

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391834** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.09.26

(22) Дата подачи заявки
2021.12.14

(51) Int. Cl. *C07D 239/94* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)

(54) **НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНАЗОЛИНА В КАЧЕСТВЕ SOS1 ИНГИБИТОРОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **10-2020-0180879; 10-2021-0123208**

(32) **2020.12.22; 2021.09.15**

(33) **KR**

(86) **PCT/KR2021/019011**

(87) **WO 2022/139304 2022.06.30**

(71) Заявитель:
**ХАНМИ ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (KR)**

(72) Изобретатель:

**Чхве Чэ Юл, Ким Вон Чон, Ким Чи
Сок, Ким Мин Чон, Пак Вон Ки, Ан
Юнк Киль, Пэ Ин Хван (KR)**

(74) Представитель:

Трошина Л.Ю., Фелицына С.Б. (RU)

(57) Настоящее изобретение касается новых производных хиназолина в качестве SOS1 ингибиторов и их применения. Более конкретно, настоящее изобретение касается новых производных хиназолина, демонстрирующих активность в ингибировании связывания SOS1 с белками семейства RAS и/или RAC1, их фармацевтически приемлемых солей и фармацевтических композиций, содержащих такие соединения.

A1

202391834

202391834

A1

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНАЗОЛИНА В КАЧЕСТВЕ SOS1 ИНГИБИТОРОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается новых производных хиназолина и их применения в качестве SOS1 ингибиторов, и, более конкретно, новых производных хиназолина, демонстрирующих активность в ингибировании связывания SOS1 с белками семейства RAS и/или RAC1, их фармацевтически приемлемых солей или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения.

Предшествующий уровень техники

Известно, что вирус саркомы крыс (RAS) представляет собой семейство белков, которые обнаруживаются в 20-30% случаев рака у человека и идентифицируются как гомолог вирусного онкогена саркомы крыс Кирстен (KRAS), гомолог вирусного онкогена саркомы крыс из нейробластомы (NRAS) и вирусный онкоген саркомы крыс Харви (HRAS). RAS регулирует пролиферацию клеток по механизму RAF/MEK/ERK, который приводит к активации митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) и запуску механизма PI3K/Akt/mTOR с участием фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). Связанные с раком мутации в семействе белков RAS ингибируют GAP-индуцируемую активность гтфазы, тем самым увеличивая концентрацию ГТФ-связывающих/активных белков семейства RAS.

С другой стороны, RAS белки работают как молекулярные переключатели, и ГТФ и ГДФ существуют в клетках в активном (ГТФ-связывающем) и неактивном (ГДФ-связывающем) состоянии. RAS, связанный с активированной ГТФ, рекрутирует другие белки путем связывания с родственным RAS-связывающим доменом (RBD) к активации эффекторных белков, и затем генерирует последующие сигналы с различными функциями. Активное состояние RAS регулируется факторами обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF) и гтфаза-активирующими белками (GAP). Связывание гтфаза-активирующего белка (GAP), такого как NF1, повышает гтфазную активность белков семейства RAS.

Связывание с факторами обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF), такими как Son of Sevenless 1 (SOS1), промотирует высвобождение ГДФ из белков семейства RAS, тем самым давая возможность белкам семейства RAS связываться и активировать ГТФ. Son of Sevenless (SOS) белки существуют в двух изоформах, SOS1 и SOS2, и только SOS1 фосфорилируется внеклеточно-регулируемой киназой (ERK). Регулируемое фактором роста фосфорилирование SOS1 осуществляется главным образом внеклеточно-

регулируемой киназой ERK, которая фосфорилирует по меньшей мере четыре остатка серина в С-терминальном участке SOS1. Это говорит о том, что SOS1 играет важную роль в регулировке механизма KRAS посредством отрицательной обратной связи.

Белок SOS1 состоит из 1333 аминокислот (150 кДа). SOS1 представляет собой мультидоменный белок, включающий Dbp-гомологичный домен (DH), за которым следуют два тандемных N-терминальных гистоновых домена (HD), плекстрин-гомологичный домен (PH), спиральный линкер (HL), домен RAS-обмена (REM), CDC25-гомологичный домен и С-терминальный пролин-богатый домен (PR). SOS1 имеет два сайта связывания с белками семейства RAS: каталитический сайт, который связывается с ГДФ-связывающимися белками семейства RAS и промотирует обмен гуанидиновых нуклеотидов, и аллостерический сайт, который связывается с ГТФ-связывающимися белками семейства RAS, вызывая дальнейшее усиление каталитической GEF функции SOS1. Ожидается, что селективное фармакологическое ингибирование каталитического сайта, связывающего SOS1 с белками семейства RAS, будет останавливать SOS1-опосредуемую активацию белков семейства RAS благодаря ГТФ-связанной форме.

Ожидается, что соединения, являющиеся SOS1 ингибиторами, далее ингибируют сигнал (т.е. ERK-фосфорилирование) в клетках, находящихся по механизму действия после белков семейства RAS. Соответственно, разрабатываются новые SOS1 ингибиторы, которые связываются с каталитическим сайтом SOS1 (подтверждено кристаллографически) и которые в то же время предотвращают связывание и активацию белков семейства RAS. В частности, в разработке находится вещество, которое оказывает существенное ингибирующее действие на взаимодействие между SOS1 и белками семейства RAS, в особенности KRAS (низкое значение IC_{50}) из числа белков семейства RAS, тем самым вызывая значительное снижение ERK-опосредуемого фосфорилирования в KRAS мутантных линиях клеток рака.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что новое производное хиназолина в качестве SOS1 ингибитора демонстрирует активность в ингибировании связывания SOS1 с белками семейства RAS и/или RAC1, что позволило совершить настоящее изобретение.

Описание изобретения

Техническое решение

Одной целью настоящего изобретения является разработка нового производного хиназолина, которое прекрасно ингибирует связывание SOS1 с белками семейства RAS и/или RAC1.

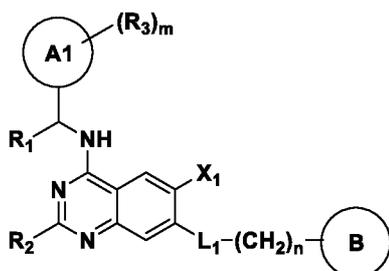
Другой целью настоящего изобретения является разработка фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение в терапевтически эффективном

количестве.

Техническое решение

В одном аспекте настоящего изобретения описано соединение, выбранное из соединений химической формулы 1, изображенной ниже, и фармацевтически приемлемых солей, оптических изомеров, диастереомеров, гидратов и сольватов соединений химической формулы 1:

Химическая формула 1



В химической формуле 1,

R₁ представляет собой атом водорода или C₁₋₄ алкил;

R₂ представляет собой атом водорода, C₁₋₄ алкил, галоген C₁₋₄ алкил, C₂₋₆ алкенил или C₂₋₆ алкинил;

R₃ представляет собой R_{3a} или -L₂- (A2);

R_{3a} каждый независимо выбраны из галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, аминогруппы, амина, нитрогруппы, оксо (=O), C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, галоген C₁₋₆ алкила, амино C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкоксигруппы, гидроксигруппы C₁₋₄ алкила, -CF₂H, -(CH₂)_r-NH(CO)-R_a, -(CH₂)_r-n_ra_rb_r, и R_a и R_b каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆ алкила, галоген C₁₋₆ алкила, гидроксигруппы C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ алкоксигруппы, -CF₂H и C₃₋₈ карбоциклила;

R представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 1;

M представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 5;

L₂ представляет собой простую связь, -O-(CH₂)_p или -CH=CH-(CH₂)_q;

P представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 3;

Q представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2;

(A1) и (A2) каждый независимо представляют собой C₆₋₁₀ арил, C₄₋₁₀ гетероарил, C₃₋₁₀ карбоциклил, C₂₋₁₀ гетероциклил или C₉₋₁₂ бициклический гетероциклил, где C₆₋₁₀ арил, C₄₋₁₀ гетероарил, C₃₋₁₀ карбоциклил, C₂₋₁₀ гетероциклил или C₉₋₁₂ бициклический гетероциклил в (A2) является незамещенным или замещен одним или больше заместителями R_{3a};

X_1 представляет собой $-O(R_4)$ или $-N(R_5)(R_6)$;

R_4 представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкил, гидрокси C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} карбоциклл, C_{2-9} гетероциклл, C_{6-10} арил, C_{4-10} гетероарил, C_{8-16} спирокарбоциклл, C_{6-14} гетероспирокарбоциклл, C_{8-16} конденсированный карбоциклл, C_{6-14} конденсированный гетероциклл, C_{8-16} мостиковый карбоциклл или C_{6-14} мостиковый гетероциклл, который является незамещенным или замещен галогеном, гидрокси-группой, нитро-группой, оксо ($=O$), циано-группой, галоген C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкилом, C_{2-6} алкенилом, C_{2-6} алкинилом, C_{1-6} алкокси-группой, галоген C_{1-6} алкокси-группой, $-S(O)-C_{1-4}$ алкилом, $-S(O)_2-C_{1-4}$ алкилом, $-C(O)-nr_crd$, $-C(O)orc$, $-orc$ или $-nr_crd$, где R_c и R_d каждый независимо представляют собой атом водорода или C_{1-6} алкил;

R_5 и R_6 каждый независимо представляют собой атом водорода, C_{1-6} алкил, гидрокси C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} карбоциклл, C_{2-9} гетероциклл, C_{6-10} арил, C_{4-10} гетероарил, C_{8-16} спирокарбоциклл, C_{6-14} гетероспирокарбоциклл, C_{8-16} конденсированный карбоциклл, C_{6-14} конденсированный гетероциклл, C_{8-16} мостиковый карбоциклл или C_{6-14} мостиковый гетероциклл, где C_{1-6} алкил, гидрокси C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} карбоциклл, C_{2-9} гетероциклл, C_{6-10} арил, C_{4-10} гетероарил, C_{8-16} спирокарбоциклл, C_{6-14} гетероспирокарбоциклл, C_{8-16} конденсированный карбоциклл, C_{6-14} конденсированный гетероциклл, C_{8-16} мостиковый карбоциклл или C_{6-14} мостиковый гетероциклл является незамещенным или замещен одной или больше функциональными группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси-группы, нитро-группы, оксо ($=O$), циано-группы, галоген C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси-группы, галоген C_{1-6} алкокси-группы, $-S(O)-C_{1-4}$ алкила, $-S(O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-C(O)-nr_crf$, $-C(O)orc$, $-orc$ и $-nr_crf$, где R_c и R_f каждый независимо представляют собой атом водорода или C_{1-6} алкил, и

Альтернативно, $-N(R_5)(R_6)$ представляет собой C_{2-9} гетероциклл, C_{6-14} гетероспирокарбоциклл, C_{6-14} конденсированный гетероциклл, C_{6-14} мостиковый гетероциклл или C_{4-10} гетероарил, в каждом из которых R_5 и R_6 соединены друг с другом и формируют кольцо вместе с атомом азота, где C_{2-9} гетероциклл, C_{6-14} гетероспирокарбоциклл, C_{6-14} конденсированный гетероциклл, C_{6-14} мостиковый гетероциклл или C_{4-10} гетероарил является незамещенным или замещен одной или больше функциональными группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси-группы, нитро-группы, оксо ($=O$), циано-группы, галоген C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси-группы, галоген C_{1-6} алкокси-группы, -

