин 	ЖХМС (метод 5): 0,34 мин., 337 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 8,68-8,77 (м, 1 H), 8,22-8,32 (м, 1 H), 7,37-7,64 (м, 5 H), 4,91-5,04 (м, 2 H), 3,72-3,87 (м, 4 H), 3,17-3,27 (м, 4 H), 2,58 (с, 3 H).

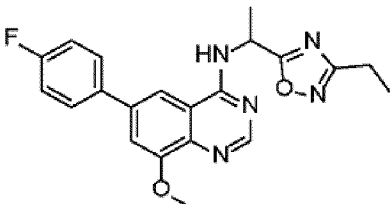
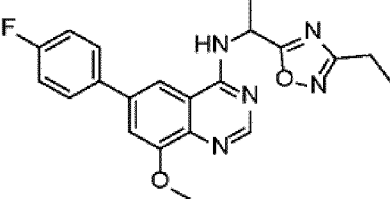
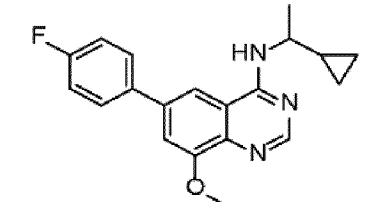
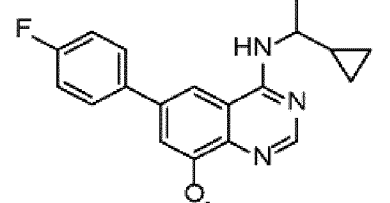
Соединения, представленные в таблице ниже, получают в качестве одиночных изомеров очисткой с помощью хиральной СФХ соответствующей рацемической смеси, описанной выше.

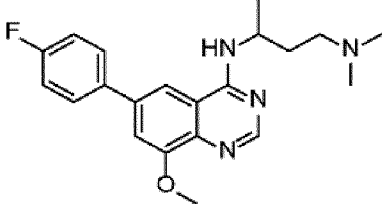
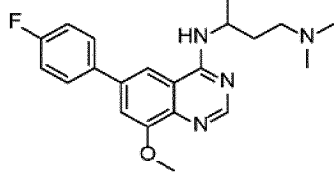
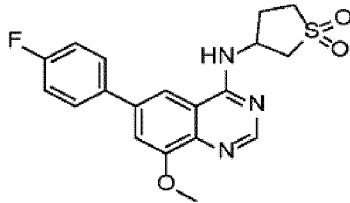
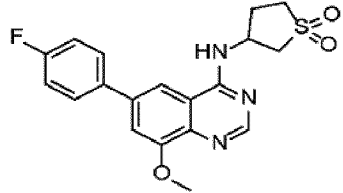
Пример №	Химическое название, структура	Аналитические данные: ¹ H ЯМР ЖХ-МС
Пример 255	Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-<i>N</i>-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,79 (д, J=6,8 Гц, 1 H), 8,44 (с, 1 H), 8,20 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,97-7,93 (м, 2 H), 7,56 (д, J=1,3 Гц, 1 H), 7,40 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 2 H), 5,83-5,78 (м, 1 H), 4,03 (с, 3 H), 2,33 (с, 3 H), 1,74 (д, J=7,2 Гц, 3 H). ЖХМС (метод 4): [MН⁺]=380 при 3,27 мин., хиральный анализ (метод 9) при 2,7 мин.
Пример 256	Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-<i>N</i>-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,79 (д, J=7,3 Гц, 1 H), 8,44 (с, 1 H), 8,21 (д, J=1,6 Гц, 1 H), 7,97-7,93 (м, 2 H), 7,56 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,40 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 2 H), 5,83-5,78 (м, 1 H), 4,03 (с, 3 H), 2,33 (с, 3 H), 1,74 (д, J=7,2 Гц, 3 H). ЖХМС (метод 4): [MН⁺]=380 при 3,27 мин., хиральный анализ (метод 9) при 3,27 мин.

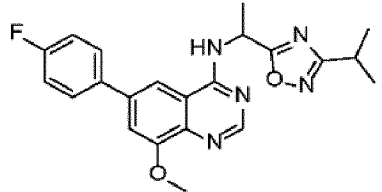
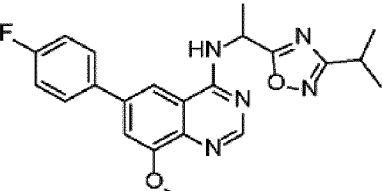
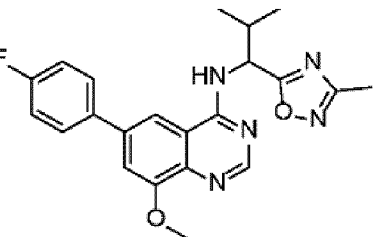
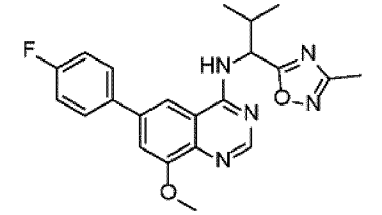
Пример 257	Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амина 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,91 (д, $J=6,8$ Гц, 1 Н), 8,44 (с, 1 Н), 8,17 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,97-7,92 (м, 2 Н), 7,58 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,40 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 5,94-5,89 (м, 1 Н), 4,04 (с, 3 Н), 1,81 (д, $J=7,0$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=434$ при 4,96 мин., хиральный анализ (метод 8) при 2,6 мин.
Пример 258	Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амина 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,91 (д, $J=7,4$ Гц, 1 Н), 8,44 (с, 1 Н), 8,17 (д, $J=1,4$ Гц, 1 Н), 7,97-7,91 (м, 2 Н), 7,58 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,43-7,38 (м, 2 Н), 5,95-5,88 (м, 1 Н), 4,04 (с, 4 Н), 1,81 (д, $J=7,0$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=434$ при 4,95 мин., хиральный анализ (метод 8) при 3,6 мин.
Пример 259	Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(6-метилпиридин-3-ил)этил)хиназолин-4-амина 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,54 (д, $J=2,4$ Гц, 1 Н), 8,52-8,47 (м, 1 Н), 8,40 (с, 1 Н), 8,22 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,97 - 7,92 (м, 2 Н), 7,73 (дд, $J=2,3$, 8,1 Гц, 1 Н), 7,51 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,40 (дд, $J=8,8$, 8,8 Гц, 2 Н), 7,21 (д, $J=8,0$ Гц, 1 Н), 5,63-5,58 (м, 1 Н), 4,01 (с, 3 Н), 2,43 (с, 3 Н), 1,64 (д, $J=7,2$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=389$ при 2,55 мин., хиральный анализ (метод 5) при 1,9 мин.
Пример 260	Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(6-метилпиридин-3-ил)этил)хиназолин-4-амина 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,54 (д, $J=2,4$ Гц, 1 Н), 8,52-8,47 (м, 1 Н), 8,40 (с, 1 Н), 8,22 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,97-7,92 (м, 2 Н), 7,73 (дд, $J=2,3$, 8,1 Гц, 1 Н), 7,51 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,40 (дд, $J=8,8$, 8,8 Гц, 2 Н), 7,21 (д, $J=8,0$ Гц, 1 Н), 5,63-5,58 (м, 1 Н), 4,01 (с, 3 Н), 2,43 (с, 3 Н), 1,64 (д, $J=7,2$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=389$ при 2,55 мин., хиральный анализ (метод 5) при 2,6 мин.

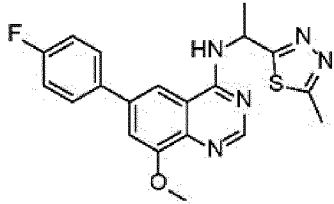
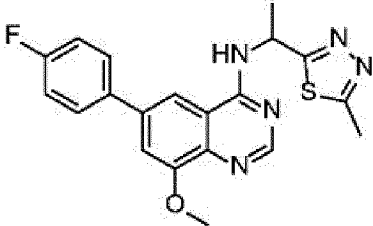
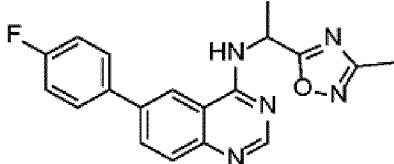
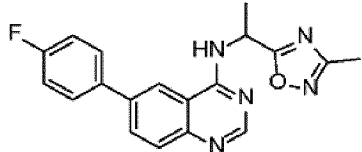
Пример 261	Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амина 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,64 (д, $J=7,8$ Гц, 1 Н), 8,44 (с, 1 Н), 8,23 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,97-7,93 (м, 2 Н), 7,54 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 5,79-5,74 (м, 1 Н), 4,03 (с, 3 Н), 2,57 (с, 3 Н), 1,68 (д, $J=7,0$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=380$ при 4,14 мин., хиральный анализ (метод 14) при 2,0 мин.
Пример 262	Одиночный энантиомер 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амина 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,64 (д, $J=7,8$ Гц, 1 Н), 8,44 (с, 1 Н), 8,23 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,97-7,93 (м, 2 Н), 7,54 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,8$, 8,8 Гц, 2 Н), 5,79-5,74 (м, 1 Н), 4,03 (с, 3 Н), 2,58 (с, 3 Н), 1,68 (д, $J=7,0$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=380$ при 4,15 мин., хиральный анализ (метод 14) при 3,1 мин.
Пример 263	Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амина 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,73 (д, $J=7,5$ Гц, 1 Н), 8,48 (с, 1 Н), 8,17 (д, $J=1,8$ Гц, 1 Н), 7,96-7,91 (м, 2 Н), 7,56 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 5,90-5,85 (м, 1 Н), 4,03 (с, 3 Н), 2,48 (с, 3 Н), 1,72 (д, $J=7,0$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=380$ при 3,06 мин., хиральный анализ (метод 19) при 2,63 мин.
Пример 264	Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амина 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,80 (уш. с, 1 Н), 8,50 (с, 1 Н), 8,18 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,96-7,92 (м, 2 Н), 7,57 (с, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 5,91-5,86 (м, 1 Н), 4,04 (с, 3 Н), 3,44-3,38 (м, 1 Н), 2,48 (с, 3 Н), 1,72 (д, $J=7,0$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=380$ при 3,02 мин., хиральный анализ (метод 19) при 3,57 мин.

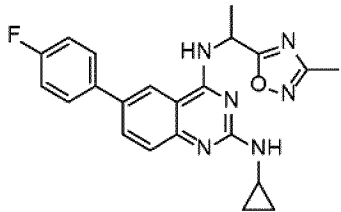
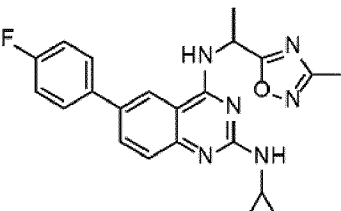
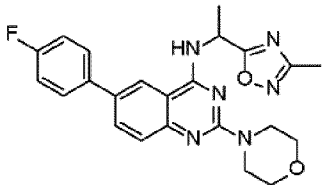
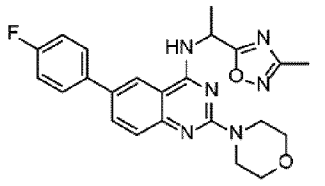
Пример 265	Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,46 (д, $J=7,7$ Гц, 1 Н), 8,42 (с, 1 Н), 8,26 (д, $J=2,5$ Гц, 1 Н), 8,20 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,96-7,91 (м, 2 Н), 7,80 (дд, $J=2,5$, 8,7 Гц, 1 Н), 7,51 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 6,80 (д, $J=8,7$ Гц, 1 Н), 5,63-5,58 (м, 1 Н), 4,01 (с, 3 Н), 3,82 (с, 3 Н), 1,63 (д, $J=7,0$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=405$ при 3,57 мин., хиральный анализ (метод 20) при 1,68 мин.
Пример 266	Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,45 (д, $J=7,7$ Гц, 1 Н), 8,42 (с, 1 Н), 8,26 (д, $J=2,5$ Гц, 1 Н), 8,20 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,96-7,91 (м, 2 Н), 7,80 (дд, $J=2,6$, 8,6 Гц, 1 Н), 7,51 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 6,80 (д, $J=8,5$ Гц, 1 Н), 5,63-5,58 (м, 1 Н), 4,01 (с, 3 Н), 3,82 (с, 3 Н), 1,63 (д, $J=7,2$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=405$ при 3,58 мин., хиральный анализ (метод 20) при 2,68 мин.
Пример 267	Одиночный энантиомер 1 2-(((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этан-1-ол 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,71 (д, $J=7,4$ Гц, 1 Н), 8,45 (с, 1 Н), 8,25 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,99-7,94 (м, 2 Н), 7,57 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,40 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 5,80-5,74 (м, 1 Н), 5,38 (дд, $J=6,0$, 6,0 Гц, 1 Н), 4,03 (с, 6 Н), 2,33 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{M}+\text{H}]^+=389$ при 2,55 мин., хиральный анализ (метод 12) при 3,6 мин.
Пример 268	Одиночный энантиомер 2 2-(((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этан-1-ол 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,71 (д, $J=7,4$ Гц, 1 Н), 8,45 (с, 1 Н), 8,25 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,99-7,94 (м, 2 Н), 7,57 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,40 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 5,80-5,74 (м, 1 Н), 5,39 (дд, $J=6,0$, 6,0 Гц, 1 Н), 4,03 (с, 5 Н), 3,44-3,38 (м, 1 Н), 3,31 (с, 2 Н), 2,33 (с, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{M}+\text{H}]^+=396$ при 2,97 мин., хиральный анализ (метод 12) при 4,85 мин.