S(O)-C₁₋₄ алкила, -S(O)₂-C₁₋₄ алкила, -C(O)-nr_gr_h, -C(O)or_g, -or_g и -nr_gr_h, где R_g и R_h каждый независимо представляют собой атом водорода, C₁₋₆ алкил, гидроксид-C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ алкокси, галоген C₁₋₆ алкокси или C₃₋₈ карбоцикл;л;

L₁ представляет собой простую связь, -C(O)-, -O- или -NH-;

N представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2; и

Ⓟ представляет собой C₃₋₁₀ карбоцикл;л, C₂₋₉ гетероцикл;л, C₆₋₁₀ арил, C₄₋₁₀ гетероарил, C₆₋₁₄ гетероспирокарбоцикл;л, C₆₋₁₄ конденсированный гетероцикл;л или C₆₋₁₄ мостиковый гетероцикл;л, где C₃₋₁₀ карбоцикл;л, C₂₋₉ гетероцикл;л, C₆₋₁₀ арил, C₄₋₁₀ гетероарил, C₆₋₁₄ гетероспирокарбоцикл;л, C₆₋₁₄ конденсированный гетероцикл;л или C₆₋₁₄ мостиковый гетероцикл;л является незамещенным или замещен одной или больше функциональными группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид-группы, нитро-группы, оксо (=O), галоген C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ алкокси, -S(O)-C₁₋₄ алкила, -S(O)₂-C₁₋₄ алкила, -C(O)-nr_ir_j, -C(O)or_i, -or_i и -nr_ir_j, где R_i и R_j каждый независимо представляют собой атом водорода или C₁₋₆ алкил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описана фармацевтическая композиция и фармацевтический препарат для предотвращения или лечения различных заболеваний, связанных с ингибированием связывания SOS1 с белками семейства RAS и/или RAC1, где указанная фармацевтическая композиция и фармацевтический препарат включают описанное выше соединение в терапевтически эффективном количестве.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описан способ ингибирования связывания SOS1 с белками семейства RAS и/или RAC1 у субъекта или в клетке, где указанный способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества описанного выше соединения.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описан способ ингибирования тирозинкиназы у субъекта или в клетке, где указанный способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества описанного выше соединения.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описан способ профилактики или лечения рака у субъекта, где указанный способ включает введение субъекту фармацевтически эффективного количества описанного выше соединения.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описано применение описанного выше соединения или его фармацевтически приемлемых солей для предотвращения или лечения рака или опухоли.

Преимущество, обеспечиваемое настоящим изобретением

Производное хиназолина химической формулы 1 по настоящему изобретению обладает прекрасной активностью в ингибировании связывания SOS1 с белками семейства RAS и/или RAC1, обладает противораковой активностью против видов рака, связанных с пролиферацией клеток вследствие нарушенной активности SOS1, и может применяться в качестве терапевтического средства.

Варианты осуществления изобретения

Все применяющиеся в настоящем изобретении технические термины, если не указано иное, имеют значения, широко известные квалифицированным специалистам в данной области. Кроме того, несмотря на описание в настоящем тексте предпочтительных вариантов и примеров, их аналоги или эквиваленты также входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, числовые значения, указанные в настоящем тексте, считаются включающими модификатор «около», даже если он не указан явно. Содержание всех документов, включенных в настоящий текст посредством ссылок, включено в настоящий текст в полном объеме.

В химической формуле 1, остатки, обозначенные от R₁ до R₆, применяются в значениях, привычных квалифицированным специалистам в данной области.

В настоящем изобретении, термин «галоген» означает фтор, хлор, бром или иод, если не указано иное. В частности, термин «галоген» может означать фтор или хлор, но не ограничивается только ими.

При использовании в настоящем тексте, термин «алкил» означает насыщенный линейный или разветвленный одновалентный углеводородный радикал, если не указано иное.

В настоящем изобретении, термин «алкенил», если не указано иное, означает одновалентный углеводородный радикал, содержащий по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод, где каждая двойная связь имеет E- или Z- пространственную конфигурацию.

Термин «алкинил» при использовании в настоящем тексте, если не указано иное, означает одновалентную группу, являющуюся производным ненасыщенного линейного или разветвленного углеводородного фрагмента, содержащего по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь.

Эти алкильные, алкенильные и алкинильные группы могут быть линейными (т.е. с неразветвленной цепью) или разветвленными. В зависимости от определения, число атомов углерода в алкильной группе может составлять 1, 2, 3, 4, 5 или 6, или может быть равно 1, 2, 3 или 4. Примеры алкила включают: метил; этил; пропил, включая н-пропил и

изопропил; бутил, включая н-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил; пентил, включая н-пентил, 1-метилбутил, изопентил, неопентил и трет-пентил; и гексил, включая н-гексил, 3,3-диметилбутил и изогексил. Каждая из двойных и тройных связей в алкенильной группе и алкинильной группе может находиться в любом положении. Примеры алкенила и алкинила представляют собой этенил, проп-1-енил, проп-2-енил (= аллил), бут-2-енил, 2-метилпроп-2-енил, 3-метилбут-2-енил, гекс-3-енил, гекс-4-енил, проп-2-инил (= пропаргил), бут-2-инил, бут-3-инил, гекс-4-инил или гекс-5-инил. Однако, каждая из алкильных, алкенильных и алкинильных групп может быть замещена по любому положению, при условии что соединение достаточно устойчиво и подходит для поставленной цели, например для применения в качестве фармацевтической субстанции.

В настоящем изобретении, термин «карбоциклил» означает циклический алкил, который может быть замещенным или незамещенным и может быть моно- или бициклоалифатическим, если не указано иное. Предпочтительно, примеры карбоциклила включают (но не ограничиваются только ими) арил, карбоциклил, спирокарбоциклил, конденсированный карбоциклил и мостиковый карбоциклил. Более предпочтительно, примеры карбоциклила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил, циклооктил, циклооктенил, 2,5-циклогексадиенил, бицикло[2.2.2]октил, адамант-1-ил, декагидронафтил, оксоциклогексил, диоксоциклогексил, тиоциклогексил, 2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-енил или все их возможные изомеры без ограничений.

В настоящем изобретении, термин «гетероциклил» означает моноциклический, бициклический или полициклический алкил, который содержит один или больше (в частности 1, 2, 3 или 4) гетероатомов, выбранных из O, N, и S, и который может быть замещенным или незамещенным. Предпочтительно, примеры гетероциклила включают (но не ограничиваются только ими) гетероарил, гетероциклил, гетероспирокарбоциклил, конденсированный гетероциклил и мостиковый гетероциклил. Более предпочтительно, примеры гетероциклила включают (но не ограничиваются только ими) пиперазинил, пиперидинил, пиперазинил-1-оксид, морфолинил, тиаморфолинил, пирролидинил, имидазолинил, тетрагидрофуранил, диазабициклооктанил, диазаспирооктанил и схожие с ними группы. Например, в случае C₂₋₁₀ гетероциклила, C₂₋₁₀ означает углеродное число и означает размер кольца с числом членов 3 или больше, включая один или больше гетероатомов.

В настоящем изобретении, термин «арил» означает ароматическую группу, которая может быть замещенной или незамещенной, если не указано иное. Например, арил включает фенил, бифенил, нафтил, толуил, нафталенил, антраценил и все их изомеры без

ограничений.

В настоящем изобретении, термин «гетероарил» означает моноциклическую, бициклическую или полициклическую ароматическую группу, которая содержит один или больше (в частности 1, 2, 3 или 4) гетероатомов, выбранных из O, N и S, и которая может быть замещенной или незамещенной. Предпочтительно, примеры моноциклического гетероарила включают тиазолил, оксазолил, тиофенил, фуранил, пирролил, имидазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тиадизаолил, тетразолил, оксадиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил и т.п., но не ограничиваются только ими. Предпочтительно, примеры бициклического гетероарила включают индолил, бензотиофенил, бензофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензотиадизаолил, бензотриазаолил, хинолинил, изохинолинил, пуринил, пурипиридинил и т.п., но не ограничиваются только ими.

В настоящем изобретении, числовой диапазон с термином «до» означает диапазон, включающий числовые значения, указанные до и после термина «до», в качестве нижней и верхней границы, соответственно.

При использовании в настоящем тексте, термин «связывание SOS1 с белком семейства RAS и/или RAC1» означает связывание между SOS1 и белком семейства RAS по каталитическому сайту SOS1, и «связывание, ингибирующее активность» означает, что ГТФ-связанная форма предотвращает SOS1-опосредуемую активацию белков семейства RAS.

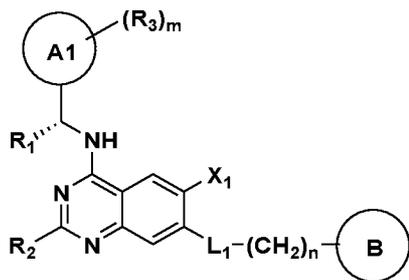
При использовании в настоящем тексте, термин «SOS1 ингибитор» означает соединение, которое ингибирует передачу сигнала к клеткам белками семейства RAS, например, ингибирует ERK фосфорилирование. В частности, «SOS1 ингибитор» означает соединение, которое связывается с SOS1 каталитическим сайтом, тем самым не давая SOS1 связаться с белками семейства RAS или предотвращая активацию белков семейства RAS.

В настоящем изобретении, термин «энантиомер» означает различные возможные стереоизомеры и геометрические изомеры соединения по настоящему изобретению, если не указано иное. Поскольку соединения химической формулы 1 по одному аспекту настоящего изобретения могут иметь асимметрический углеродный атом (отсутствующий углерод), эти соединения могут существовать в виде энантиомеров (R или S изомеров), рацематов, диастереомеров или любой их смеси. Все эти изомеры и их смеси входят в объем настоящего изобретения. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры можно разделить, используя стандартные методы, или получить с применением хиральных синтонов или хиральных реагентов. Когда соединения содержат двойную связь, заместители могут

формировать E или Z форму. Когда соединение содержит дизамещенный карбоциклил, такое соединение может находиться в цис- или транс-форме. Кроме того, когда соединение химической формулы 1 содержит мостиковое кольцо, это соединение может существовать в виде экзо- или эндо-изомера. Кроме того, в объем настоящего изобретения входят все таутомеры.

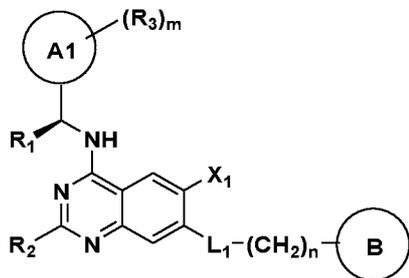
В настоящем изобретении, термин «асимметрический атом углерода» означает атом углерода в молекуле, к которому присоединено четыре разных атома, групп атомов или функциональных групп, если не указано иное. В случае, когда соединение содержит такой асимметрический атом углерода, то соединение имеет свойство фоторотации или оптические изомеры. В частности, соединение, имеющее структуру химической формулы 1, содержащее асимметрический атом углерода, может представлять собой соединение, имеющее изображенную ниже структуру химической формулы 1a или химической формулы 1b. С другой стороны, 1:1 смесь пары энантиомеров называют «рацемической» смесью.

Химическая формула 1a



В химической формуле 1a, A1 , R_1 до R_3 , X_1 , L_1 , B , m , и n имеют такие же значения как в химической формуле 1.

Химическая формула 1b



В химической формуле 1b, A1 , R_1 до R_3 , X_1 , L_1 , B , m и n имеют такие же значения как в химической формуле 1.

В одном аспекте, соединение химической формулы 1, его оптический изомер и его диастереомер могут существовать в форме сольвата. Термин «сольват» включает молекулярные комплексы, каждый из которых содержит соединение и одну или больше

молекул фармацевтически приемлемого растворителя, такого как этанол или вода. Комплексы, в которых молекула растворителя представляет собой воду, называют «гидраты».

В одном аспекте, соединение химической формулы 1, его оптический изомер и его диастереомер и его сольват могут существовать в форме фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении, термин «фармацевтически приемлемая соль» означает соль, имеющую низкую токсичность для организма человека и не оказывающую вредного влияния на биологическую активность и физикохимические свойства материнского соединения. Фармацевтически приемлемые соли включают соли с кислотами, образованные фармацевтически приемлемой свободной кислотой и основным соединением химической формулы 1, соли с щелочными металлами (такие как соли натрия) и соли с щелочноземельными металлами (такие как соли кальция), соли с органическими основаниями, образованные органическим основанием и карбоновой кислотой, имеющей структуру химической формулы 1, а также соли с аминокислотами, но не ограничиваются только ими.

Предпочтительные солевые формы соединений по настоящему изобретению включают соли с неорганическими или органическими кислотами. В этом случае в качестве неорганической кислоты могут использоваться соляная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, перхлорная кислота, бромистоводородная кислота и т.п. Кроме того, в качестве органической кислоты могут использоваться уксусная кислота, метансульфо кислота, этансульфо кислота, п-толуолсульфо кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, фталевая кислота, янтарная кислота, молочная кислота, лимонная кислота, глюконовая кислота, винная кислота, салициловая кислота, яблочная кислота, щавелевая кислота, бензойная кислота, эмбоновая кислота, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и т.п. Органическими основаниями, которые могут использоваться для получения солей с органическими основаниями, являются трис(гидроксиметил)метиламин, дициклогексиламин и т.п. Аминокислотами, которые могут использоваться для получения солей с аминокислотами, являются природные аминокислоты, такие как аланин и глицин. Квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что могут применяться другие кислоты или основания, помимо перечисленных выше неорганических кислот, органических кислот, органических оснований и аминокислот.

Соли можно получить общеизвестными методами. Например, соли можно получить: растворяя соединения химической формулы 1 в смешивающемся с водой

растворителе, таком как метанол, этанол, ацетон и 1,4-диоксан; добавляя свободную кислоту или свободное основание в полученный раствор; и кристаллизуя полученный продукт.

Подробности в описании фармацевтической композиции по одному аспекту настоящего изобретения применимы также к способу профилактики или лечения по другому аспекту настоящего изобретения.

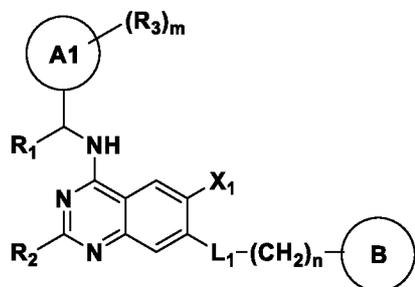
В настоящем изобретении, термин «лечение» используется как концепт, включающий все значения терапии, улучшения, облегчения или воздействия на заболевание.

При использовании в настоящем тексте, термин «предотвращение» или «профилактика» означает предотвращение заболевания, патологического состояния или нарушения у пациента, который может быть предрасположен к данному заболеванию, патологическому состоянию или нарушению, но еще не страдает им или не проявляет признаков заболевания.

При использовании в настоящем тексте, термин «субъект» или «пациент» означает любое млекопитающее, например, животное, включая мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей, приматов и людей.

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно.

Химическая формула 1



В химической формуле 1

R₁ представляет собой атом водорода или C₁₋₄ алкил;

R₂ представляет собой атом водорода, C₁₋₄ алкил, галоген C₁₋₄ алкил, C₂₋₆ алкенил или C₂₋₆ алкинил;

R₃ представляет собой R_{3a} или -L₂-A₂;

R_{3a} каждый независимо представляют собой галоген, гидрокси-группу, циано-группу, амино-группу, амин, нитро-группу, оксо (=O), C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, галоген C₁₋₆ алкил, амино C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси-группу, гидрокси-C₁₋₄ алкил, -CF₂H, -(CH₂)_r-NH(CO)-R_a или -(CH₂)_r-nR_aR_b, где R_a и R_b каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆ алкила, галоген C₁₋₆ алкила, гидрокси-C₁₋₆

алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ алкокси-группы, -CF₂H и C₃₋₈ карбоциклила;

R представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 1;

M представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 5;

L₂ представляет собой простую связь, -O-(CH₂)_p или -CH=CH-(CH₂)_q;

P представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 3;

Q представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2;

(A1) и (A2) каждый независимо представляют собой C₆₋₁₀ арил, C₄₋₁₀ гетероарил, C₃₋₁₀ карбоциклил, C₂₋₁₀ гетероциклил или C₉₋₁₂ бициклический гетероциклил, где C₆₋₁₀ арил, C₄₋₁₀ гетероарил, C₃₋₁₀ карбоциклил, C₂₋₁₀ гетероциклил или C₉₋₁₂ бициклический гетероциклил в (A2) является незамещенным или замещен одним или больше заместителями г_{3a};

X₁ представляет собой -O(R₄) или -N(R₅)(R₆);

R₄ представляет собой атом водорода, C₁₋₆ алкил, гидрокси C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₁₀ карбоциклил, C₂₋₉ гетероциклил, C₆₋₁₀ арил, C₄₋₁₀ гетероарил, C₈₋₁₆ спирокарбоциклил, C₆₋₁₄ гетероспирокарбоциклил, C₈₋₁₆ конденсированный карбоциклил, C₆₋₁₄ конденсированный гетероциклил, C₈₋₁₆ мостиковый карбоциклил или C₆₋₁₄ мостиковый гетероциклил, каждый из которых является незамещенным или замещен галогеном, гидрокси-группой, нитро-группой, оксо (=O), циано-группой, галоген C₁₋₆ алкилом, C₁₋₆ алкилом, C₂₋₆ алкенилом, C₂₋₆ алкинилом, C₁₋₆ алкокси-группой, галоген C₁₋₆ алкокси-группой, -S(O)-C₁₋₄ алкилом, -S(O)₂-C₁₋₄ алкилом, -C(O)-n_cr_d, -C(O)o_c, -o_c или -n_cr_d, где R_c и R_d каждый независимо представляют собой атом водорода или C₁₋₆ алкил;

R₅ и R₆ каждый независимо представляют собой атом водорода, C₁₋₆ алкил, гидрокси C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₁₀ карбоциклил, C₂₋₉ гетероциклил, C₆₋₁₀ арил, C₄₋₁₀ гетероарил, C₈₋₁₆ спирокарбоциклил, C₆₋₁₄ гетероспирокарбоциклил, C₈₋₁₆ конденсированный карбоциклил, C₆₋₁₄ конденсированный гетероциклил, C₈₋₁₆ мостиковый карбоциклил или C₆₋₁₄ мостиковый гетероциклил, где C₁₋₆ алкил, гидрокси C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₁₀ карбоциклил, C₂₋₉ гетероциклил, C₆₋₁₀ арил, C₄₋₁₀ гетероарил, C₈₋₁₆ спирокарбоциклил, C₆₋₁₄ гетероспирокарбоциклил, C₈₋₁₆ конденсированный карбоциклил, C₆₋₁₄ конденсированный гетероциклил, C₈₋₁₆ мостиковый карбоциклил или C₆₋₁₄ мостиковый гетероциклил является незамещенным или замещен одной или больше функциональными группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси-группы, нитро-группы, оксо (=O), циано-группы, галоген C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ алкокси-группы,

галоген C_{1-6} алкокси-группы, $-S(O)-C_{1-4}$ алкила, $-S(O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-C(O)-nr_{ef}$, $-C(O)or_e$, $-or_e$ и $-nr_{ef}$, где R_e и R_f каждый независимо представляют собой атом водорода или C_{1-6} алкил, или

Альтернативно, $-N(R_5)(R_6)$ представляет собой C_{2-9} гетероциклил, C_{6-14} гетероспирокарбоциклил, C_{6-14} конденсированный гетероциклил, C_{6-14} мостиковый гетероциклил или C_{4-10} гетероарил, в каждом из которых R_5 и R_6 соединены друг с другом и формируют кольцо вместе с атомом азота, содержащимся в $-N(R_5)(R_6)$, где C_{2-9} гетероциклил, C_{6-14} гетероспирокарбоциклил, C_{6-14} конденсированный гетероциклил, C_{6-14} мостиковый гетероциклил или C_{4-10} гетероарил является незамещенным или замещен одной или больше функциональными группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси-группы, нитро-группы, оксо ($=O$), циано-группы, галоген C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси-группы, галоген C_{1-6} алкокси-группы, $-S(O)-C_{1-4}$ алкила, $-S(O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-C(O)-nr_{gh}$, $-C(O)or_g$, $-or_g$ и $-nr_{gh}$, где R_g и R_h каждый независимо представляют собой атом водорода, C_{1-6} алкил, гидрокси- C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, галоген C_{1-6} алкокси или C_{3-8} карбоциклил;

L_1 представляет собой простую связь, $-C(O)-$, $-O-$ или $-NH-$;

N представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2; и

В представляет собой C_{3-10} карбоциклил, C_{2-9} гетероциклил, C_{6-10} арил, C_{4-10} гетероарил, C_{6-14} гетероспирокарбоциклил, C_{6-14} конденсированный гетероциклил или C_{6-14} мостиковый гетероциклил, где C_{3-10} карбоциклил, C_{2-9} гетероциклил, C_{6-10} арил, C_{4-10} гетероарил, C_{6-14} гетероспирокарбоциклил, C_{6-14} конденсированный гетероциклил или C_{6-14} мостиковый гетероциклил является незамещенным или замещен одной или больше функциональными группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси-группы, нитро-группы, оксо ($=O$), галоген C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси-группы, $-S(O)-C_{1-4}$ алкила, $-S(O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-C(O)-nr_{ij}$, $-C(O)or_i$, $-or_i$ и $-nr_{ij}$, где R_i и R_j каждый независимо представляют собой атом водорода или C_{1-6} алкил.

Предпочтительно, в соединении, выбранном из соединения химической формулы 1 по настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемых солей, оптических изомеров, диастереомеров, гидратов и сольватов, **A1** и **A2** каждый независимо представляют собой C_{6-10} арил или C_{4-10} гетероарил.