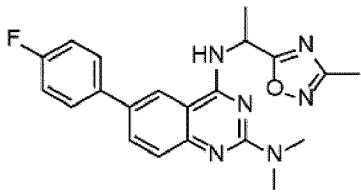
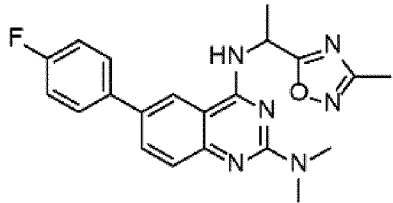
Пример 269	Одиночный энантиомер 1 N-(1-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амина 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,80 (д, J=7,2 Гц, 1 Н), 8,45 (с, 1 Н), 8,21 (д, J=1,5 Гц, 1 Н), 7,97-7,92 (м, 2 Н), 7,56 (д, J=1,4 Гц, 1 Н), 7,40 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 2 Н), 5,85-5,79 (м, 1 Н), 4,03 (с, 3 Н), 2,71 (кв, J=7,6 Гц, 2 Н), 1,74 (д, J=7,2 Гц, 3 Н), 1,22 (дд, J=7,6, 7,6 Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 4): [МН⁺]=394 при 3,47 мин., хиральный анализ (метод 9) при 2,61 мин.
Пример 270	Одиночный энантиомер 2 N-(1-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амина 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,80 (д, J=7,3 Гц, 1 Н), 8,45 (с, 1 Н), 8,21 (д, J=1,6 Гц, 1 Н), 7,97-7,93 (м, 2 Н), 7,57 (д, J=1,6 Гц, 1 Н), 7,40 (дд, J=8,8, 8,8 Гц, 2 Н), 5,85-5,80 (м, 1 Н), 4,03 (с, 3 Н), 2,71 (кв, J=7,5 Гц, 2 Н), 1,74 (д, J=7,2 Гц, 3 Н), 1,22 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 3): [МН⁺]=394 при 4,68 мин., хиральный анализ (метод 9) при 3,46 мин.
Пример 271	Одиночный энантиомер 1 N-(1-циклопропилэтил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амина 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,36 (с, 1 Н), 8,13-8,08 (м, 2 Н), 7,94-7,89 (м, 2 Н), 7,47 (д, J=1,5 Гц, 1 Н), 7,37 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 2 Н), 3,99 (с, 3 Н), 3,94 (дд, J=8,2, 14,9 Гц, 1 Н), 1,32 (д, J=6,7 Гц, 3 Н), 1,17-1,08 (м, 1 Н), 0,55-0,22 (м, 1 Н). ЖХМС (метод 4): [МН⁺]=338 при 3,67 мин., хиральный анализ (метод 14) при 6,55 мин.
Пример 272	Одиночный энантиомер 2 N-(1-циклопропилэтил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амина 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,36 (с, 1 Н), 8,13-8,08 (м, 2 Н), 7,94-7,89 (м, 2 Н), 7,47 (д, J=1,5 Гц, 1 Н), 7,37 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 2 Н), 3,99 (с, 3 Н), 3,94 (дд, J=8,3, 14,9 Гц, 1 Н), 1,32 (д, J=6,5 Гц, 3 Н), 1,16-1,08 (м, 1 Н), 0,55-0,23 (м, 1 Н). ЖХМС (метод 3): [МН⁺]=338 при 3,68 мин., хиральный анализ (метод 14) при 7,91 мин.

Пример 273	Одиночный энантиомер 1 N3-(6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)-N1,N1-диметилбутан-1,3-диамина 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,42 (с, 1 Н), 8,09-8,04 (м, 2 Н), 7,94-7,89 (м, 2 Н), 7,48 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 4,56-4,48 (м, 1 Н), 4,01 (с, 3 Н), 2,35-2,28 (м, 2 Н), 2,14 (с, 6 Н), 1,89-1,67 (м, 1 Н), 1,27 (д, $J=6,7$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{MН}^+]=369$ при 2,37 мин., хиральный анализ (метод 7) при 1,62 мин.
Пример 274	Одиночный энантиомер 2 N3-(6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)-N1,N1-диметилбутан-1,3-диамина 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,42 (с, 1 Н), 8,09-8,04 (м, 2 Н), 7,94-7,89 (м, 2 Н), 7,48 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 4,56-4,48 (м, 1 Н), 4,01 (с, 3 Н), 2,35-2,28 (м, 2 Н), 2,14 (с, 6 Н), 1,88-1,68 (м, 1 Н), 1,27 (д, $J=6,5$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{MН}^+]=369$ при 2,37 мин., хиральный анализ (метод 7) при 2,4 мин.
Пример 275	Одиночный энантиомер 1 3-((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)тетрагидротиофен-1,1-диоксида 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,57 (с, 1 Н), 8,43-8,38 (м, 1 Н), 8,13 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,98-7,94 (м, 2 Н), 7,58 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,45 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 5,14 (дд, $J=7,2$, 15,8 Гц, 1 Н), 4,07 (с, 3 Н), 3,73 (дд, $J=8,2$, 13,3 Гц, 1 Н), 3,53-3,46 (м, 1 Н), 3,35-3,28 (м, 1 Н), 3,19 (дд, $J=8,0$, 13,2 Гц, 1 Н), 2,67-2,61 (м, 1 Н), 2,45-2,36 (м, 1 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{MН}^+]=388$ при 2,97 мин., хиральный анализ (метод 15) при 4,5 мин.
Пример 276	Одиночный энантиомер 2 3-((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)тетрагидротиофен-1,1-диоксида 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,64 (д, $J=7,8$ Гц, 1 Н), 8,44 (с, 1 Н), 8,23 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,97-7,93 (м, 2 Н), 7,54 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,8$, 8,8 Гц, 2 Н), 5,79-5,74 (м, 1 Н), 4,03 (с, 3 Н), 2,58 (с, 3 Н), 1,68 (д, $J=7,0$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{MН}^+]=388$ при 2,98 мин., хиральный анализ (метод 15) при 6,86 мин.

Пример 277	Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-N-[1-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]-8-метоксихиназолин-4-амина 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,79 (д, J=7,3 Гц, 1 Н), 8,45 (с, 1 Н), 8,20 (д, J=1,8 Гц, 1 Н), 7,97-7,93 (м, 2 Н), 7,56 (д, J=1,6 Гц, 1 Н), 7,40 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 2 Н), 5,86-5,81 (м, 1 Н), 4,03 (с, 3 Н), 3,09-3,01 (м, 1 Н), 1,74 (д, J=7,2 Гц, 3 Н), 1,25 (дд, J=1,3, 7,0 Гц, 6 Н). ЖХМС (метод 4): [МН⁺]=408 при 3,66 мин., хиральный анализ (метод 11) при 2,52 мин.
Пример 278	Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-N-[1-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]-8-метоксихиназолин-4-амина 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,79 (д, J=7,3 Гц, 1 Н), 8,45 (с, 1 Н), 8,20 (д, J=1,8 Гц, 1 Н), 7,97-7,93 (м, 2 Н), 7,56 (д, J=1,6 Гц, 1 Н), 7,40 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 2 Н), 5,86-5,81 (м, 1 Н), 4,03 (с, 3 Н), 3,09-3,01 (м, 1 Н), 1,74 (д, J=7,2 Гц, 3 Н), 1,25 (дд, J=1,3, 7,0 Гц, 6 Н). ЖХМС (метод 4): [[МН⁺]=408 при 3,73 мин., хиральный анализ (метод 11) при 3,23 мин.
Пример 279	Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-[2-метил-1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропил]хиназолин-4-амина 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,68 (д, J=7,8 Гц, 1 Н), 8,44 (с, 1 Н), 8,31 (д, J=1,6 Гц, 1 Н), 7,96 (ддд, J=3,2, 5,4, 12,1 Гц, 2 Н), 7,56 (д, J=1,5 Гц, 1 Н), 7,41 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 2 Н), 5,53 (дд, J=8,5, 8,5 Гц, 1 Н), 4,02 (с, 3 Н), 2,34 (с, 3 Н), 1,13 (д, J=6,7 Гц, 3 Н), 0,95 (д, J=6,8 Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 4): [МН⁺]=408 при 3,67 мин. Хиральный анализ (метод 13) при 3,68 мин.
Пример 280	Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-[2-метил-1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропил]хиназолин-4-амина 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,68 (д, J=7,8 Гц, 1 Н), 8,44 (с, 1 Н), 8,31 (д, J=1,6 Гц, 1 Н), 7,99-7,94 (м, 2 Н), 7,56 (д, J=1,5 Гц, 1 Н), 7,41 (дд, J=8,8, 8,8 Гц, 2 Н), 5,53 (дд, J=8,4, 8,4 Гц, 1 Н), 4,02 (с, 3 Н), 2,34 (с, 3 Н), 1,13 (д, J=6,7 Гц, 3 Н), 0,95 (д, J=6,7 Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 4): [МН⁺]=408 при 3,68 мин., хиральный анализ (метод 13) при 1,62 мин.

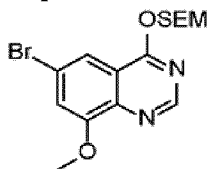
Пример 281	Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амина 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,82 (д, $J=7,5$ Гц, 1 Н), 8,50 (с, 1 Н), 8,20 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,96-7,92 (м, 2 Н), 7,56 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,8$, 8,8 Гц, 2 Н), 6,00-5,94 (м, 1 Н), 4,03 (с, 3 Н), 2,66 (с, 3 Н), 1,81 (д, $J=7,0$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{MН}^+]=396$ при 3,12 мин., хиральный анализ (метод 6) при 1,8 мин.
Пример 282	Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амина 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,83 (д, $J=7,5$ Гц, 1 Н), 8,50 (с, 1 Н), 8,20 (д, $J=1,8$ Гц, 1 Н), 7,96-7,92 (м, 2 Н), 7,56 (д, $J=1,6$ Гц, 1 Н), 7,39 (дд, $J=8,9$, 8,9 Гц, 2 Н), 5,99-5,94 (м, 1 Н), 4,03 (с, 3 Н), 2,66 (с, 3 Н), 1,80 (д, $J=7,0$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 4): $[\text{MН}^+]=396$ при 3,11 мин., хиральный анализ (метод 6) при 3,03 мин.
Пример 283	Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-N-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]хиназолин-4-амина 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,95 (д, $J=7,1$ Гц, 1 Н), 8,74 (д, $J=1,3$ Гц, 1 Н), 8,52 (с, 1 Н), 8,21 (дд, $J=1,6$, 8,7 Гц, 1 Н), 7,96 (дд, $J=5,6$, 8,6 Гц, 2 Н), 7,87 (д, $J=8,6$ Гц, 1 Н), 7,45 (дд, $J=8,8$, 8,8 Гц, 2 Н), 5,89-5,83 (м, 1 Н), 2,37 (с, 3 Н), 1,79 (д, $J=7,3$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 3): $[\text{MН}^+]=350$ при 4,31 мин., хиральный анализ (метод 8) при 1,92 мин.
Пример 284	Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-N-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]хиназолин-4-амина 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,83 (д, $J=7,1$ Гц, 1 Н), 8,61 (с, 1 Н), 8,40 (с, 1 Н), 8,09 (дд, $J=1,5$, 8,6 Гц, 1 Н), 7,83 (дд, $J=5,6$, 8,6 Гц, 2 Н), 7,74 (д, $J=8,6$ Гц, 1 Н), 7,32 (дд, $J=8,8$, 8,8 Гц, 2 Н), 5,77-5,71 (м, 1 Н), 2,25 (с, 3 Н), 1,67 (д, $J=7,1$ Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 8): $[\text{MН}^+]=350$ при 2,45 мин.