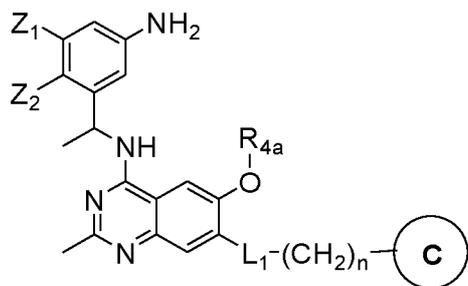
Предпочтительно, в соединении, выбранном из соединения химической формулы 1 по настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемых солей, оптических изомеров, диастереомеров, гидратов и сольватов, R_{3a} каждый независимо могут

представлять собой галоген, гидроксигруппу, цианогруппу, аминогруппу, амин, нитрогруппу, C₁₋₆ алкил, амино C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, -CF₂H, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₆ циклил, -(CH₂)_r-C₂₋₆ гетероцикл, -(CH₂)_r-NH(CO)-R_a, или -(CH₂)_r-R_aR_b, в которых R_a и R_b каждый независимо могут представлять собой атом водорода, C₁₋₆ алкил, -CF₃ или -CF₂H.

Предпочтительно, в соединении, выбранном из соединения химической формулы 1 по настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемых солей, оптических изомеров, гидратов и сольватов, R₄ представляет собой атом водорода, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₁₀ карбоцикл или C₂₋₉ гетероцикл, R₅ и R₆ каждый независимо представляют собой атом водорода, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₁₀ карбоцикл или C₂₋₉ гетероцикл или -N(R₅)(R₆) представляет собой C₂₋₉ гетероцикл.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, соединение химической формулы 1 может иметь изображенную ниже химическую формулу 2:

Химическая формула 2



В химической формуле 2

L₁ представляет собой простую связь, -C(O)-, -O- или -NH-;

n представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2; и

Z₁ и Z₂ каждый независимо представляют собой атом водорода, -F, -CF₂H, -CF₃, -CH₃ или -NH₂, за исключением случая, когда Z₁ и Z₂ оба представляют собой атом водорода;

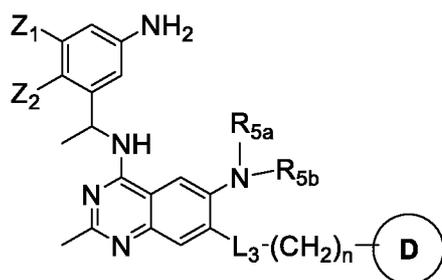
R_{4a} представляет собой атом водорода, C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ карбоцикл или C₂₋₉ гетероцикл;

Ⓢ представляет собой морфолинил, тиоморфолинил, диоксотиморфолинил, пиперазинил, тиазолидинил, тетрагидропиранил, гексагидро-1*H*-фуоро[3,4-с]пирролил, оксетанил или азетидинил, где морфолинил, тиоморфолинил, диоксотиморфолинил, пиперазинил, тиазолидинил, тетрагидропиранил, гексагидро-1*H*-фуоро[3,4-с]пирролил, оксетанил или азетидинил является незамещенным или замещен одной или больше функциональными группами, выбранными из группы, состоящей из галогена или -CH₃.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, соединение

химической формулы 1 может иметь изображенную ниже химическую формулу 3:

Химическая формула 3



В химической формуле 3

L_3 представляет собой простую связь или $-C(O)-$;

n представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2; и

Z_1 и Z_2 каждый независимо представляют собой атом водорода, $-F$, $-CF_2H$, $-CF_3$, $-CH_3$ или $-NH_2$, за исключением случая, когда Z_1 и Z_2 оба представляют собой атом водорода;

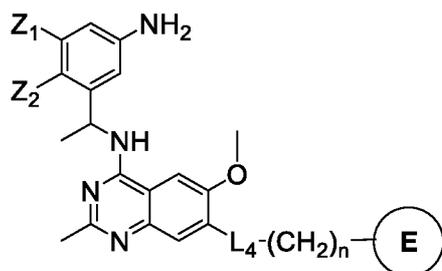
R_{5a} и R_{5b} каждый независимо представляют собой атом водорода, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} карбоцикл или C_{2-9} гетероцикл, или

Альтернативно, $-N(r_{5a})(r_{5b})$ представляет собой C_{2-9} гетероцикл, в котором R_{5a} и R_{5b} соединены друг с другом и формируют кольцо вместе с атомом азота, содержащимся в $-N(r_{5a})(r_{5b})$;

\textcircled{D} представляет собой морфолинил, диоксотиморфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, тиазолидинил, тетрагидропиранил, гексагидро-1*H*-фуоро[3,4-с]пирролил, оксетанил или азетидинил, где морфолинил, диоксотиморфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, тиазолидинил, тетрагидропиранил, гексагидро-1*H*-фуоро[3,4-с]пирролил, оксетанил или азетидинил является незамещенным или замещен одной или больше функциональными группами, выбранными из группы, состоящей из галогена или $-CH_3$.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, соединение химической формулы 2 может иметь изображенную ниже химическую формулу 4:

Химическая формула 4



В химической формуле 4

L_4 представляет собой простую связь, $-C(O)-$ или $-O-$;

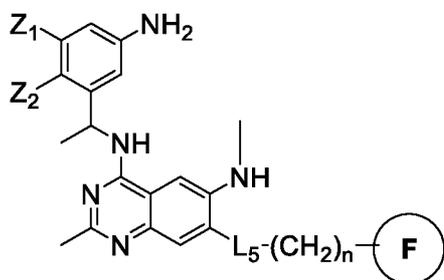
N представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2; и

Z₁ и Z₂ каждый независимо представляют собой атом водорода, -F, -CF₂H, -CF₃, -CH₃ или -NH₂, за исключением случая когда Z₁ и Z₂ оба представляют собой атом водорода;

Ⓔ представляет собой морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, тиазолидинил или тетрагидропиранил, где морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, тиазолидинил или тетрагидропиранил является незамещенным или замещен одной или больше функциональными группами, выбранными из группы, состоящей из галогена или -CH₃.

В другом аспекте настоящего изобретения, соединение химической формулы 3 может иметь изображенную ниже химическую формулу 5:

Химическая формула 5



В химической формуле 5

L₅ представляет собой простую связь или -C(O)-;

N представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2; и

Z₁ и Z₂ каждый независимо представляют собой атом водорода, -F, -CF₂H, -CF₃, -CH₃ или -NH₂, за исключением случая когда Z₁ и Z₂ оба представляют собой атом водорода;

Ⓕ представляет собой морфолинил, диоксотiomорфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, тиазолидинил или гексагидро-1H-фуоро[3,4-с]пирролил, где морфолинил, диоксотiomорфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, тиазолидинил или гексагидро-1H-фуоро[3,4-с]пирролил является незамещенным или замещен одной или больше функциональными группами, выбранными из группы, состоящей из галогена или -CH₃.

Кроме того, предпочтительные примеры соединения химической формулы 1 по настоящему изобретению приведены ниже, но не ограничиваются только ими:

(R)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(6-метокси-2-метил-4-((1-(4-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)амино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(4-(((*R*)-1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)((3*R*, 5*S*)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(тиоморфолино)метанон;

(4-(((*R*)-1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(тетрагидро-1*H*-фууро[3,4-*c*]пиррол-5(3*H*)-ил)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(азетидин-1-ил)метанон;

(6-метокси-2-метил-4-((1-(4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)тиофен-2-ил)этил)амино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(пиперазин-1-ил)метанон;

(*R*)-2,2,2-трифтор-*N*-(3-(1-((6-метокси-2-метил-7-(морфолин-4-карбонил)хиназолин-4-ил)амино)этил)-5-(трифторметил)фенилацетамид;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(3-фторазетидин-1-ил)метанон;

(4-((1-(4-(2-((диметиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)амино)-6-метокси-2-метоксихиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(4-((1-(4-(2-((аминометил)фенил)тиофен-2-ил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(4-((1-(4-(2-((гидроксиметил)фенил)тиофен-2-ил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(6-метокси-2-метил-4-((1-(3-(трифторметил)фенил)этил)амино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(5-амино-2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(фторфенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(1,1-диоксотоморфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-2-метоксифенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-

метилхиназолин-7-ил)(тиазолидин-3-ил)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-метилфенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-3-амино-5-(1-((6-метокси-2-метил-7-(морфолин-4-карбонил)хиназолин-4-ил)амино)этил)бензонитрил;

(*R*)-(4-((1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-циклопропилфенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(5-амино-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(4-(((*R*)-1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(((*S*)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(фуран-3-ил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(дифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(тиазол-5-ил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-(этиламино)-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

Метил (*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-(2-метоксиэтокси)-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-(фторметил)-6-метоксихиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-*N*-(1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)-6-метокси-2-метил-7-(морфолинометил)хиназолин-4-амин;

(*R*)-*N*-(1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)-6-метокси-2-метил-7-(морфолинометил)хиназолин-4-амин;

(*R*)-*N*-(1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)-6-метокси-2-метил-7-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)окси)хиназолин-4-амин;

(*R*)-*N*-(1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)-6-метокси-2-метил-7-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)окси)хиназолин-4-амин;

(*R*)-*N*-(1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)-6-метокси-2-метил-7-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метокси)хиназолин-4-амин;

(*R*)-*N*-(1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)-6-метокси-2-метил-7-(оксетан-3-илметокси)хиназолин-4-амин;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-(диметиламино)-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(пирролидин-1-ил)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-(циклопентиламино)-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-(этиламино)-2-метилхиназолин-7-ил)((*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-(этиламино)-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-(изопропиламино)-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-*N*⁴-(1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)-*N*⁶,2-диметил-7-(морфолинометил)хиназолин-4,6-диамин;

(*R*)-(4-((1-(5-амино-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(дифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-(этиламино)-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(тиазолидин-3-ил)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(фуран-3-ил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-4-((1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-(изопропиламино)-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-4-((1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон;

4-(((*R*)-1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(тетрагидро-1*H*-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3*H*)-ил)метанон;

(*R*)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(1,1-диоксотiomорфолино)метанон;

(*R*)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(тиоморфолино)метанон;

(*R*)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(пиперазин-1-ил)метанон;

(*R*)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(азетидин-1-ил)метанон;

4-(((*R*)-1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(тетрагидро-1*H*-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3*H*)-ил)метанон;

(*R*)-4-((1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(1,1-диоксотiomорфолино)метанон;

(*R*)-4-((1-(3-амино-5-метилфенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

4-(((*R*)-1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метилхиназолин-7-ил)(тетрагидро-1*H*-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3*H*)-ил)метанон;

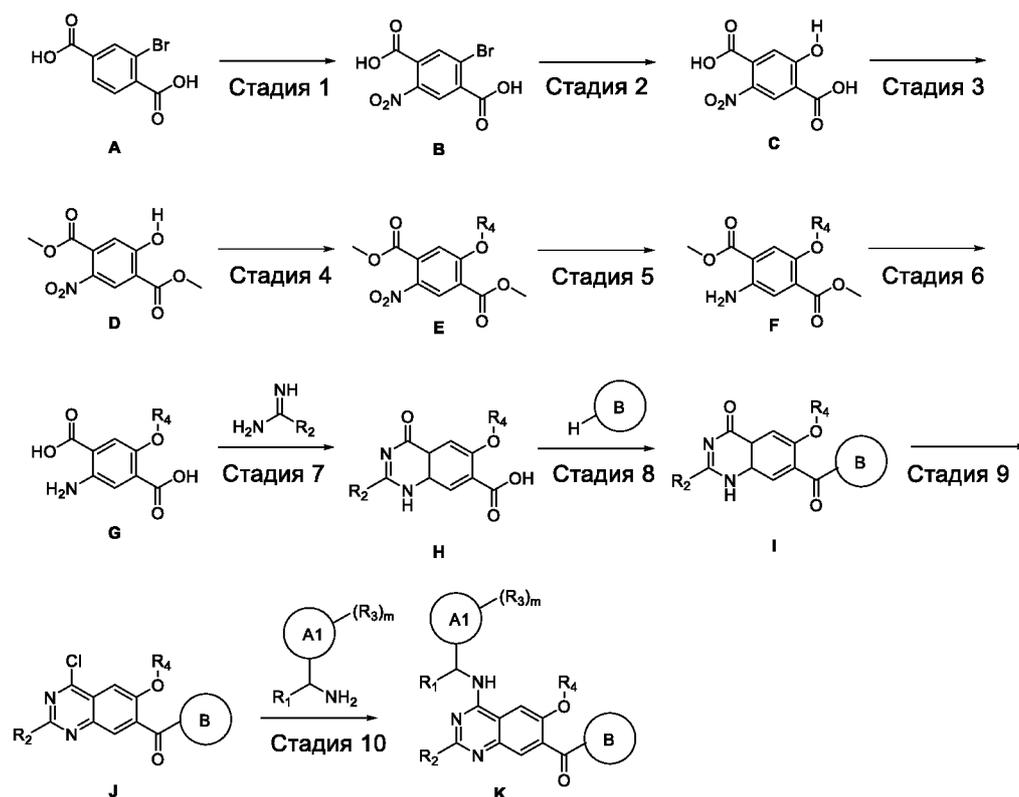
(*R*)-4-((1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метилхиназолин-7-ил)(1,1-диоксотiomорфолино)метанон;

(*R*)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метилхиназолин-7-ил)(1,1-диоксотiomорфолино)метанон; и

(*R*)-*N*⁴-(1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)-6-метокси-2-метил-*N*⁷-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)хиназолин-4,7-диамин.

В настоящем изобретении, способ получения соединения химической формулы 1 не ограничен каким-либо особым образом. Например, соединение химической формулы 1 можно синтезировать способом получения согласно схеме реакции 1 или схеме реакции 2, изображенным ниже:

Схема реакции 1



В схеме реакции 1, A1 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , m и B имеют значения, указанные в химической формуле 1, но не ограничиваются только ими.

Стадия-1

2-Бромтерефталевую кислоту (1 эквивалент) медленно добавляли по каплям к серной кислоте при температуре от -5°C до 5°C и кипятили от 4 до 6 минут. После смешивания серной кислоты и азотной кислоты, смесь медленно добавляли по каплям к продукту реакции при температуре в диапазоне от 0°C до 5°C . После завершения прикапывания, раствор кипятили при температуре от 95°C до 110°C в течение 1 - 3 часов. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и кипятили при комнатной температуре 11 - 13 часов. Ледяную воду медленно добавляли по каплям к продукту реакции. Продукт реакции экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем упаривали при пониженном давлении. Полученный раствор упаривали при пониженном давлении, получая целевой продукт.

Стадия-2

Соединение B (1 эквивалент), полученное на Стадии-1, ацетат натрия (2.2 эквивалента), гидроксид натрия (3 эквивалента) и медь (0.01 эквивалента) растворяли в дистиллированной воде, и полученный раствор перемешивали и кипятили при температуре от 110°C до 130°C в микроволновой печи в течение 1.5 - 3 часов. После завершения реакции раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через

слой целита и промывали водой. Водный слой, полученный после фильтрования, подкисляли добавлением бн. Соляной кислоты до pH 1-2. Подкисленный водный раствор экстрагировали три раза дихлорметаном, полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали при пониженном давлении. Отфильтрованный органический слой упаривали при пониженном давлении, получая целевой продукт.

Стадия-3

Соединение С (1 эквивалент), полученное на Стадии-2, и серную кислоту (1 эквивалент) растворяли в метаноле, затем перемешивали и кипятили при температуре от 65°C до 75°C в течение 60 - 70 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении. Упаренный раствор три раза экстрагировали этилацетатом, полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали при пониженном давлении. Отфильтрованный органический слой упаривали при пониженном давлении, получая целевой продукт.

Стадия-4

Соединение D (1 эквивалент), полученное на Стадии-3, метилиодид (8 эквивалентов) и карбонат калия (8 эквивалентов) растворяли в ацетоне, и смесь перемешивали и кипятили при температуре от 50°C до 70°C в течение 16 - 24 часов. После завершения реакции, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в дистиллированной воде и этилацетате, затем экстрагировали три раза этилацетатом, получая органический слой. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Высушенный органический слой фильтровали при пониженном давлении, и органический слой упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом жидкостной хроматографии среднего давления (ЖХСД), получая целевой продукт.

Стадия-5

Соединение E (1 эквивалент), полученное на Стадии-4, растворяли в смеси этилацетата и этанола, и добавляли Pd/C. Реакционный раствор перемешивали при температуре от 45°C до 55°C в атмосфере водорода при нормальном давлении 16 - 24 часа. После завершения реакции, реакционный раствор фильтровали через слой целита и промывали водой. Отфильтрованный органический слой упаривали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали методом ЖХСД, получая целевой продукт.

Стадия-6

Соединение F (1 эквивалент), полученное на Стадии-5, растворяли в тетрагидрофуране и медленно добавляли по каплям 4%-ный раствор гидроксида калия. Смесь перемешивали при температуре от 65°C до 75°C в течение 2-4 часов. После завершения реакции, реакционный раствор упаривали при пониженном давлении так чтобы удалить органический слой и получить водный слой. Водный слой подкисляли добавлением бн. Соляной кислоты до pH 1-2 и в результате получали твердый продукт. Полученный твердый продукт фильтровали при пониженном давлении, и полученный после фильтрования твердый продукт промывали дистиллированной водой. Полученный после фильтрования твердый продукт сушили в термошкафу при температуре от 50°C до 60°C, получая целевой продукт.

Стадия-7

Соединение G (1 эквивалент), полученное на Стадии-6, гидрохлорид ацетамидина (2 эквивалента) и ацетат натрия (2 эквивалента) растворяли в 2-метоксиэтаноле, полученный раствор перемешивали и кипятили при температуре от 140°C до 160°C в течение 12 - 20 часов. После завершения реакции, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, по каплям добавляли дистиллированную воду, и полученный раствор перемешивали при температуре от 0°C до 5°C в течение 0.5 - 1 часа, получая твердый продукт. Полученный твердый продукт фильтровали при пониженном давлении, и полученный после фильтрования твердый продукт промывали дистиллированной водой. Полученный после фильтрования твердый продукт сушили в термошкафу при температуре от 50°C до 60°C, получая целевой продукт.

Стадия-8

Соединение H (1 эквивалент), полученное на Стадии-7, амин (1.5 эквивалента), НАТУ (3 эквивалента) и DIPEA (5 эквивалентов) растворяли в ДМФА, и полученный раствор перемешивали при кипячении в течение 2 - 3 часов. После завершения реакции, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, получая твердый продукт. Полученный твердый продукт фильтровали при пониженном давлении, и полученный после фильтрования твердый продукт промывали дистиллированной водой, получая целевой продукт.

Стадия-9

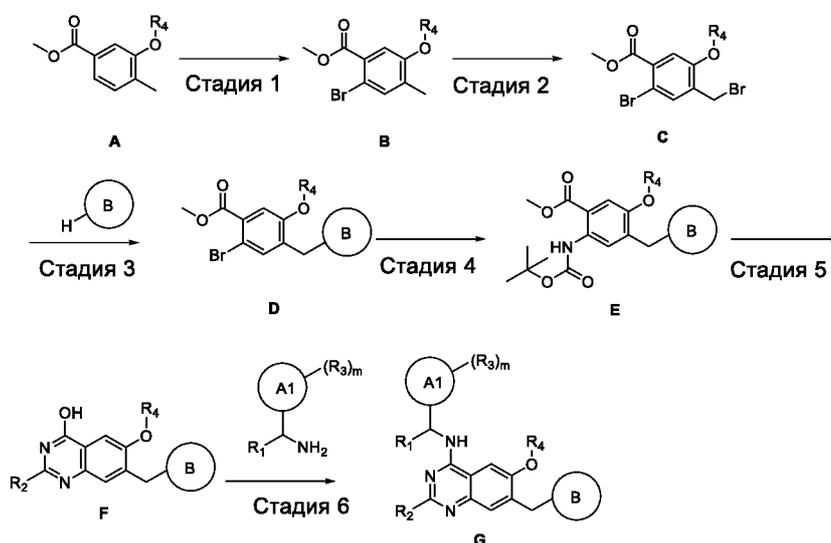
Соединение I (1 эквивалент), полученное на Стадии-8, растворяли в фосфорилхлориде и кипятили при температуре от 105°C до 114°C в течение 1 - 2.5 часов. После завершения реакции, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовывали, добавляя по каплям водный раствор бикарбоната натрия. Полученную

смесь три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом ЖХСД, получая целевой продукт.

Стадия-10

Соединение J (1 эквивалент), полученное на Стадии-9, анилин (1.1 эквивалента) и DIPEA (4 эквивалента) растворяли в ДМФА, и раствор перемешивали при кипячении при температуре от 95°C до 110°C в течение 12 - 15 часов. После завершения реакции, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем по каплям добавляли воду. Полученную смесь три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии, получая целевой продукт.

Схема реакции 2



В схеме реакции 2, $\textcircled{A1}$, R₁, R₂, R₃, R₄, m и \textcircled{B} имеют значения, указанные в химической формуле 1, но не ограничиваются только ими.

Стадия-1

Метил 3-метокси-4-метилбензоат (1 эквивалент) смешивали с уксусной кислотой и водой, затем добавляли по каплям бром (1.1 эквивалента). После завершения прикапывания, раствор кипятили при температуре от 50°C до 60°C в течение 1 - 2 часов. После завершения реакции, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли по каплям водный раствор бикарбоната натрия. Водный раствор экстрагировали смесью гексан/эфир, полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали при пониженном давлении. Отфильтрованный раствор упаривали при пониженном давлении, получая целевой продукт.

Стадия-2

Соединение В (1 эквивалент), полученное на Стадии-1, N-бромсукцинимид (0.9 эквивалент) и азобисизобутиронитрил (0.2 эквивалент) растворяли в хлороформе, кипятили и перемешивали при температуре от 65°C до 70°C в течение 1.5 - 3 часов. После завершения реакции, реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли по каплям водный раствор бикарбоната натрия. После экстракции этилацетатом, полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Высушенный органический слой фильтровали при пониженном давлении, и органический слой упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом ЖХСД, получая целевой продукт.