Пример 285	Одиночный энантиомер 1 N2-циклопропил-6-(4-фторфенил)-N4-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]хиназолин-2,4-диамина 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,47-8,47 (м, 1 Н), 8,36 (с, 1 Н), 7,80 (дд, J=1,5, 8,6 Гц, 1 Н), 7,74 (дд, J=5,6, 8,6 Гц, 2 Н), 7,31-7,22 (м, 3 Н), 6,76 (д, J=1,3 Гц, 1 Н), 5,63-5,62 (м, 1 Н), 2,69-2,54 (м, 1 Н), 2,24 (с, 3 Н), 1,65 (д, J=7,1 Гц, 3 Н), 0,55-0,52 (м, 2 Н), 0,41-0,37 (м, 1 Н), 0,26-0,26 (м, 1 Н). ЖХМС (метод 4): [МН⁺]=405 при 3,61 мин., хиральный анализ (метод 16) при 1,86 мин.
Пример 286	Одиночный энантиомер 2 N2-циклопропил-6-(4-фторфенил)-N4-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]хиназолин-2,4-диамина 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,41-8,38 (м, 1 Н), 7,88 (дд, J=1,8, 8,8 Гц, 1 Н), 7,79 (дд, J=5,5, 8,5 Гц, 2 Н), 7,45-7,38 (м, 1 Н), 7,30 (дд, J=8,8, 8,8 Гц, 2 Н), 5,71-5,60 (м, 1 Н), 2,72-2,59 (м, 1 Н), 2,29 (с, 3 Н), 1,70 (д, J=7,2 Гц, 3 Н), 0,64-0,58 (м, 2 Н), 0,45-0,42 (м, 1 Н), 0,37-0,28 (м, 1 Н), NH не обнаружен. ЖХМС (метод 3): [МН⁺]=405 при 4,77 мин., хиральный анализ (метод 16) при 2,41 мин.
Пример 287	Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-N-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]-2-морфолинохиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,76 (д, J=5,8 Гц, 1 Н), 8,53 (с, 1 Н), 7,97 (д, J=8,8 Гц, 1 Н), 7,88 (дд, J=5,4, 8,5 Гц, 2 Н), 7,46-7,35 (м, 3 Н), 5,59-5,51 (м, 1 Н), 3,69-3,59 (м, 8 Н), 2,36 (с, 3 Н), 1,77 (д, J=7,1 Гц, 3 Н). ЖХМС (метод 3): [МН⁺]=435 при 4,95 мин., хиральный анализ (метод 17) при 1,17 мин.
Пример 288	Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-N-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]-2-морфолинохиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 7,22 (д, J=1,5 Гц, 1 Н), 6,69 (дд, J=2,0, 8,8 Гц, 1 Н), 6,59 (дд, J=5,6, 8,6 Гц, 2 Н), 6,20 (д, J=8,6 Гц, 1 Н), 6,10 (дд, J=8,8, 8,8 Гц, 2 Н), 4,22 (кв, J=7,1 Гц, 1 Н), 2,44-2,30 (м, 8 Н), 1,08 (с, 3 Н), 0,50 (д, J=7,1 Гц, 3 Н), NH не обнаружен. ЖХМС (метод 3): [МН⁺]=435 при 4,94 мин., хиральный анализ (метод 17) при 1,89 мин.

Пример 289	Одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-N2,N2-диметил-N4-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]хиназолин-2,4-диамина 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,40-8,37 (м, 1 H), 7,85 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 7,77 (дд, J=5,7, 8,2 Гц, 2 H), 7,38 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 7,28 (дд, J=8,7, 8,7 Гц, 2 H), 5,44 (кв, J=7,0 Гц, 1 H), 2,97 (с, 6 H), 2,27 (с, 3 H), 1,69 (д, J=7,1 Гц, 3 H), NH не выявлен. ЖХМС (метод 3): [МН⁺]=393 при 5,11 мин., хиральный анализ (метод 18) при 3,65 мин.
Пример 290	Одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-N2,N2-диметил-N4-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]хиназолин-2,4-диамина 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,65 (д, J=5,6 Гц, 1 H), 8,49 (д, J=1,3 Гц, 1 H), 7,92 (дд, J=1,6, 8,7 Гц, 1 H), 7,86 (дд, J=5,6, 8,6 Гц, 2 H), 7,43-7,34 (м, 3 H), 5,60-5,51 (м, 1 H), 3,07 (с, 6 H), 2,35 (с, 3 H), 1,77 (д, J=7,1 Гц, 3 H). ЖХМС (метод 3): [МН⁺]=393 при 5,12 мин. Хиральный анализ (метод 18) при 5,26 мин.

Промежуточное соединение 15

6-Бром-8-метокси-4-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)хиназолин



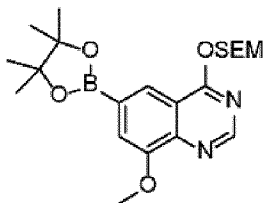
6-Бром-8-метоксихиназолин-4-ол (200 мг, 0,78 ммоль) (промежуточное соединение 2) растворяют в N, N-диметилформамиде (10 мл) и охлаждают реакционную смесь до 0°C. К смеси порциями добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 38 мг, 0,94 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 30 мин. После этого к смеси по каплям добавляют (2-хлорметоксиэтил)триметилсилан (0,21 мл, 1,18 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 часа и дают возможность смеси нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь гасят водой (5 мл) и добавляют этилацетат (15 мл). Фазы разделяют и промывают водный слой этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические фазы сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование с градиентом: 0-40% этилацетата в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (181 мг, 60%) в виде твердого бесцветного вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,17 (с, 1 H), 8,04 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,3 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 5,43 (с, 2 H), 4,02 (с, 3 H), 3,66 (м, J=4,1 Гц, 2 H), 0,95 (м, J=4,1 Гц, 2 H), 0,02 (с, 9 H).

ЖХМС (метод 3): [МН+]=385 при 5,24 мин.

Промежуточное соединение 16

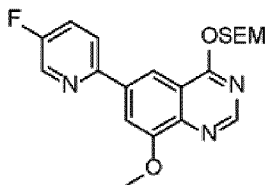
8-Метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокс)метокси)хиназолин



Газообразный азот барботируют в течение 10 минут через смесь 6-бром-8-метокси-4-((2-(триметилсилил)этокс)метокси)хиназолина (190 мг, 0,49 ммоль), бис(пинаколато)дибора (150 мг, 0,59 ммоль) и ацетата калия (97 мг, 0,99 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл), затем к смеси добавляют [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (36 мг, 0,05 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 95°C и выдерживают при указанной температуре в течение 2 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через Celite®. Указанное в заголовке соединение используют непосредственно в виде раствора в 1,4-диоксане, предполагая количественный выход.

Промежуточное соединение 17

6-(5-Фторпиридин-2-ил)-8-метокси-4-((2-(триметилсилил)этокс)метокси)хиназолин

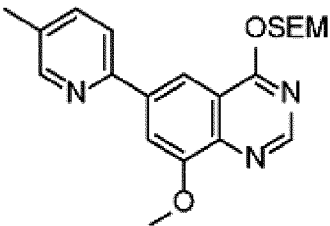
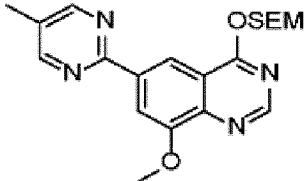


К 8-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокс)метокси)хиназолину (330 мг, 0,78 ммоль) добавляют 2-бром-5-фторпиридин (137 мг, 0,78 ммоль), карбонат цезия (508 мг, 1,56 ммоль), 1,4-диоксан (8 мл) и воду (1 мл). Через реакционную смесь в течении 10 минут барботируют газообразный азот, после чего к смеси добавляют тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (90 мг, 0,078 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 90°C и выдерживают при указанной температуре в течение 16 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через Celite® и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование с градиентом: 0-60% этилацетата в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (226 мг, 72%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,76 (д, J=2,4 Гц, 1 Н), 8,46 (с, 1 Н), 8,42 (д, J=1,7 Гц, 1 Н), 8,30 (дд, J=9,1 Гц, 4,4 Гц, 1 Н), 8,06 (д, J=1,7 Гц, 1 Н), 7,91 (дт, J=2,4, 9,1 Гц, 1 Н), 5,44 (с, 2 Н), 4,06 (с, 3 Н), 3,64 (т, J=8,1 Гц, 2 Н), 0,97 (т, J=8,1 Гц, 2 Н), 0,01 (с, 9 Н).

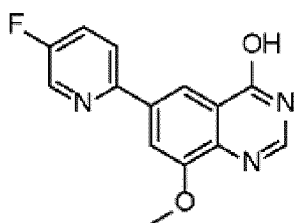
ЖХМС (метод 3): $[M^+]=402$ при 5,43 мин.

Промежуточные соединения, представленные в таблице ниже, синтезируют в соответствии с методикой, описанной для получения 6-(5-фторпиридин-2-ил)-8-метокси-4-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)-хиназолина (промежуточное соединение 17).

Промежуточное соединение №	Химическое название структура	Аналитические данные: ^1H ЯМР ЖХ-МС
Промежуточное соединение 21	6-(5-Метилпиридин-2-ил)-8-метокси-4-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)хиназолин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,60-8,59 (м, 1 H), 8,43 (д, $J=2,0$ Гц, 2 H), 8,10-8,08 (м, 2 H), 7,80-7,78 (м, 1 H), 5,44 (с, 2 H), 4,05 (с, 3 H), 3,70-3,64 (м, 2 H), 3,36 (с, 3 H), 0,94-0,90 (м, 2 H), 0,01 (с, 9 H). ЖХМС (метод 4): $[M^+]=398$ при 5,12 мин.
Промежуточное соединение 22	6-(5-Метилпиримидин-2-ил)-8-метокси-4-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)хиназолин 	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,00 (д, $J=2,0$ Гц, 1 H), 8,68 (с, 2 H), 8,33 (д, $J=1,6$ Гц, 1 H), 8,22 (с, 1 H), 5,48 (с, 2 H), 4,17 (с, 3 H), 3,71-3,67 (м, 2 H), 2,38 (с, 3 H), 0,99-0,97 (м, 2 H), 0,01 (с, 9 H). ЖХМС (метод 4): $[M^+]=399$ при 5,18 мин.

Промежуточное соединение 23

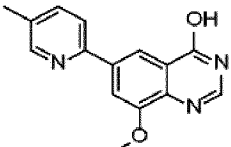
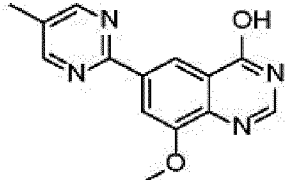
6-(5-Фторпиридин-2-ил)-8-метоксихиназолин-4-ол



6-(5-Фторпиридин-2-ил)-8-метокси-4-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)хиназолин (225 мг, 0,56 ммоль) растворяют в дихлорметане (5 мл) и трифторуксусной кислоте (0,21 мл, 2,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (142 мг, выход 93%) в виде твердого вещества бледно-оранжевого цвета.

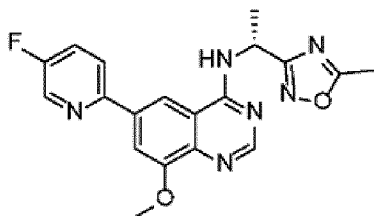
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,76 (д, $J=2,4$ Гц, 1 H), 8,39 (д, $J=1,7$ Гц, 1 H), 8,29 (дд, $J=9,0$ Гц, 4,6 Гц, 1 H), 8,13 (с, 1 H), 8,05 (д, $J=1,7$ Гц, 1 H), 7,92 (дт, $J=2,4$, 9,1 Гц, 1 H), 5,69 (уш. с, 1 H), 4,06 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): $[M^+]=272$ при 3,08 мин.

Промежуточные соединения, представленные в таблице ниже, синтезируют в соответствии с методикой, описанной для получения 6-(5-фторпиридин-2-ил)-8-метоксихиназолин-4-ола (промежуточное соединение 23).

Промежуточное соединение No.	Химическое название структура	Аналитические данные: ¹ H ЯМР ЖХ-МС
Промежуточное соединение 26	8-Метокси-6-(5-метилпиридин-2-ил)хиназолин-4-ол 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,56 (с, 1 H), 8,33 (с, 1 H), 8,12 (с, 1 H), 7,99-7,93 (м, 1 H), 7,92 (с, 1 H), 7,76-7,73 (м, 1 H), 4,02 (с, 3 H), 2,38 (с, 3 H). ЖХМС (метод 4): [МН+]=268 при 2,39 мин.
Промежуточное соединение 27	6-(5-Метилпиримидин-2-ил)-8-метоксихиназолин-4-ол 	ЖХМС (метод 4): [МН+]=269 при 2,89 мин.

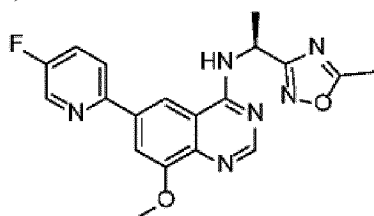
Пример 315

(R)-6-(5-Фторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амин

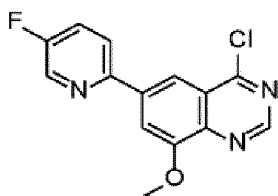


Пример 325

(S)-6-(5-Фторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амин

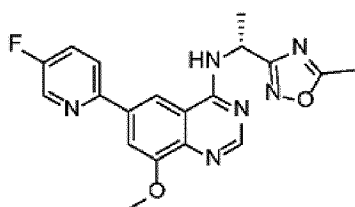


Стадия 1: Получение 4-хлор-6-(5-фторпиридин-2-ил)-8-метоксихиназолина



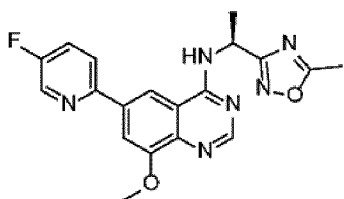
8-Метокси-6-(5-фторпиридин-2-ил)хиназолин-4-ол (750 мг, 2,81 ммоль) суспендируют в тионилхлориде (4,1 мл, 56,12 ммоль) и добавляют ДМФА (0,0005 мл, 0,006 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 95°C и выдерживают при указанной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и удаляют растворитель в вакууме с получением 4-хлор-6-(5-фторпиридин-2-ил)-8-метоксихиназолина (800 мг, выход 98%). Сырой остаток используют непосредственно в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение (R)-6-(5-фторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амина



и

(S)-6-(5-фторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амина



К смеси 4-хлор-6-(5-фторпиридин-2-ил)-8-метоксихиназолина (100 мг, 0,367 ммоль) и N, N-диизопропиламина (0,32 мл, 1,84 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляют (R)-1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этан-1-амин (93 мг, 0,735 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 50°C в течение 5 дней. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют в вакууме. Остаток очищают препаративной ЖХВД с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, выход 19%) в виде твердого не совсем белого вещества.

Пример 315

(R)-6-(5-Фторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амин: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,57 (с, 1 H), 8,54 (д, J=3,8 Гц, 1 H), 7,88 (с, 2 H), 7,69 (с, 1 H), 7,54 (ддд, J=8,6, 8,6, 2,9 Гц, 1 H), 6,82 (с, 1 H), 5,92-5,84 (м, 1 H), 4,13 (с, 3 H), 2,65 (с, 3 H), 1,77 (д, J=6,1 Гц, 3 H). ЖХМС (метод 3): [МН⁺]=381 при 2,90 мин., хиральный анализ (метод 31) при 2,24 мин.

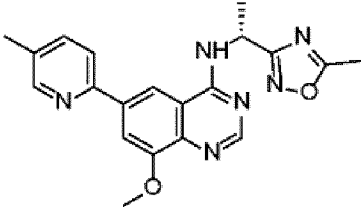
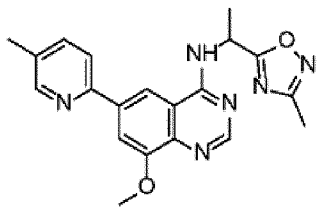
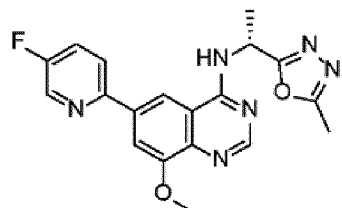
Пример 325

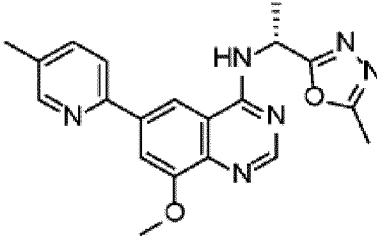
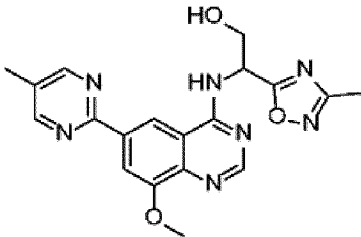
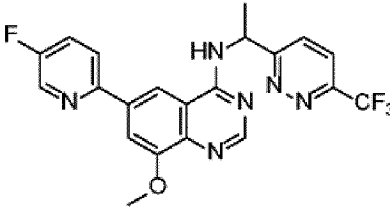
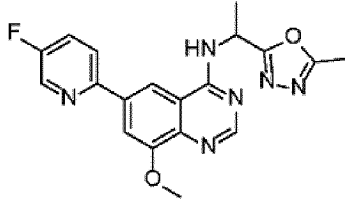
(S)-6-(5-Фторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амин

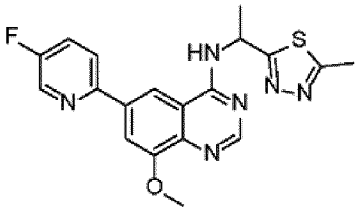
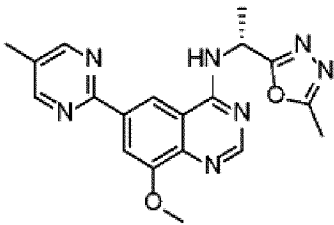
Хиральный анализ (метод 31) при 0,58 мин.

Соединения, представленные в таблице ниже, получают в соответствии с методикой, описанной для получения (R)-6-(5-фторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амина.

Некоторые соединения дополнительно очищают препаративной хиральной СФХ для получения чистых энантиомеров.

Пример №	Химическое название, структура	Аналитические данные: ¹ H ЯМР ЖХ-МС
Пример 316 (из промежуточного соединения 26)	(R)-8-Метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)хиназолин-4-амин 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,75-8,71 (м, 1 H), 8,59 (с, 2 H), 8,46-8,45 (м, 1 H), 8,21-8,14 (м, 1 H), 8,05 (д, J=1,4 Гц, 1 H), 7,82 (дд, J=1,6, 8,2 Гц, 1 H), 5,82-5,74 (м, 1 H), 4,02 (с, 3 H), 2,58 (с, 3 H), 2,39 (с, 3 H), 1,71-1,68 (м, 3 H). ЖХМС (метод 3): [МН ⁺]=377 при 3,64 мин., хиральный анализ (метод 38) при 3,10 мин.
Пример 317 (из промежуточного соединения 26)	8-Метокси-N-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]-6-(5-метил-2-пиридил)хиназолин-4-амин 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,89 (д, J=7,2 Гц, 1 H), 8,59 (с, 2 H), 8,46 (с, 1 H), 8,15-8,12 (м, 1 H), 8,05 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 7,82 (дд, J=1,6, 8,2 Гц, 1 H), 5,87-5,78 (м, 1 H), 4,03 (с, 3 H), 2,40 (с, 3 H), 2,33 (с, 3 H), 1,76 (д, J=7,2 Гц, 3 H). ЖХМС (метод 4): [МН ⁺]=377 при 2,91 мин.
Пример 318 (из промежуточного соединения 23)	6-(5-Фтор-2-пиридил)-8-метокси-N-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил]хиназолин-4-амин 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,84 (д, J=7,7 Гц, 1 H), 8,75-8,73 (м, 1 H), 8,55 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 8,51 (с, 1 H), 8,28 (дд, J=4,4, 8,9 Гц, 1 H), 8,01-7,94 (м, 2 H), 5,94-5,85 (м, 1 H), 4,03 (с, 3 H), 2,48 (с, 3 H), 1,74 (д, J=7,0 Гц, 3 H). ЖХМС (метод 3): [МН ⁺]=381 при 3,8 мин., хиральный анализ (метод 28) при 3,17 мин.

Пример 319 (из промежуточного соединения 26)	8-Метокси-N-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил]-6-(5-метил-2-пиридил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,85-8,81 (м, 1 H), 8,58 (д, $J=2,2$ Гц, 1 H), 8,55 (д, $J=1,5$ Гц, 1 H), 8,49-8,49 (м, 1 H), 8,14-8,10 (м, 1 H), 8,05-8,04 (м, 1 H), 7,81 (дд, $J=1,5, 8,2$ Гц, 1 H), 5,94-5,85 (м, 1 H), 4,03-4,02 (м, 3 H), 2,40-2,38 (м, 3 H), 1,74 (д, $J=7,0$ Гц, 3 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{MH}^+]=377$ при 2,55 мин., хиральный анализ (метод 38) при 1,98 мин.
Пример 320 (из промежуточного соединения 27)	2-((8-Метокси-6-(5-метилпиримидин-2-ил)хиназолин-4-ил)амино)-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этан-1-ол 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,01-8,96 (м, 2 H), 8,86 (с, 2 H), 8,48 (с, 1 H), 8,24 (д, $J=1,2$ Гц, 1 H), 5,75 (кв, $J=6,5$ Гц, 1 H), 5,38 (дд, $J=5,9, 5,9$ Гц, 1 H), 4,15-4,06 (м, 2 H), 4,03 (с, 3 H), 2,38 (с, 3 H), 2,33 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): $[\text{MH}^+]=394$ при 3,38 мин.
Пример 321 (из промежуточного соединения 23)	6-(5-Фтор-2-пиридил)-8-метокси-N-[1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,87 (д, $J=7,0$ Гц, 1 H), 8,76 (д, $J=3,0$ Гц, 1 H), 8,68 (д, $J=1,5$ Гц, 1 H), 8,38 (с, 1 H), 8,34 (дд, $J=4,3, 8,9$ Гц, 1 H), 8,21 (д, $J=8,8$ Гц, 1 H), 8,07 (д, $J=8,8$ Гц, 1 H), 8,02-7,96 (м, 2 H), 5,91-5,86 (м, 1 H), 4,01 (с, 3 H), 1,80 (д, $J=7,2$ Гц, 3 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{MH}^+]=445$ при 3,35 мин.
Пример 322 (из промежуточного соединения 23)	6-(5-Фторпиримидин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амин 	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,55 (д, $J=2,8$ Гц, 1 H), 8,49 (с, 1 H), 7,86 (д, $J=1,9$ Гц, 1 H), 7,74 (с, 2 H), 7,48 (ддд, $J=8,4, 8,4, 3,1$ Гц, 1 H), 7,05 (с, 1 H), 5,85-5,90 (м, 1 H), 4,13 (с, 3 H), 2,60 (с, 3 H), 1,79 (д, $J=7,9$ Гц, 3 H). ЖХМС (метод 4): $[\text{MH}^+]=381$ при 3,37 мин.

Пример 323 (из промежуточного соединения 23)	6-(5-Фторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,67 (с, 1 H), 8,56 (д, J=3,3 Гц, 1 H), 7,93 (с, 1 H), 7,86 (дд, J=4,1, 8,7 Гц, 1 H), 7,78 (д, J=2,5 Гц, 1 H), 7,52 (ддд, J=8,6, 8,6, 2,8 Гц, 1 H), 7,05 (с, 1 H), 6,09-6,00 (м, 1 H), 4,14 (с, 3 H), 2,78 (с, 3 H), 1,89 (д, J=7,5 Гц, 3 H). ЖХМС (метод 4): [MН⁺]=397 при 3,83 мин.
Пример 324 (из промежуточного соединения 27)	8-Метокси-N-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил]-6-(5-метилпиримидин-2-ил)хиназолин-4-амин 	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,11 (д, J=7,7 Гц, 1 H), 8,95 (д, J=1,4 Гц, 1 H), 8,85 (с, 2 H), 8,51 (с, 1 H), 8,23 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 5,91-5,86 (м, 1 H), 4,03 (с, 3 H), 2,38 (с, 3 H), 1,73 (д, J=7,0 Гц, 3 H). ЖХМС (метод 4): [MН⁺]=378 при 2,53 мин., хиральный анализ (метод 13) при 1,83 мин.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ ПО НАСТОЯЩЕМУ ИЗОБРЕТЕНИЮ

Электрофизиологический анализ *in vitro* в отношении P2X₃

Клетки, экспрессирующие P2X₃ рецепторы, выращивают в соответствии со стандартной практикой и выдерживают при 37°C в атмосфере CO₂ с 5% влажностью. Клетки высевают в T175 колбы за 2 дня до анализа и диссоциируют из колб с использованием TrypLE при достижении 80-90% слияния. Диссоциированные клетки снова суспендируют в среде, не содержащей сыворотку, при плотности клеток 3×10⁶ клеток/мл и загружают в автоматизированную пэтч-клемп систему Sophion Qube. Буфер внеклеточного анализа содержит 145 mM NaCl, 4 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES и 10 mM глюкозы при pH 7,4. Раствор внутриклеточного анализа содержит 140 mM CsF, 10 mM NaCl, 10 mM EGTA, 10 mM HEPES при pH 7,2. Исходные растворы агонистов получают в H₂O и разбавляют омывающим раствором перед использованием. Концентрация исходных растворов всех антагонистов в ДМСО составляет 10 mM, и исходные растворы разбавляют перед использованием. Все эксперименты проводят методом точечной фиксации потенциала в конфигурации «целая клетка» при комнатной температуре, причем 384 отдельных клетки одновременно фиксируют при потенциале -60 мВ на аппарате Sophion Qube. Два исходных ответа определяют с использованием α,β-МеАТФ (800 нМ) с последующим применением агонистов, которые вымывают буфером внеклеточного анализа, содержащим 0,5 Ед./мл апиразы. После второго применения

агониста антагонист инокулируют в отсутствие α,β -MeATФ в течение 10 минут. После предварительной инкубации антагониста совместно вводят 800 нМ α,β -MeATФ и антагонист для определения ингибиторного действия антагониста. Одну концентрацию антагониста оценивают в отношении одной лунки, при этом на другие лунки планшета, регистрирующего 384 лунки, наносят антагонист в разных концентрациях. Контрольную амплитуду тока $P2X_3$ определяют из пиковой амплитуды тока второго ответа агониста перед преинкубацией с антагонистом. Пиковую амплитуду тока $P2X_3$ в присутствии антагониста используют для вычисления ингибиторного действия антагониста в каждой концентрации в соответствии со следующим уравнением:

Ингибирование $P2X_3$, выраженное в процентах, $=((\text{амплитуда контрольного пика } P2X_3 - \text{амплитуда пика антагониста } P2X_3) / \text{амплитуда контрольного пика } P2X_3) * 100$

Кривые «концентрация-ответ» строят из результатов испытаний 10 различных концентраций с каждой концентрацией антагониста, тестируемых по меньшей мере на двух отдельных лунках. Концентрацию антагониста для ингибирования $P2X_3$ тока на 50% (IC_{50}) определяют аппроксимацией данных по следующему уравнению:

$$Y = a + [(b-a)/(1+10^{-(\log c-x)d})]$$

где 'a' представляет собой минимальный ответ, 'b' представляет собой максимальный ответ, 'c' представляет собой IC_{50} , 'd' представляет собой угловой коэффициент Хилла.