Стадия-3

Соединение С (1 эквивалент), полученное на Стадии-2, амин (1.1 эквивалент) и карбонат калия (2 эквивалента) растворяли в ацетонитриле и перемешивали при температуре от 20°C до 30°C в течение 17 - 20 часов. После завершения реакции, реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли по каплям водный раствор бикарбоната натрия. После экстракции этилацетатом, полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Высушенный органический слой фильтровали при пониженном давлении, и органический слой упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом ЖХСД, получая целевой продукт.

Стадия-4

Соединение D (1 эквивалент), полученное на Стадии-3, трет-бутил карбамат (1.1 эквивалент), хантphos (0.2 эквивалент), Pd₂(dba)₃dba (0.1 эквивалент) и карбонат цезия (3 эквивалента) растворяли в 1,4-диоксане и перемешивали при температуре от 100°C до 120°C в течение 1 - 3 часов. После завершения реакции, реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Отфильтрованный органический слой упаривали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали методом ЖХСД, получая целевой продукт.

Стадия-5

Соединение E (1 эквивалент), полученное на Стадии-4, растворяли в ацетонитриле и добавляли по каплям 4н. Раствор хлороводорода в диоксане. Перемешивали и кипятили при температуре от 70°C до 90°C в течение 1 - 3 часов. После завершения реакции, реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли по каплям водный раствор бикарбоната натрия для нейтрализации. Продукт реакции экстрагировали, сушили над безводным сульфатом натрия и затем упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток кристаллизовали добавлением этилацетата и фильтровали при

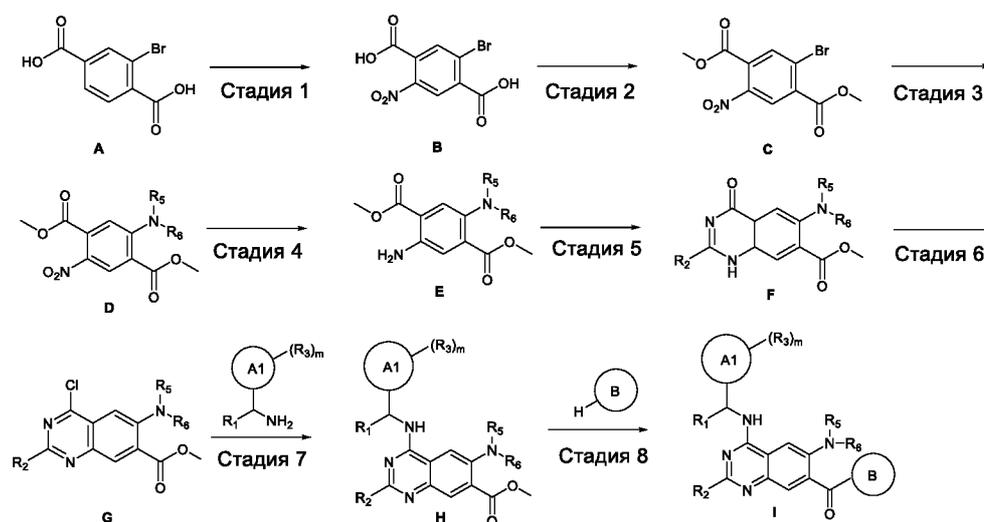
пониженном давлении. Полученный после фильтрования твердый продукт сушили, получая целевой продукт.

Стадия-6

Соединение F (1 эквивалент), полученное на Стадии-5, анилин (1.5 эквивалента), рубор (1.5 эквивалента) и DBU (2.5 эквивалента) растворяли в ацетонитриле и перемешивали при температуре от 75°C до 85°C в течение 4-6 часов. После завершения реакции, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем по каплям добавляли воду. Полученную смесь три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии, получая целевой продукт.

В настоящем изобретении способ получения соединения химической формулы 1 не ограничен каким-либо особым образом. Например, соединение химической формулы 1 можно синтезировать способом получения согласно изображенной ниже Схеме реакции 3:

Схема реакции 3



В схеме реакции 3, A1 , R₁, R₂, R₃, R₅, m и B имеют значения, указанные в химической формуле 1, но не ограничиваются только ими.

Стадия-1

2-Бромтерефталевую кислоту (1 эквивалент) медленно добавляли по каплям к серной кислоте при температуре от -5°C до 5°C и кипятили от 4 до 6 минут. После смешивания серной кислоты и азотной кислоты, смесь медленно добавляли по каплям к продукту реакции при температуре в диапазоне от 0°C до 5°C. После завершения прикапывания, раствор кипятили при температуре от 95°C до 110°C в течение 1 - 3 часов. После завершения реакции, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и кипятили при комнатной температуре 11 - 13 часов. Ледяную воду медленно добавляли по каплям к продукту реакции. Продукт реакции три раза экстрагировали этилацетатом,

сушили над безводным сульфатом натрия и затем упаривали при пониженном давлении. Полученный раствор упаривали при пониженном давлении, получая целевой продукт.

Стадия-2

Соединение В (1 эквивалент), полученное на Стадии-1, и серную кислоту (1 эквивалент) растворяли в метаноле и перемешивали и кипятили при температуре от 65°C до 75°C в течение 60 - 70 часов. После завершения реакции, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении. Упаренный раствор три раза экстрагировали этилацетатом, и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали при пониженном давлении. Отфильтрованный органический слой упаривали при пониженном давлении, получая целевой продукт.

Стадия-3

Соединение С (1 эквивалент), полученное на Стадии-2, амин (5 эквивалента) и DIPEA (10 эквивалента) растворяли в ДМФА и перемешивали и кипятили при температуре от 95°C до 105°C в течение 1 - 2 часов. После завершения реакции, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и по каплям добавляли в дистиллированную воду. Полученную смесь фильтровали при пониженном давлении, получая целевой продукт.

Стадия-4

Соединение D (1 эквивалент), полученное на Стадии-3, и цинковую пыль (3.5 эквивалента) растворяли в смеси диоксана и дистиллированной воды, и полученную смесь перемешивали при температуре от 25°C до 30°C в течение 0.5 - 1 часа. После окончания перемешивания реакционный раствор охлаждали до 0°C - 5°C и добавляли по каплям хлорид аммония (5 эквивалента). После окончания прикапывания, смесь перемешивали при температуре от 25°C до 30°C в течение 1-3 часов. После завершения реакции, реакционный раствор фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Полученный продукт растворяли в дистиллированной воде и этилацетате, затем экстрагировали три раза этилацетатом, получая органический слой. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Высушенный органический слой фильтровали при пониженном давлении и упаривали органический слой при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии, получая целевой продукт.

Стадия-5

Соединение E (1 эквивалент), полученное на Стадии-4, и ацетонитрил (8 эквивалента) растворяли в 4н. Растворе хлороводорода в диоксане, и реакционный

раствор перемешивали при температуре от 85°C до 95°C в течение 2.5 - 3.5 часов в герметично закрытой ампуле. После завершения реакции, реакционный раствор фильтровали и промывали гексаном. Полученный твердый осадок нейтрализовывали бикарбонатом натрия и фильтровали при пониженном давлении, получая целевой продукт.

Стадия-6

Соединение F (1 эквивалент), полученное на Стадии-5, растворяли в фосфорилхлориде и перемешивали при температуре от 110°C до 130°C в течение 2-4 часов. После окончания реакции органический слой упаривали при пониженном давлении, и полученный остаток растворяли в дихлорметане и нейтрализовывали водным раствором бикарбоната натрия при низкой температуре. Органический слой промывали дистиллированной водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Высушенный органический слой фильтровали при пониженном давлении и затем упаривали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии, получая целевой продукт.

Стадия-7

Соединение G (1 эквивалент), полученное на Стадии-6, анилин (1.3 эквивалента) и DIPEA (3 эквивалента) растворяли в ДМФА, затем перемешивали при кипячении при 85°C - 100°C в течение 12 - 15 часов. После завершения реакции, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем по каплям добавляли воду. Полученную смесь три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии, получая целевой продукт.

Стадия-8

Соединение H (1 эквивалент), полученное на Стадии-7, растворяли в смеси тетрагидрофурана, метанола и воды, и добавляли гидроксид натрия (5 эквивалента). Раствор перемешивали при температуре от 25°C до 30°C в течение 1 - 3 часов. После завершения реакции добавляли по каплям 2н. Водный раствор hcl до значения pH от 5 до 6, и полученную смесь промывали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении, получая целевой продукт. Неочищенное целевое соединение, амин (1.1 эквивалента), NATU (1.3 эквивалента) и DIPEA (3 эквивалента) растворяли в ДМФА и перемешивали при температуре от 25°C до 30°C в течение 1 - 3 часов. После завершения реакции, продукт реакции три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом

колоночной хроматографии, получая целевой продукт.

Несмотря на то, что способ получения химической формулы 1 был описан с частными примерами, частными условиями реакций, например, количества используемых растворителей, основания и реагентов не ограничиваются только описанными в настоящем тексте и не должны пониматься как ограничивающие объем настоящего изобретения.

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения может применяться для профилактики или лечения различных заболеваний, связанных с ингибированием связывания SOS1, поскольку соединение химической формулы 1, содержащееся в фармацевтической композиции, ингибирует связывание SOS1 с белками семейства RAS и/или RAC1.

В одном варианте осуществления, соединение по настоящему изобретению демонстрирует слабое ингибирующее действие на подтипы цитохрома P450 (CYP), что снижает побочные эффекты, такие как межлекарственное взаимодействие, которое может происходить вследствие ослабления активности подтипов цитохрома P450 (CYP). Поэтому соединение по настоящему изобретению может применяться для политерапии (применение нескольких лекарств). В частном варианте осуществления, соединение по настоящему изобретению имеет структуру химической формулы 2 или химической формулы 3 и демонстрирует слабое ингибирующее действие на подтипы цитохрома P450. В другом частном варианте осуществления, соединение по настоящему изобретению имеет структуру химической формулы 4 или химической формулы 5 и имеет прекрасную активность против подтипов цитохрома P450. Например, соединение химической формулы 4 или 5 по настоящему изобретению оказывает ингибирующее действие на активность подтипов цитохрома P450 (CYP) в такой степени, что значение IC50 составляет по меньшей мере 20 мкМ.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения описана профилактическая или терапевтическая фармацевтическая композиция, включающая соединение химической формулы 1 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения описан фармацевтический препарат, включающий описанную выше фармацевтическую композицию.

Фармацевтический препарат по настоящему изобретению может находиться в виде различных дозированных форм для перорального приема, таких как таблетки, пилюли, порошки, капсулы, сиропы или эмульсии, или дозированных форм для парентерального

применения, таких как составы для внутримышечных, внутривенных или подкожных инъекций. Предпочтительно, фармацевтический препарат имеет вид дозированных форм для перорального приема.