Результаты, полученные для отдельных соединений и представленные в таблице 8 ниже, выражены в виде диапазона активности.

Таблица 8

Пример №.	h $P2X_3$
1	+++
2	+++
3	+++
5	+++
6	+++
7	+++
8	+++
9	++
10	+++
11	+++
12	+++
13	++
14	+++
15	+++
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++

Пример №.	h P2X ₃
23	++
24	++
25	+++
26	++
27	++
28	++
29	+
30	+
31	+++
32	++
33	+++
34	++
35	++
36	++
37	++
38	++
39	+++
40	++
41	++
42	++
43	++
44	++
45	+++
46	++
47	++
48	+++
49	+++
50	+++
51	++
52	++
53	+
54	++
55	++
56	++
57	++
58	++
59	++
60	++
61	++
62	++
63	++
64	+++
65	++
66	++
67	++
68	++
69	++
70	++
71	+

Пример №.	h P2X ₃
72	+
73	+
74	+
75	++
76	++
77	+
78	+
79	++
80	+
81	+
82	+
83	+
84	+
85	+
86	+
87	+
88	++
89	+
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	++
96	++
97	++
98	++
99	++
100	+
101	+
102	++
103	+
104	++
105	++
106	+
107	+
108	+
109	+
110	++
111	+
113	+++
114	++
115	++
116	+++
117	++
118	+++
119	++
120	++
121	+

Пример №.	h P2X ₃
122	+
123	+
124	+
125	++
126	++
127	+++
128	++
129	+
130	++
131	++
132	+
133	++
134	+++
135	+++
136	+++
137	+
138	++
139	++
140	+++
141	++
142	+
143	+++
144	++
145	+++
146	++
147	+++
149	+++
153	+++
154	+++
156	++
157	+++
158	+++
159	+
160	+
161	+++
163	++
163a	++
164	++
165	+++
166	++
167	++
168	+
169	++
170	+++
171	+
172	+
173	++
174	++
175	+++

Пример №.	h P2X ₃
176	++
176a	++
177	++
178	+++
179	++
180	+
183	++
185	+++
186	++
187	+++
188	+++
189	+++
190	+++
191	+++
192	+++
193	++
194	++
195	+++
196	+++
197	++
198	+++
199	+++
200	+++
201	+++
202	+++
203	+++
204	+++
205	+++
206	+++
207	+++
209	+++
210	+++
211	+++
212	+++
213	+++
214	+++
215	+++
216	+++
217	+++
218	++
219	++
220	++
221	+++
222	+++
223	+++
224	++
225	+
226	+
227	+++

Пример №.	h P2X ₃
229	+++
230	++
232	+++
233	+++
234	++
235	++
236	++
237	+
238	+
239	++
242	+
245	++
246	++
248	+++
249	++
250	+
251	++
252	+
253	+
254	+
255	++
256	++
257	+++
258	++
259	+
260	++
261	+
262	+
263	++
264	+
265	+++
266	+
267	++
269	+++
270	+++
271	+
272	+
273	+
274	+
275	++
276	++
277	+++
278	++
279	++
280	+
281	++
282	+++
283	+
284	+++

Пример №.	h P2X ₃
285	++
286	++
287	++
288	+
289	+
290	++
291	++
293	++
294	++
295	+
296	+++
297	+++
298	+++
299	++
300	+++
301	++
310	+++
311	++
312	++
313	+++
314	+++
315	+++
316	+++
317	+++
318	++
319	+++
320	++
321	++
322	++
323	+++
324	+++
325	+
326	++

где эффективность ингибиторной активности соединений в отношении P2X₃ характеризуется в соответствии со следующими критериями:

+++ : $pIC_{50} \text{ hP2X}_3 > 6,5$

++ : $6,5 < pIC_{50} \text{ hP2X}_3 < 5,5$

+ : $5,5 < pIC_{50} \text{ hP2X}_3 < 4,5$

Электрофизиологический анализ *in vitro* в отношении P2X_{2/3}

Типичные соединения по настоящему изобретению также тестируют в отношении P2X_{2/3} рецептора.

Для анализа активности в отношении P2X_{2/3} рецептора используют протокол анализ, описанный для P2X₃ рецептора, с двумя модификациями: 1) в качестве агониста используют 10 мкМ АТФ; и 2) среднюю амплитуду тока определяют через семь секунд после применения агониста.

Результаты, представленные в таблице 9, показывают, что типичные соединения по

настоящему изобретению являются селективными агонистами $P2X_3$.

Таблица 9

Пример №	h $P2X_3$	h $P2X_{2/3}$
4	+++	+
19	+++	+
28	++	+
48	+++	+
65	++	+
110	++	+
112	+++	+
116	+++	+
134	+++	+
140	+++	+
145	+++	+
148	+++	++
149	+++	+
150	+++	+
151	+++	+
152	++	+
155	+++	+
175	+++	++
181	+++	++
182	+++	+
184	+++	+
206	+++	+
207	+++	+
208	+++	+
214	+++	+
216	+++	+
217	+++	+
228	+++	+
231	+++	+
240	+++	+
241	+++	++
243	+++	+
244	+++	++
247	+++	+
256	++	+
258	++	+
268	+++	+
282	+++	+
293	++	+
298	+++	+
300	+++	+
314	+++	+
315	+++	+

317	+++	+
319	+++	+
322	++	++
323	+++	+
324	+++	+

где эффективность ингибиторного действия соединений в отношении изоформ P2X₃ или P2X_{2/3} характеризуется в соответствии со следующими критериями:

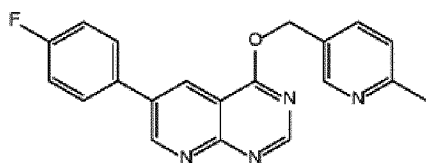
+++ : pIC₅₀ hP2X₃ или hP2X_{2/3} > 6,5

++ : 6,5 < pIC₅₀ hP2X₃ или hP2X_{2/3} > 5,5

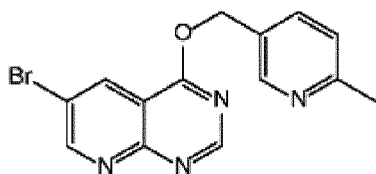
+: 5,5 < pIC₅₀ hP2X₃ или hP2X_{2/3} > 4,5

Сравнительный пример А

6-(4-Фторфенил)-4-[(6-метил-3-пиридил)метокси]пиридо[2,3-d]пиримидин



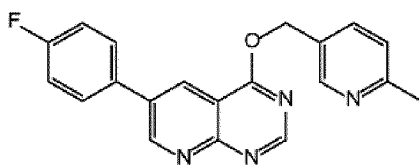
Стадия 1: Синтез 6-бром-4-((6-метилпиридин-3-ил)метокси)пиридо[2,3-d]пиримидина



6-Бромпиридо[2,3-d]пиримидин-4(3Н)-он (202 мг, 0,89 ммоль) (промежуточное соединение 1), 5-гидроксиметил-2-метилпиридин (110 мг, 0,89 ммоль) и трифенилфосфин (328 мг, 1,25 ммоль) перемешивают в сухом ТГФ (7 мл), к полученной смеси по каплям добавляют раствор диизопропилазодикарбоксилата (229 мкл, 1,16 ммоль) в сухом ТГФ (3 мл) и перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь фильтруют и осадок на фильтре промывают смесью (2:1) ДХМ/МеОН (20 мл). Фильтраты объединяют и удаляют растворитель в вакууме. Остаток очищают хроматографией (силикагель, элюирование с градиентом: 0-100% ЕтОАс в ДХМ) с получением 6-бром-4-((6-метилпиридин-3-ил)метокси)пиридо[2,3-d]пиримидина (164 мг, выход 55%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,08 (д, J=2,6 Гц, 1 Н), 8,89 (с, 1 Н), 8,67 (д, J=2,6 Гц, 1 Н), 8,55 (д, J=2,1 Гц, 1 Н), 7,72 (дд, J=2,4, 8,0 Гц, 1 Н), 7,24 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 5,20 (с, 2 Н), 2,44 (с, 3 Н).

Стадия 2: Синтез 6-(4-фторфенил)-4-[(6-метил-3-пиридил)метокси]пиридо[2,3-d]пиримидина



Газообразный азот барботируют через смесь 6-бром-4-((6-метилпиридин-3-ил)метокси)пиридо[2,3-d]пиримидина (84 мг, 0,254 ммоль), сложного пинаколового эфира 4-фторфенилбороновой кислоты (76 мг, 0,342 ммоль) и фторида цезия (116 мг, 0,761 ммоль) в ДМФА (1 мл) и воде (0,3 мл). Спустя 5 минут к смеси добавляют тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (29 мг, 0,025 ммоль), полученную смесь нагревают до 95°C и выдерживают при указанной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляют водой (6 мл) и EtOAc (3 мл). Водную фазу экстрагируют EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические фазы пропускают через гидрофобный фриттовый фильтр, объединяют и удаляют растворитель в вакууме. Очистка препаративной ЖХВД с обращенной фазой приводит к получению 6-(4-фторфенил)-4-[(6-метил-3-пиридил)метокси]пиридо[2,3-d]пиримидина (52 мг, 59%) в форме 0,5 экв. формиатной соли.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,35 (д, J=2,8 Гц, 1 H), 8,92 (с, 1 H), 8,73 (д, J=2,5 Гц, 1 H), 8,61 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 8,32 (с, 0,5 H), 7,97 (дд, J=5,3, 8,6 Гц, 2 H), 7,77 (дд, J=2,1, 8,0 Гц, 1 H), 7,42 (дд, J=8,8, 8,8 Гц, 2 H), 7,29 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 5,27 (с, 2 H), 2,49 (с, 3 H).

ЖХМС (метод 4): [МН⁺]=347 при 2,82 мин.

Соединение, представленное в таблице ниже, получают в соответствии с методикой, описанной для получения 6-(4-фторфенил)-4-[(6-метил-3-пиридил)метокси]пиридо[2,3-d]пиримидина.

Сравнительный пример №	Химическое название, структура	Аналитические данные: ¹ H ЯМР ЖХ-МС
Сравнительный пример В	6-(5-Метилпиридин-2-ил)-4-((6-метилпиридин-3-ил)метокси)пиридо[2,3-d]пиримидин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,70 (д, J=2,3 Гц, 1 H), 9,14 (д, J=2,3 Гц, 1 H), 8,92 (с, 1 H), 8,66-8,60 (м, 2 H), 8,18 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 7,83 (д, J=6,8 Гц, 1 H), 7,78 (дд, J=1,9, 8,0 Гц, 1 H), 7,29 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 5,27 (с, 2 H), 2,49 (с, 3 H), 2,42 (с, 3 H). ЖХМС (метод 3): [МН ⁺]=344 при 3,31 м

Активность соединений сравнительных примеров А и В в отношении Р2Х₃ тестируют in vitro с помощью электрофизиологического анализа, описанного выше.

Результаты, полученные для отдельных соединений, представлены в таблице 10 ниже и выражены в виде диапазона активности.

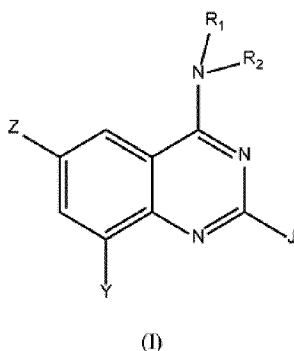
Таблица 10

Сравнительный пример No.	h P2X ₃
A	Неактивно
B	Неактивно

Неактивное соединение: $pIC_{50} \text{ hP2X}_3 < 4,5$.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где

Z выбран из группы, состоящей из (C₃-C₈)гетероциклоалкила, (R^AR^B)N-, гетероарила, арила,

где любой из указанных алкила, гетероарила, гетероциклоалкила и арила может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₃)алкила-, галогена, CN, (R^AR^B)NC(O)-, (C₁-C₆)галогеналкила-, R^AO-, (R^AR^B)N(C₁-C₆)алкилена-, (C₃-C₇)циклоалкила-, R^CSO₂-, (R^AR^B)N-;

R₁ представляет собой H или (C₁-C₄)алкил;

R₂ выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила-, гетероарил(C₁-C₄)алкила-, (C₃-C₈)гетероциклоалкил-(C₁-C₆)алкила-, гетероарил(C₁-C₆)гидроксиалкила-, (C₃-C₈)гетероциклоалкила, (C₃-C₈)циклоалкил-(C₁-C₆)алкила-, арил(C₁-C₄)алкила-, (R^AR^B)N(C₁-C₆)алкилена-, (R^AR^B)N(O)C(C₁-C₄)алкилена- и R^AO(C₁-C₄)алкилена-,

где любой из указанных алкила, алкилена, арила, гетероарила и гетероциклоалкила может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₃)алкила, R^AO(C₁-C₄)алкилена-, (C₁-C₆)галогеналкила, галогена, оксо, R^AO-, (C₃-C₈)гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкила-, гетероарила, (R^AR^B)N-, -NHC(O)R^C, -C(O)N(R^AR^B), -SO₂N(R^AR^B), -O(C₁-C₄)алкилен-N(R^AR^B), арила, необязательно замещенного галогеном, -OR^C, арил(C₁-C₄)алкила, -C(O)R^A;

R^A и **R^B** в каждом случае независимо представляют собой H или выбраны из группы, состоящей из (C₁-C₄)алкила, (C₃-C₈)циклоалкила, (C₁-C₆)галогеналкила, или

R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5- или 6-членную насыщенную гетероциклическую моноциклическую кольцевую систему, необязательно содержащую дополнительный гетероатом, представляющий собой атом азота или кислорода, которая может быть необязательно замещенной одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₄)алкил и оксо;

R^C в каждом случае представляет собой H или выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, (R^AR^B)N-, арил(C₁-C₄)алкила-;

Y выбран из группы, состоящей из H, -OR^D, R^CSO₂, галогена, -NHSO₂R^C, гетероарила, (C₃-C₈)гетероциклоалкила,

где любой из указанных гетероарила и гетероциклоалкила может быть

необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₃)алкила, -C(O)N(R^AR^B);

R^D выбран из группы, состоящей из H, (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₈)гетероциклоалкил-(C₁-C₆)алкила-, R^COC(O)(C₁-C₄)алкилена-, (R^AR^B)N(C₁-C₆)алкилена-, (C₃-C₈)гетероциклоалкила, (C₃-C₈)циклоалкил-(C₁-C₆)алкила-, R^CO(C₁-C₄)алкилена-, (R^AR^B)N(O)C(C₁-C₄)алкилена-,

где любой указанный гетероциклоалкил может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₃)алкила-;

J представляет собой H или выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, (R^AR^B)N-, (C₁-C₆)галогеналкила, -OR^C и галогена.

2. Соединение формулы I по п.1 выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

(R)-6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(2-(6-метилпиримидин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин, N-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-3-илметил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин,

6-[[[6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]метил]-1H-пиримидин-2-он, 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-[(1-метил-4-пиперидил)метил]хиназолин-4-амин, формиат (R)-5-(1-((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)этил)-2-(трифторметил)пиримидин-1-оксида,

8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-метилпиримидин-2-ил)хиназолин-4-амин,

8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-6-(5-метилпиримидин-2-ил)хиназолин-4-амин,

8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-метилтиазол-2-ил)хиназолин-4-амин,

(R)-5-(1-((8-метокси-6-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хиназолин-4-ил)амино)этил)-2-(трифторметил)пиримидин-1-оксида,

8-метокси-6-(5-метилпиримидин-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]хиназолин-4-амин,

6-(5-фторпиримидин-2-ил)-8-метокси-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]хиназолин-4-амин,

6-(5-фтор-2-пиридил)-8-метокси-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]хиназолин-4-амин,

8-метокси-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-6-(5-метилпиримидин-2-ил)хиназолин-4-амин,

8-метокси-6-(1-метилпиразол-3-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-

ил)этил]хиназолин-4-амин,

6-(5-фтор-2-пиридил)-8-метокси-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-

ил)этил]хиназолин-4-амин,

6-(5-хлорпиридин-2-ил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

(R)-6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

(R)-6-(4-фторфенил)-8-метокси-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-2-ол,

6-(4-фторфенил)-8-(2-метоксиэтокси)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-(оксетан-3-илметокси)хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-тетрагидропиран-4-илоксихиназолин-4-амин,

натриевая соль 2-[6-(4-фторфенил)-4-[(6-метилпиридазин-3-ил)метиламино]хиназолин-8-ил]оксиуксусной кислоты,

6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-пирролидин-3-илоксихиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-(морфолин-2-илметокси)хиназолин-4-амин,

6-(5-метилпиридин-2-ил)-N-((6-метилпиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)хиназолин-4-амин,

N-((6-метилпиридин-3-ил)метил)-6-(5-метилтиофен-2-ил)хиназолин-4-амин,

N-((6-метилпиридин-3-ил)метил)-6-(п-толил)хиназолин-4-амин,

(R)-6-(4-фторфенил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

формиат 6-(4-фторфенил)-N-((6-метилпиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

одионый энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

одионый энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

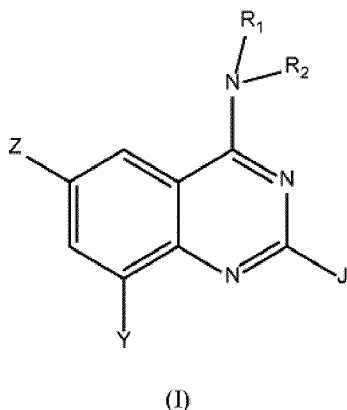
одионый энантиомер 1 2-((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этан-1-ол,

одионый энантиомер 2 2-((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этан-1-ол,

одионый энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амин,

одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-
 тиadiaзол-2-ил)этил)хиназолин-4-амин,
 одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-метил-1,2,4-
 оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,
 одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-метил-1,2,4-
 оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,
 6-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-
 ил)метил)хиназолин-4-амин,
 6-(3-фтор-5-метил-2-пиридил)-8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-
 ил)метил]хиназолин-4-амин,
 6-(5-этилтиазол-2-ил)-8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-
 амин,
 (R)-8-метокси-6-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(1-(2-
 (трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,
 (R)-8-метокси-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-
 ил)этил)хиназолин-4-амин,
 (R)-8-метокси-6-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(1-(6-метилпиридазин-3-
 ил)этил)хиназолин-4-амин,
 (R)-6-(5-фторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-
 ил)этил)хиназолин-4-амин,
 (R)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-6-(5-метилпиридин-2-
 ил)хиназолин-4-амин,
 8-метокси-N-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]-6-(5-метил-2-
 пиридил)хиназолин-4-амин,
 6-(5-фтор-2-пиридил)-8-метокси-N-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-
 ил)этил]хиназолин-4-амин,
 8-метокси-N-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил]-6-(5-метил-2-
 пиридил)хиназолин-4-амин,
 6-(5-фтор-2-пиридил)-8-метокси-N-[1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-
 ил]этил]хиназолин-4-амин,
 6-(5-фторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-
 ил)этил)хиназолин-4-амин,
 6-(5-фторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-тиadiaзол-2-
 ил)этил)хиназолин-4-амин,
 8-метокси-N-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил]-6-(5-метилпиримидин-2-
 ил)хиназолин-4-амин,
 (S)-6-(5-фторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-
 ил)этил)хиназолин-4-амин,
 8-метокси-N-[(1S)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-6-(5-метилпиримидин-2-
 ил)хиназолин-4-амин.

3. Соединение формулы I по п.1,



где

Z выбран из группы, состоящей из гетероарила, арила, $(R^A R^B)N-$, (C_3-C_8) гетероциклоалкила,

где любой из указанных гетероарила, арила и гетероциклоалкила может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C_1-C_3) алкила, галогена, CN , $(R^A R^B)NC(O)-$;

R₁ представляет собой H или (C_1-C_4) алкил;

R₂ выбран из группы, состоящей из гетероарил (C_1-C_4) алкила-, $(R^A R^B)N(O)C(C_1-C_4)$ алкилена-,

где любой такой гетероарил может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C_1-C_3) алкила, галогена, (C_1-C_6) галогеналкила;

R^A и **R^B** в каждом случае независимо представляют собой H, (C_1-C_4) алкил- и (C_3-C_8) циклоалкил-, или **R^A** и **R^B** вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5- или 6-членную насыщенную гетероциклическую моноциклическую кольцевую систему, необязательно содержащую дополнительный гетероатом, представляющий собой атом кислорода или азота, которая может быть необязательно замещенной одной или несколькими группами, выбранными из оксо, (C_1-C_4) алкила;

Y представляет собой H;

J представляет собой H или выбран из группы, состоящей из (C_1-C_4) алкила, $(R^A R^B)N-$, галогена, (C_1-C_6) галогеналкила.

4. Соединение формулы I по п.2, выбранное из группы, состоящей из следующий соединений:

6-(5-метилпиридин-2-ил)-N-((6-метилпиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,
 N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)хиназолин-4-амин,
 N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)-2-(трифторметил)хиназолин-4-амин,
 N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)хиназолин-4-амин,
 N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6-(5-метилтиазол-2-ил)хиназолин-4-амин,

2-хлор-6-(4-фторфенил)-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

N2-циклопропил-6-(4-фторфенил)-N4-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-2,4-диамин,

6-(4-фторфенил)-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-2-морфолинохиназолин-4-амин,

2-((2-(циклопропиламино)-6-(4-фторфенил)хиназолин-4-ил)амино)пропанамид,

N-циклопропил-2-((2-(циклопропиламино)-6-(4-фторфенил)хиназолин-4-ил)амино)пропанамид,

6-(4-фторфенил)-2-метил-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

N-((6-метилпиридин-3-ил)метил)-6-(5-метилтиофен-2-ил)хиназолин-4-амин,

N-((6-метилпиридин-3-ил)метил)-6-(п-толил)хиназолин-4-амин,

N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(2-метилпиримидин-5-ил)хиназолин-4-амин,

(R)-6-(4-фторфенил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

2-(4-(((6-метилпиридин-3-ил)метил)амино)хиназолин-6-ил)бензонитрил,

2-(4-(((6-метилпиридин-3-ил)метил)амино)хиназолин-6-ил)бензамид,

формат 6-(4-фторфенил)-N-((6-метилпиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

гидрохлорид N-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метил)-6-(4-фторфенил)хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-N-метил-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил) хиназолин-4-амин,

(R)-6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

(R)-6-морфолино-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

(R)-1-метил-4-(4-(((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-6-ил)пиперазин-2-он,

N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-морфолинохиназолин-4-амин,

одионый энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-N-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]хиназолин-4-амин,

одионый энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-N-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]хиназолин-4-амин,

одионый энантиомер 1 N2-циклопропил-6-(4-фторфенил)-N4-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]хиназолин-2,4-диамина,

одионый энантиомер 2 N2-циклопропил-6-(4-фторфенил)-N4-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]хиназолин-2,4-диамина,

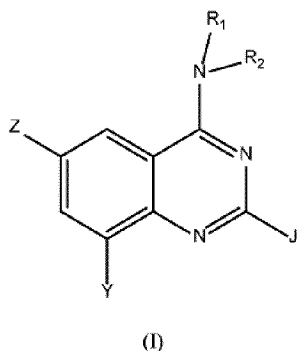
одионый энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-N-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]-2-морфолинохиназолин-4-амин,

одионый энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-N-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]-2-морфолинохиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-N2,N2-диметил-N4-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]хиназолин-2,4-диамин,

6-(4-фторфенил)-N2,N2-диметил-N4-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]хиназолин-2,4-диамин.