Кроме того, фармацевтический препарат можно вводить в состав препарата согласно общеизвестным методам путем добавления к активному ингредиенту одной или больше нетоксичных фармацевтически приемлемых добавок, например, выбранных из группы, состоящей из носителей, адъювантов и вспомогательных веществ.

Вспомогательные вещества, которые можно применять в фармацевтическом препарате по настоящему изобретению, включают подсластители, связующие вещества, растворители, солюбилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, изотонические агенты, адсорбенты, разрыхлители, антиоксиданты, консерванты, лубриканты, наполнители, отдушки и т.д., но не ограничиваются только ими. Например, в качестве вспомогательных веществ можно применять лактозу, декстрозу, сахарозу, маннит, сорбит, целлюлозу, глицин, силикагель, силикат магния-алюминия, крахмал, желатин, трагакантовую камедь, альгиновую кислоту, альгинат натрия, метилцеллюлозу, натрия карбоксиметилцеллюлозу, воду, этанол, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, хлорид натрия, хлорид кальция, эфирное масло апельсина, эфирное масло клубники, ванилиновую отдушку и т.д.

Когда фармацевтический препарат по настоящему изобретению имеет вид дозированной формы для перорального приема, примеры носителя включают целлюлозу, силикат кальция, кукурузный крахмал, лактозу, сахарозу, декстрозу, фосфат кальция, стеариновую кислоту, стеарат магния, стеарат кальция, желатин, тальк и т.п., но не ограничиваются только ими.

Когда фармацевтический препарат по настоящему изобретению имеет вид дозированной формы для инъекций, примеры носителя включают воду, физраствор, водные растворы глюкозы, растворы псевдо-сахаров, спирт, гликоль, простой эфир, масло, эфир жирной кислоты, глицерид и т.п., но не ограничиваются только ими.

Чтобы использовать соединения по настоящему изобретению в качестве лекарственных средств, их вводят в состав фармацевтических препаратов, которые помимо активного ингредиента для перорального или парентерального введения включают фармацевтически приемлемые органические или неорганические инертные носители, например, воду, желатин, аравийскую камедь, лактозу, крахмал, растительное масло, полиалкиленгликоль и т.п. Фармацевтические препараты могут иметь вид твердых форм, таких как таблетки, драже, суппозитории или капсулы, или жидких форм, таких как растворы, суспензии или эмульсии. Кроме того, они опционально содержат адъюванты,

например, консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты или эмульгаторы. Они могут также содержать соли для регулировки осмотического давления или буферные добавки.

Для парентерального введения особенно предпочтительны растворы или суспензии для инъекций.

В качестве носителя можно также применять поверхностно-активные адъюванты (например, соли желчных кислот, животные или растительные фосфолипиды, или их смеси) и липосомы или их компоненты.

Для перорального введения особенно предпочтительны таблетки, драже или капсулы, которые содержат тальк и/или углеводородный носитель или связующие вещества. Например, предпочтительны таблетки, драже или капсулы, содержащие лактозу, кукурузный крахмал или картофельный крахмал. Можно также осуществлять введение в жидкой форме, например в виде сока с добавленным подсластителем.

Кроме того, для человека предпочтительны дозировки соединения химической формулы 1 по настоящему изобретению в диапазоне от 0.1 мг/день до 2000 мг/день, при весе взрослого пациента около 70 кг. Соединение по настоящему изобретению можно вводить в виде нескольких разделенных доз, один раз в сутки или несколько раз в сутки. Однако, дозировка может варьироваться в зависимости от состояния здоровья пациента, возраста, веса тела и пола, применяемой дозированной формы и степени тяжести заболевания, поэтому объем настоящего изобретения не ограничивается указанными выше дозировками.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описано профилактическое или терапевтическое применение соединения, выбранного из соединений химической формулы 1 по настоящему изобретению, их фармацевтически приемлемых солей, оптических изомеров, диастереомеров, гидратов и сольватов, или фармацевтически приемлемой соли выбранного соединения, для лечения рака или опухоли.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описан способ профилактики или лечения рака, где указанный способ включает введение пациенту соединения, выбранного из соединений химической формулы 1 по настоящему изобретению, их фармацевтически приемлемых солей, оптических изомеров, диастереомеров, гидратов и сольватов, или фармацевтически приемлемой соли выбранного соединения. Предпочтительно, субъект означает индивидуума или пациента, но не ограничивается только ими.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описан способ лечения

рака у субъекта, которому требуется введение ингибитора и стандартного препарата, где указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества стандартного для лечения состава, содержащего соединение, выбранное из соединений химической формулы 1 по настоящему изобретению, их фармацевтически приемлемых солей, оптических изомеров, диастереомеров, гидратов и сольватов; или фармацевтически приемлемую соль выбранного соединения.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описан способ лечения рака у субъекта, которому требуется введение композиции, где указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей: соединение, выбранное из соединений химической формулы 1 по настоящему изобретению, их фармацевтически приемлемых солей, оптических изомеров, диастереомеров, гидратов и сольватов; или фармацевтически приемлемую соль выбранного соединения

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описан способ ингибирования связывания SOS1 с белками семейства RAS и/или RAC1 у субъекта или в клетке, где указанный способ включает введение субъекту соединения, выбранного из соединений химической формулы 1 по настоящему изобретению, их фармацевтически приемлемых солей, оптических изомеров, диастереомеров, гидратов и сольватов; или фармацевтически приемлемой соли выбранного соединения.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описан способ ингибирования тирозинкиназы у субъекта или в клетке, где указанный способ включает введение пациенту соединения, выбранного из соединений химической формулы 1 по настоящему изобретению, их фармацевтически приемлемых солей, оптических изомеров, диастереомеров, гидратов и сольватов; или фармацевтически приемлемой соли выбранного соединения.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описан способ ингибирования тирозинкиназы у субъекта или в клетке, где указанный способ включает введение субъекту соединения, выбранного из соединений химической формулы 1 по настоящему изобретению, их фармацевтически приемлемых солей, оптических изомеров, диастереомеров, гидратов и сольватов; или фармацевтически приемлемой соли выбранного соединения.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описан способ профилактики или лечения рака у субъекта, где указанный способ включает введение субъекту соединения, выбранного из соединений химической формулы 1 по настоящему изобретению, их фармацевтически приемлемых солей, оптических изомеров,

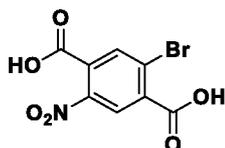
диастереомеров, гидратов и сольватов; или фармацевтически приемлемой соли выбранного соединения.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описан способ профилактики или лечения рака, который можно предотвратить или лечить путем ингибирования связывания SOS1 с белками семейства RAS и/или RAC1 у субъекта или в клетке, где указанный способ включает введение субъекту соединения, выбранного из соединений химической формулы 1 по настоящему изобретению, их фармацевтически приемлемых солей, оптических изомеров, диастереомеров, гидратов и сольватов; или фармацевтически приемлемой соли выбранного соединения.

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно с помощью Примеров и Экспериментальных примеров. Однако Примеры и Экспериментальные примеры приведены исключительно для облегчения понимания настоящего изобретения и никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения.

Пример 1. (*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

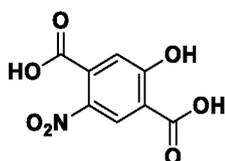
Стадия-1. Получение 2-бром-5-нитротерефталевой кислоты



2-Бромтерефталевой кислоты (13.8 г, 56.32 ммоль) медленно добавляли по каплям к 78 мл серной кислоты при 0°C, затем перемешивали в течение 5 минут, получая реакционный раствор. После смешивания 7.5 мл серной кислоты и 17.5 мл азотной кислоты, смесь медленно добавляли по каплям в реакционный раствор при 0°C. После завершения прикапывания, смесь перемешивали и кипятили при 100°C в течение 2 часов. После завершения реакции, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. После окончания реакции, реакционный раствор медленно добавляли по каплям в ледяную воду. Водный раствор три раза экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали при пониженном давлении. Отфильтрованный раствор упаривали при пониженном давлении и получали целевое соединение в количестве 16 г.

¹H-ЯМР (300 мгц, ДМСО-*d*₆): δ 8.34 (с, 1H), 8.17 (с, 1H).

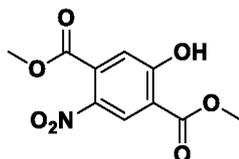
Стадия-2. Получение 2-гидрокси-5-нитротерефталевой кислоты



2-Бром-5-нитротерефталевую кислоту (10.5 г, 36.21 ммоль), полученную на Стадии-1, ацетат натрия (6.6 г, 79.65 ммоль), гидроксид натрия (4.35 г, 108.63 ммоль) и медь (46.5 мг, 0.72 ммоль) растворяли в 60 мл дистиллированной воды и перемешивали при кипячении при 120°C в течение 2 часов в микроволновой печи. После завершения реакции, раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали водой. Водный слой, полученный после фильтрования, подкисляли добавлением бн. Соляной кислоты до pH 1-2. Подкисленный водный раствор экстрагировали три раза дихлорметаном, полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали при пониженном давлении. Отфильтрованный органический слой упаривали при пониженном давлении и получали 7 г целевого соединения с 85% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, ДМСО- d_6): δ 8.42 (с, 1H), 7.15 (с, 1H).

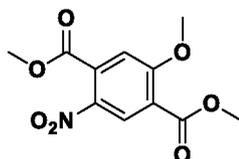
Стадия-3. Получение диметил 2-гидрокси-5-нитротерефталата



2-Гидрокси-5-нитротерефталевую кислоту (7 г, 30.82 ммоль), полученную на Стадии-2, и серную кислоту (35 мл, 653.04 ммоль) растворяли в 330 мл метанола, и смесь перемешивали при кипячении при 70°C в течение 65 часов. После завершения реакции, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении. Полученную смесь три раза экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали при пониженном давлении. Отфильтрованный органический слой упаривали при пониженном давлении, получая 7.9 г целевого соединения.

^1H -ЯМР (300 мгц, ДМСО- d_6): δ 8.43 (с, 1H), 6.85 (с, 1H), 3.83 (с, 1H).

Стадия-4. Получение диметил 2-метокси-5-нитротерефталата

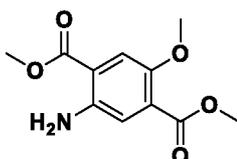


Диметил 2-гидрокси-5-нитротерефталат (7.9 г, 30.82 ммоль), полученный на Стадии-3, метилиодид (15.3 мл, 246.56 ммоль) и карбонат калия (34 г, 246.56 ммоль) растворяли в 310 мл ацетона и перемешивали при кипячении при 60°C в течение 21 часов. После завершения реакции, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в смеси

дистиллированной воды и этилацетата (1:1 соотношение по объему) и экстрагировали три раза этилацетатом, получая органический слой. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Высушенный органический слой фильтровали при пониженном давлении и упаривали органический слой при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом ЖХСД (этилацетат:гексан = от 1:5 (об/об) до 1:1 (об/об)), получая 6.1 г целевого соединения с 73% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, cdcl_3): δ 8.57 (с, 1H), 7.15 (с, 1H), 4.05 (с, 3H), 3.98 (с, 3H), 3.96 (с, 3H).