5. Соединение формулы I по п. 1,



где

Z выбран из группы, состоящей из гетероарила и арила,

где любой из указанных гетероарила и арила может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₃)алкила, галогена, CN, (R^AR^B)NC(O)-, (C₁-C₆)галогеналкила, R^AO-, (R^AR^B)N(C₁-C₆)алкилена-, (C₃-C₇)циклоалкила-, R^CSO₂-, (R^AR^B)N-;

R₁ представляет собой H или (C₁-C₄)алкил;

R₂ выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, гетероарил(C₁-C₄)алкила-, (C₃-C₈)гетероциклоалкил-(C₁-C₆)алкила, гетероарил-(C₁-C₆)гидроксиалкила, арил-(C₁-C₄)алкила-, (C₃-C₈)гетероциклоалкила, (C₃-C₈)циклоалкил-(C₁-C₆)алкила-, (R^AR^B)N(C₁-C₆)алкилена-, R^AO(C₁-C₄)алкилена,

где любой из указанных алкила, алкилена, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₃)алкила, R^AO(C₁-C₄)алкилена, (C₁-C₆)галогеналкила, оксо, R^AO-, (C₃-C₈)гетероциклоалкил-(C₁-C₆)алкила, гетероарила, арила, необязательно замещенного галогеном, R^CO-, (R^AR^B)N-, -NHC(O)R^C, -C(O)N(R^AR^B), галогена, -SO₂N(R^AR^B), -O(R^AO(C₁-C₄)алкилен-N(R^AR^B), арил-(C₁-C₄)алкила-, -C(O)R^A;

R^A и **R^B** в каждом случае независимо представляют собой H или выбраны из группы, состоящей из (C₁-C₄)алкила-, арила, (C₁-C₆)галогеналкила, или

R^A и R^B вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 6-членную насыщенную гетероциклическую моноциклическую кольцевую систему, необязательно содержащую дополнительный гетероатом, представляющий собой атом азота или кислорода, которая может быть необязательно замещенной (C₁-C₄)алкилом- и оксо;

R^C представляет собой H или выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила,

$(R^A R^B)N-$, арил- (C_1-C_4) алкила-;

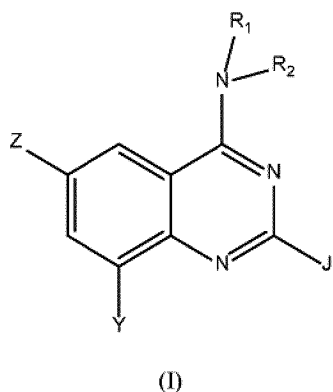
Y выбран из группы, состоящей из $-OR^D$, $R^C SO_2-$, галогена, $-NHSO_2 R^C$, гетероарила, (C_3-C_8) гетероциклоалкила,

где любой из указанных гетероарила и гетероциклоалкила может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C_1-C_3) алкила, $-C(O)N(R^A R^B)$;

J представляет собой H или выбран из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкила, $-OR^C$;

R^D представляет собой H или (C_1-C_6) алкил.

6. Соединение формулы I по п.1,



где

Z выбран из группы, состоящей из гетероарила и арила,

где любой из указанных гетероарила и арила может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C_1-C_3) алкила, галогена, CN, $(R^A R^B)NC(O)-$, (C_1-C_6) галогеналкила, $R^A O-$, $(R^A R^B)N(C_1-C_6)$ алкилена-, (C_3-C_7) циклоалкила-, $R^C SO_2-$, $(R^A R^B)N-$;

R₁ представляет собой H;

R₂ выбран из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкила, гетероарил- (C_1-C_4) алкила-, (C_3-C_8) гетероциклоалкил- (C_1-C_6) алкила, гетероарил- (C_1-C_6) гидроксиалкила, арил- (C_1-C_4) алкила-, (C_3-C_8) гетероциклоалкила, (C_3-C_8) циклоалкил- (C_1-C_6) алкила-, $(R^A R^B)N(C_1-C_6)$ алкилена-; $R^A O(C_1-C_4)$ алкилена,

где любой из указанных алкила, алкилена, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C_1-C_3) алкила, $R^A O(C_1-C_4)$ алкилена, (C_1-C_6) галогеналкила, оксо, $R^A O-$, (C_3-C_8) гетероциклоалкил- (C_1-C_6) алкила, гетероарила, арила, необязательно замещенного галогеном, $R^C O-$, $(R^A R^B)N-$, $-NHC(O)R^C$, $-C(O)N(R^A R^B)$, галогена, $-SO_2N(R^A R^B)$, $-O(R^A O(C_1-C_4)$ алкилен- $N(R^A R^B)$, арил- (C_1-C_4) алкила-, $-C(O)R^A$;

R^A и **R^B** в каждом случае независимо представляют собой H или выбраны из группы, состоящей из (C_1-C_4) алкила-, арила, (C_1-C_6) галогеналкила, или

R^A и **R^B** вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 6-членную насыщенную гетероциклическую моноциклическую кольцевую систему, необязательно содержащую дополнительный гетероатом, представляющий собой атом

азота или кислорода, которая может быть необязательно замещенной (C₁-C₄)алкилом- и оксо;

R^C представляет собой H или выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, (R^AR^B)N-, арил-(C₁-C₄)алкила-;

Y выбран из группы, состоящей из-OR^D, R^CSO₂-, галогена, -NHSO₂R^C, гетероарила, (C₃-C₈)гетероциклоалкила,

где любой из указанных гетероарила и гетероциклоалкила может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₃)алкила, -C(O)N(R^AR^B);

J представляет собой H или выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, -OR^C;

R^D представляет собой H или (C₁-C₆)алкил.

7. Соединение формулы I по пп. 5 и 6, выбранные из группы, состоящей из следующий соединений:

(R)-6-(4-фторфенил)-8-метокси-2-метил-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

(R)-6-(4-фторфенил)-8-метокси-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-2-ол ,

(R)-6-(4-фторфенил)-2,8-диметокси-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((5-метилпиридин-2-ил)метил)хиназолин-4-амин,
N-((6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин,

(R)-6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,
4-(((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)метил)-1-метилпиридин-2(1H)-он,

N-((2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)метил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин,

N-((5-хлорпиримидин-2-ил)метил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин,
5-(((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)метил)-N-метилпиколинамид,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((2-метилпиримидин-5-ил)метил)хиназолин-4-амин,
N-(1-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин,
6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(6-метилпиридин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин,
 2-((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этан-1-ол,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амин,
 N-(циклопропилметил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил)хиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-N-(1-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-8-метоксихиназолин-4-амин,
 N-((6-(диметиламино)пиридин-3-ил)метил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-[[5-(трифторметил)-3-пиридил]метил]хиназолин-4-амин,
 3-((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)тетрагидротиофен-1,1-диоксид,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)хиназолин-4-амин,
 одиночный энантиомер 1 3-((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)тетрагидротиофен-1,1-диоксида,
 одиночный энантиомер 2 3-((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)тетрагидротиофен-1,1-диоксида,
 N-(5-(((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)метил)пиридин-2-ил)ацетамид,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(2-(6-метилпиридин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-метилпиперидин-4-ил)хиназолин-4-амин,
 N1-(6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамин,
 (S)-2-((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этан-1-ол,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((6-морфолинопиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,
 N-(4-этоксibenзил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(2-метил-1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропил)хиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-[[2-(трифторметил)-4-пиридил]метил]хиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((1-метил-1H-тетразол-5-ил)метил)хиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)хиназолин-4-амин,
 4-(2-((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)этил)морфолин-3-он,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)метил)хиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((2-метил-2H-тетразол-5-ил)метил)хиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-N-(имидазо[1,2-a]пиримидин-6-ylметил)-8-метоксихиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,
 N-((4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин,
 N-([1,2,4]триазоло[4,3-a]пиримидин-3-илметил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин,
 3-(((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)метил)-6-метилпиридин-2(1H)-он,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)хиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((3-(пиперидин-1-илметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)хиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)хиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,
 N-((5,6-диметилпиридин-3-ил)метил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-[(1-метилимидазол-2-ил)метил]хиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(2-фенилциклопропил)хиназолин-4-амин,

N-[(3-хлор-4-пиридил)метил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин,
 2-(3-хлор-4-пиридил)-2-[[6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]этанол,
 N-[(3S,4R)-4-этокситетрагидрофуран-3-ил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин,
 N-[(1,1-диоксотиаин-4-ил)метил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин,
 4-[[6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]-1-метилпиперидин-2-он,
 6-[[[6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]метил]-1H-пиридин-2-он,
 3-[[[6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]метил]-1,4-дигидро-1,2,4-триазол-5-он,
 N-[[1-(4-хлорфенил)циклопропил]метил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин,
 (5R)-5-[[[6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]метил]пирролидин-2-он,
 (1S)-2-[[6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]-1-фенилэтанол,
 N'-[6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]-N,N-диметил-1-(4-пиридил)этан-1,2-диамин,
 (2S)-2-[[6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]-4-метилпентанамид,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(2H-тетразол-5-илметил)хиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-[(2-метилиндазол-6-ил)метил]хиназолин-4-амин,
 N-[2-[4-(диметиламино)фенил]этил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин,
 4-[[[6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]метил]-N,N-диметилбензолсульфонамид,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)хиназолин-4-амин,
 N-[(1R,5S)-8-бензил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин,
 N-[[4-[2-(диметиламино)этокси]фенил]метил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(3-пирролидин-1-илпропил)хиназолин-4-амин,
 (1S,2R)-1-[[6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]индан-2-ол,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-[(4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин-7-ил)метил]хиназолин-4-амин,
 N-[(6-хлоримидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)метил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин,
 N-[(4-бензилоксифенил)метил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин,
 N-[(1-бензилазетидин-3-ил)метил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-[(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]хиназолин-4-амин,
 N-[циклогексил(фенил)метил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин,
 3-(3-Хлорфенил)-3-[[6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]пропан-1-

ол,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-[(1-метилбензимидазол-5-ил)метил]хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-фенилэтил]хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-[(1S)-1-метил-2-пирролидин-1-илэтил]хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-[(1-метилиндазол-7-ил)метил]хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-[(1-метилазетидин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин,

(1R,2S)-1-[[6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]индан-2-ол,

3-[[6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]-1-метил-пирролидин-2-он,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-тетрагидропиран-4-илэтил)хиназолин-4-амин,

N-[[3-хлор-5-(трифторметил)-2-пиридил]метил]-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин,

1-[4-[[[6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]метил]-1-пиперидил]этанон,

2,2-дифтор-3-[[6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]пропан-1-ол,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(2-пиперазин-1-илэтил)хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(пирролидин-3-илметил)хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(пирролидин-2-илметил)хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-метил-2-морфолиноэтил)хиназолин-4-амин,

(S)-6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((1-метилпирролидин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

N1,N1-диэтил-N3-(6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)пропан-1,3-диамин,

(R)-6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-метилпиперидин-3-ил)хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((1-метилпиперидин-2-ил)метил)хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(2-(1-метилазетидин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин,

формат 2-[[6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил]амино]-2-тетрагидропиран-4-илэтанола,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-[(1-метил-4-пиперидил)метил]хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-[(1-метилиндазол-4-ил)метил]хиназолин-4-амин,

формат (R)-5-(1-((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)этил)-2-(трифторметил)пиридин-1-оксида,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(2-морфолиноэтил)хиназолин-4-амин,

N-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)метил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин,

8-метокси-6-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)хиназолин-

4-амин,

6-(8-метокси-4-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)амино)хиназолин-6-ил)никотинонитрил,

6-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

6-(8-метокси-4-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)амино)хиназолин-6-ил)пиридин-3-ол,

6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)хиназолин-4-амин,

6-(8-метокси-4-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)амино)хиназолин-6-ил)никотинамид,

6-(8-метокси-4-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)амино)хиназолин-6-ил)-N-метилникотинамид,

8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-(трифторметокси)пиридин-2-ил)хиназолин-4-амин,

6-[5-(диметиламино)-2-пиридил]-8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин,

6-(5-циклопропилпиридин-2-ил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

6-(5-хлорпиридин-2-ил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(6-метилпиридин-3-ил)хиназолин-4-амин,

8-метокси-6-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

8-метокси-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

6-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

8-метокси-6-(6-метоксипиридазин-3-ил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин,

8-метокси-6-(6-метилпиридазин-3-ил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин,

8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-6-(5-метилпиримидин-2-ил)хиназолин-4-амин,

6-(5-фтор-2-пиридил)-8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин,

6-(5-фторпиримидин-2-ил)-8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-

ил)метил]хиназолин-4-амин,

6-[8-метокси-4-[(6-метилпиридазин-3-ил)метиламино]хиназолин-6-ил]пиридазин-3-ол,

8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)хиназолин-4-амин,

8-метокси-6-(5-метоксипиридин-2-ил)-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-метилтиазол-2-ил)хиназолин-4-амин,

8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)хиназолин-4-амин,

6-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(4-метилтиазол-2-ил)хиназолин-4-амин,

8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(2-метилтиазол-5-ил)хиназолин-4-амин,

(R)-5-(1-((8-метокси-6-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)хиназолин-4-ил)амино)этил)-2-(трифторметил)пиридин-1-оксид,

(R)-8-метокси-6-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин,

(R)-8-метокси-6-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

8-метокси-6-(5-метилпиримидин-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]хиназолин-4-амин,

6-(5-фторпиримидин-2-ил)-8-метокси-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]хиназолин-4-амин,

6-(5-фтор-2-пиридил)-8-метокси-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]хиназолин-4-амин,

8-метокси-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-6-(5-метилпиримидин-2-ил)хиназолин-4-амин,

8-метокси-6-(1-метилпиразол-3-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]хиназолин-4-амин,

6-[5-(дифторметил)-2-пиридил]-8-метокси-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]хиназолин-4-амин,

8-метокси-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-6-(5-метил-2-пиридил)хиназолин-4-амин,

6-(5-фтор-2-пиридил)-8-метокси-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]хиназолин-4-амин,

8-метокси-6-(3-метилизотиазол-5-ил)-N-((6-метилпиридазин-3-

ил)метил)хиназолин-4-амин,

(R)-8-метокси-6-(5-метилпиридин-2-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

(R)-8-метокси-6-(5-метилтиазол-2-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

(R)-8-метокси-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-6-ол,

(R)-8-метокси-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,
8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)хиназолин-4-амин,

8-метокси-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

6-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

6-(4-фтор-3-метилфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

6-(2,4-дифторфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

6-(4-фтор-3-метоксифенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

6-(4-фтор-2-метилфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

6-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

6-(3-фторфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

6-(2,4-дифторфенил)-8-метокси-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]хиназолин-4-амин,

6-[4-[(диметиламино)метил]фенил]-8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин formate,

4-[8-метокси-4-[(6-метилпиридазин-3-ил)метиламино]хиназолин-6-ил]-N,N-диметилбензамид,

6-[4-(диметиламино)фенил]-8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин,

8-метокси-6-(4-метоксифенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин,

одиночный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин

одиночный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

6-(3,4-дифторфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-

амина,

6-(4-фтор-2-метоксифенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-6-(2,4,6-трифторфенил)хиназолин-4-амин,

2-(8-метокси-4-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)амино)хиназолин-6-ил)-5-метилбензонитрил,

5-фтор-2-(8-метокси-4-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)амино)хиназолин-6-ил)бензонитрил,

5-фтор-2-(8-метокси-4-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)амино)хиназолин-6-ил)фенол,

(R)-6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

(R)-6-(4-фторфенил)-8-метокси-2-метил-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

(R)-6-(4-фторфенил)-8-метокси-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-2-ол,

6-(4-фторфенил)-8-йод-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-8-(метилсульфонил)хиназолин-4-амин,

(R)-N-(6-(4-фторфенил)-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-8-ил)метансульфонамид,

N-(6-(4-фторфенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-ил)метансульфонамид,

(R)-6-(4-фторфенил)-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-8-сульфонамид,

(R)-6-(4-фторфенил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

(R)-6-(4-фторфенил)-8-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

(R)-6-(4-фторфенил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)-8-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)хиназолин-4-амин,

(R)-6-(4-фторфенил)-8-(пиридин-4-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

(R)-4-(6-(4-фторфенил)-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-8-ил)-N,N-диметилбензамид,

(R)-6-(4-фторфенил)-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-8-ол,

6-(4-фторфенил)-4-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)амино)хиназолин-8-ол,

((R)-8-метокси-6-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-

ил)этил)хиназолин-4-амин,

(R)-8-метокси-6-(5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

(R)-8-метокси-6-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

(R)-8-метокси-6-(5-метил-1Н-имидазол-1-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

(R)-8-метокси-6-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

одионочный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

одионочный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

одионочный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(6-метилпиридин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин,

одионочный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(6-метилпиридин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин,

одионочный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амин,

одионочный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амин,

одионочный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амин,

одионочный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амин,

одионочный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин,

одионочный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этил)хиназолин-4-амин,

одионочный энантиомер 1 2-((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этан-1-ола,

одионочный энантиомер 2 2-((6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этан-1-ола,

одионочный энантиомер 1 N-(1-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин,

одионочный энантиомер 2 N-(1-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин,

одионочный энантиомер 1 N-(1-циклопропилэтил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин,

одионочный энантиомер 2 N-(1-циклопропилэтил)-6-(4-фторфенил)-8-

метоксихиназолин-4-амин,

одионочный энантиомер N3-(6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)-N1,N1-диметилбутан-1,3-диамин,

одионочный энантиомер 2 N3-(6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-ил)-N1,N1-диметилбутан-1,3-диамин,

одионочный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-N-[1-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]-8-метоксихиназолин-4-амин,

одионочный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-N-[1-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]-8-метоксихиназолин-4-амин,

одионочный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-[2-метил-1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропил]хиназолин-4-амин,

одионочный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-[2-метил-1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропил]хиназолин-4-амин,

одионочный энантиомер 1 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амин,

одионочный энантиомер 2 6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амин,

(R)-6-(4-фторфенил)-8-йод-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

(R)-6-(4-фторфенил)-8-(метилсульфонил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-2-ил)хиназолин-4-амин,

(рац)-N-(1-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-6-(4-фторфенил)-8-метоксихиназолин-4-амин,

(S)-6-(4-фторфенил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амин,

6-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)хиназолин-4-амин,

6-(3-фтор-5-метил-2-пиридил)-8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин,

6-(5-этилтиазол-2-ил)-8-метокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин,

(R)-8-метокси-6-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

(R)-8-метокси-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

(R)-8-метокси-6-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(1-(6-метилпиридазин-3-

ил)этил)хиназолин-4-амин,

(R)-6-(5-фторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амин,

(R)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-6-(5-метилпиридин-2-ил)хиназолин-4-амин,

8-метокси-N-[1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]-6-(5-метил-2-пиридил)хиназолин-4-амин,

6-(5-фтор-2-пиридил)-8-метокси-N-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил]хиназолин-4-амин,

8-метокси-N-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил]-6-(5-метил-2-пиридил)хиназолин-4-амин,

2-((8-метокси-6-(5-метилпиримидин-2-ил)хиназолин-4-ил)амино)-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этан-1-ол,

6-(5-фтор-2-пиридил)-8-метокси-N-[1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]хиназолин-4-амин,

6-(5-фторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амин,

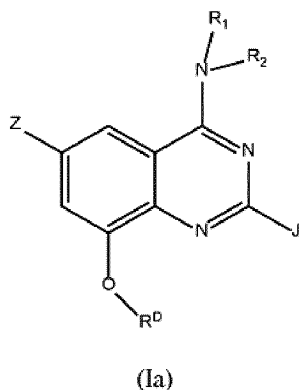
6-(5-фторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил)хиназолин-4-амин,

8-метокси-N-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил]-6-(5-метилпиримидин-2-ил)хиназолин-4-амин,

(S)-6-(5-фторпиридин-2-ил)-8-метокси-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)хиназолин-4-амин,

8-метокси-N-[(1S)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-6-(5-метилпиримидин-2-ил)хиназолин-4-амин.

8. Соединение формулы (I) по п.1, где Y представляет собой $-OR^D$, представленное формулой (Ia)



где

Z выбран из группы, состоящей из арила,

где любой такой арил может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из галогена;

R₁ представляет собой H;

R₂ выбран из группы, состоящей из гетероарил(C₁-C₄)алкила-,

где любой такой гетероарил может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₃)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила;

R^A и **R^B** в каждом случае независимо представляют собой H или выбраны из группы, состоящей из (C₁-C₄)алкила-;

R^C в каждом случае представляет собой H или выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила;

R^D выбран из группы, состоящей из H, (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₈)гетероциклоалкил-(C₁-C₆)алкила-, $R^C OC(O)(C_1-C_4)alkylene-$, $(R^A R^B)N(C_1-C_6)alkylene-$, (C₃-C₈)гетероциклоалкила, $R^C O(C_1-C_4)alkylene-$, $(R^A R^B)N(O)C(C_1-C_4)alkylene-$, (C₃-C₈)циклоалкил-(C₁-C₆)алкила-,

где любой указанный гетероциклоалкил может быть необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из (C₁-C₃)алкила;

J представляет собой H.

9. Соединение формулы I по п.4, выбранное из следующих соединений:

(R)-6-(4-фторфенил)-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)хиназолин-4-амин,

(R)-4-(2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)-8-(4-фторфенил)-3-оксо-N-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксамид,

6-(4-фторфенил)-8-изопропокси-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин,

8-(циклопропилметокси)-6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин,

2-[6-(4-фторфенил)-4-[(6-метилпиридазин-3-ил)метиламино]хиназолин-8-ил]оксизтанол,

2-[6-(4-фторфенил)-4-[(6-метилпиридазин-3-ил)метиламино]хиназолин-8-ил]окси-N, N-диметил-ацетамид,

6-(4-фторфенил)-8-(2-метоксиэтокси)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-(оксетан-3-илметокси)хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-тетрагидропиран-4-илоксихиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-(2-морфолиноэтокси)хиназолин-4-амин,

6-(4-фторфенил)-8-[(1-метил-4-пиперидил)окси]-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин,

8-[3-(диметиламино)пропокси]-6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-

ил)метил]хиназолин-4-амин,
 этил-2-[6-(4-фторфенил)-4-[(6-метилпиридазин-3-ил)метиламино]хиназолин-8-ил]оксиацетат,
 8-этокси-6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин,
 натриевая соль 2-[6-(4-фторфенил)-4-[(6-метилпиридазин-3-ил)метиламино]хиназолин-8-ил]оксиуксусной кислоты,
 8-(азетидин-3-илметокси)-6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-пирролидин-3-илоксихиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-(морфолин-2-илметокси)хиназолин-4-амин,
 8-(азетидин-3-илокси)-6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-(4-piperidyloxy)хиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-8-[(1-метилазетидин-3-ил)метокси]-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-8-[(4-метилморфолин-2-ил)метокси]-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]хиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-(1-метилпирролидин-3-ил)оксихиназолин-4-амин,
 R)-2-((6-(4-фторфенил)-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-8-ил)окси)ацетамид,
 (R)-2-((6-(4-фторфенил)-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-8-ил)окси)-1-(пирролидин-1-ил)этан-1-он,
 (R)-N,N-диэтил-2-((6-(4-фторфенил)-4-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этил)амино)хиназолин-8-ил)окси)ацетамид,
 6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-[(3S)-пирролидин-3-ил]оксихиназолин-4-амин,
 6-(4-фторфенил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-8-[(3R)-пирролидин-3-ил]оксихиназолин-4-амин.

10. Фармацевтическая композиция, включающая только соединение по пп. с 1 по 9 или только его фармацевтически приемлемую соль в смеси с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами либо комбинацию соединения по пп. с 1 по 9 или его фармацевтически приемлемой соли с одним или несколькими дополнительными активными ингредиентами в смеси с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами.

11. Фармацевтическая композиция по п.10 для перорального введения.

12. Соединение по любому одному из пп. с 1 по 9 или фармацевтическая

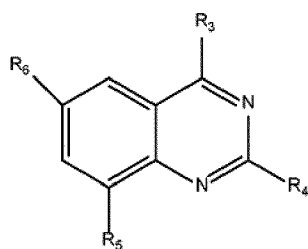
композиция по пп.10 и 11 для применения в качестве лекарственного средства.

13. Соединение по любому одному из пп. с 1 по 9 или фармацевтическая композиция по пп. 10 и 11 для применения в лечении любого заболевания, в которое вовлечены рецепторы $P2X_3$.

14. Соединение по любому одному из пп. с 1 по 9 или фармацевтическая композиция по пп.10 и 11 для применения в предотвращении и/или лечении респираторных заболеваний, включая кашель, подострый или хронический кашель, терапевтически резистентный кашель, идиопатический хронический кашель, поствирусный кашель, ятрогенный кашель, астму, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и кашель, связанный с респираторными заболеваниями, такими как ХОБЛ, астма и бронхоспазм.

15. Соединение или фармацевтическая композиция по п.14 для применения в лечении хронического кашля.

16. Соединение формулы Ib



(Ib)

где

R₃ представляет собой OH или галоген;

R₄ представляет собой H или OH;

R₅ представляет собой галоген или -OMe;

R₆ представляет собой галоген или Z;

Z принимает значения, определенные выше.

17. Применение соединений формулы (Ib) по п.16 в качестве промежуточного соединения при получении соединений формулы (I) по п.1.