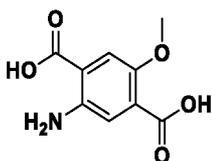
Стадия-5. Получение диметил 2-амино-5-метокситерефталата



Диметил 2-метокси-5-нитротерефталат (6.1 г, 22.50 ммоль), полученный на Стадии-4, растворяли в 122 мл в смеси этилацетата и этанола (1:4 об/об), и добавляли Pd/C (600 мг, 10 вес.%). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в атмосфере водорода при нормальном давлении 20 часов. После завершения реакции, реакционный раствор фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Полученный органический слой упаривали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали методом ЖХСД (этилацетат:гексан = от 1:5 (об/об) до 1:1 (об/об)), получая 5 г целевого соединения с 93% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, cdcl_3): δ 7.38 (с, 1H), 7.05 (с, 1H), 5.50 (с, 2H), 3.86 (с, 6H), 3.80 (с, 3H).

Стадия-6. Получение 2-амино-5-метокситерефталевой кислоты

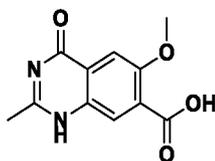


Диметил 2-амино-5-метокситерефталат (5 г, 20.93 ммоль), полученный на Стадии-5, растворяли в 115 мл тетрагидрофурана и медленно добавляли по каплям 115 мл 4%-ного раствора гидроксида калия. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 часов. После завершения реакции, реакционный раствор упаривали при пониженном давлении, так чтобы удалить органический слой и получить водный слой. Водный слой подкисляли 2н. Раствором соляной кислоты до pH 1 - 2, и в результате получали твердый продукт. Полученный твердый продукт фильтровали при пониженном давлении, и полученный после фильтрования твердый продукт промывали дистиллированной водой.

Полученный после фильтрования твердый продукт сушили в термошкафу при температуре 55°C, получая 4.3 г целевого соединения с 98% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, ДМСО-*d*₆): δ 7.30 (с, 1H), 7.01 (с, 1H), 3.70 (с, 3H).

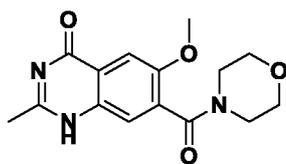
Стадия-7. Получение 6-метокси-2-метил-4-оксо-1,4-дигидрохиназолин-7-карбоновой кислоты



2-Бром-5-метокситерефталевую кислоту (4.3 г, 20.51 ммоль), полученную на Стадии-6, гидрохлорид ацетамида (3.86 г, 41.02 ммоль) и ацетат натрия (3.38 мг, 40.77 ммоль) растворяли в 86 мл метоксиэтанола и перемешивали при кипячении при 150°C в течение 15 часов. После завершения реакции, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, по каплям добавляли дистиллированную воду, и полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 0.5 часа, получая твердый продукт. Полученный твердый продукт фильтровали при пониженном давлении, и полученный после фильтрования твердый продукт промывали дистиллированной водой. Полученный после фильтрования твердый продукт сушили в термошкафу при температуре от 55°C, получая 3.3 г целевого соединения с 69% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, ДМСО-*d*₆): δ 13.19 (с, 1H), 12.26 (с, 1H), 7.70 (с, 1H), 7.57 (с, 1H), 3.90 (с, 3H), 2.34 (с, 3H).

Стадия-8. Получение 6-метокси-2-метил-7-(морфолин-4-карбонил)хиназолин-4(1H)-она

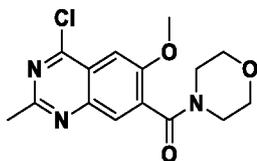


6-Метокси-2-метил-4-оксо-1,4-дигидрохиназолин-7-карбоновую кислоту (300 мг, 1.28 ммоль), полученную на Стадии 7, морфолин (0.18 мл, 1.92 ммоль), NATU (1.44 г, 3.84 ммоль) и DIPEA (1.2 мл, 6.40 ммоль) растворяли в 4.5 мл ДМФА, и полученный раствор перемешивали при кипячении при комнатной температуре в течение 2.5 часов. После завершения реакции, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, получая твердый продукт. Полученный твердый продукт фильтровали при пониженном давлении, и полученный после фильтрования твердый продукт промывали этилацетатом, получая 255 мг целевого соединения с 66% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, ДМСО-*d*₆): δ 12.24 (с, 1H), 7.55 (с, 1H), 7.41 (с, 1H), 3.90 (с, 3H),

3.68 (м, 4H), 3.52 (м, 2H), 3.11 (м, 2H), 2.51 (с, 3H).

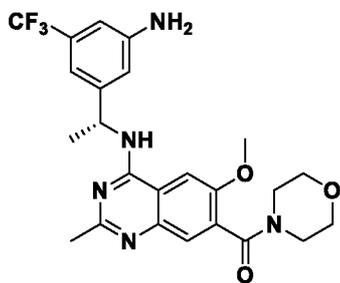
Стадия-9. Получение (4-хлор-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолин)метанона



6-Метокси-2-метил-7-(морфолин-4-карбонил)хиназолин-4(1H)-он (255 мг, 0.84 ммоль), полученный на Стадии-8, растворяли в 14 мл фосфорилхлорида, и полученный раствор кипятили при 110°C в течение 2 часов. После завершения реакции, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли по каплям водный раствор бикарбоната натрия для нейтрализации. Продукт реакции экстрагировали три раза, сушили безводным сульфатом натрия и затем упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом ЖХСД (дихлорметан:метанол = от 25:1 до 10:1 (об/об)), получая 221 мг целевого соединения с 82% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, ДМСО-*d*₆): δ 7.86 (с, 1H), 7.52 (с, 1H), 4.01 (с, 3H), 3.67 (м, 4H), 3.50 (м, 2H), 3.14 (м, 2H), 2.50 (с, 3H).

Стадия-10. Получение (*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанона



(4-Хлор-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолин)метанон (70 мг, 0.22 ммоль), полученный на Стадии-9, (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилин гидрохлорид (57 мг, 0.24 ммоль), синтезированный методом, описанным в WO2018115380, и DIPEA (0.15 мл, 0.88 ммоль) растворяли в 1 мл ДМФА, и смесь перемешивали при кипячении при 100°C в течение 13 часов. После завершения реакции, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем по каплям добавляли воду. Полученную смесь три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 23:1 (об/об)), получая 60 мг целевого соединения с 56% выходом.

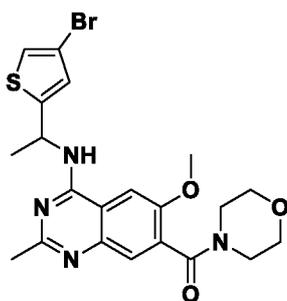
¹H-ЯМР (300 мгц, ДМСО-*d*₆): δ 8.29 (д, 1H), 7.85 (с, 1H), 7.40 (с, 1H), 6.90 (д, 2H),

6.71 (с, 1H), 5.62 (м, 1H), 5.57 (с, 2H), 3.94 (с, 3H), 3.50 (м, 4H), 3.37 (м, 2H), 3.11 (м, 2H), 2.50 (с, 3H), 1.58 (м, 3H).

MS (ESI+, m/z): 490.2 [M+H]⁺

Пример 2. (6-метокси-2-метил-4-((1-(4-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)амино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

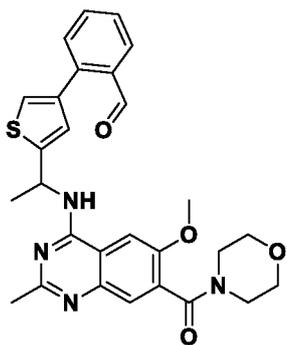
Стадия 1. Получение (4-((1-(4-бромтиофен-2-ил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанона



За исключением использования 1-(4-бромтиофен-2-ил)этан-1-амина (100 мг, 0.47 ммоль) вместо (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида и использования dmas вместо ДМФА в Примере 1 Стадия-10, применяли такую же методику как в Примере 1, получая 156 мг целевого соединения с 68% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, ДМСО-*d*₆): δ 8.40 (д, 1H), 7.77 (с, 1H), 7.51 (с, 1H), 7.43 (с, 1H), 7.10 (с, 1H), 5.90 (м, 1H), 3.91 (с, 3H), 3.65 (м, 4H), 3.48 (м, 2H), 3.11 (м, 2H), 2.49 (м, 3H), 1.72 (м, 3H).

Стадия 2. Получение 2-(5-(1-((6-метокси-2-метил-7-(морфолин-4-карбонил)хиназолин-4-ил)амино)этил)тиофен-3-ил)бензальдегида

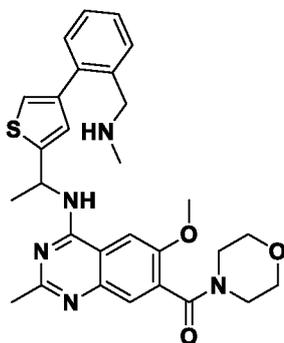


(4-((1-(4-Бромтиофен-2-ил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино) метанон (156 мг, 0.32 ммоль), полученный на Стадии-1, (2-формилфенил)бороновую кислоту (57 мг, 0.38 ммоль), Pd(*p*Ph₃)₄ (40 мг, 0.03 ммоль) и карбонат калия (177 мг, 1.28 ммоль) растворяли в 3 мл смеси диоксана и воды (5:1), и раствор перемешивали при 100°C в течение 5 часов. После завершения реакции, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали дихлорметаном. Добавляли по каплям воду в объединенные

органические слои, экстрагировали дихлорметаном три раза, и полученную смесь сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом ЖХСД (дихлорметан:метанол = от 100:1 до 10:1 (об/об)), получая 143 мг целевого соединения с 88% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, ДМСО- d_6): δ 10.08 (с, 1H), 8.40 (м, 1H), 7.90 (д, 1H), 7.87 (с, 1H), 7.73 (м, 1H), 7.70 (м, 3H), 7.51 (с, 1H), 7.32 (с, 1H), 6.00 (м, 1H), 4.09 (с, 3H), 3.65 (м, 4H), 3.50 (м, 2H), 3.11 (м, 2H), 2.49 (м, 3H), 1.79 (м, 3H).

Стадия 3. Получение (6-метокси-2-метил-4-((1-(4-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)амино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанона

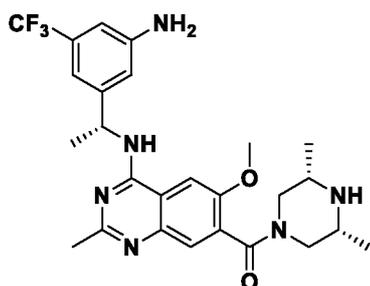


2-(5-(1-((6-Метокси-2-метил-7-(морфолин-4-карбонил)хиназолин-4-ил)амино)этил)тиофен-3-ил)бензальдегид (143 мг, 0.28 ммоль), полученный на Стадии-2, 2.0М раствор метиламина (0.3 мл, 0.55 ммоль), уксусную кислоту (0.03 мл, 0.55 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (117 мг, 0.55 ммоль) растворяли в 2 мл дихлорэтана, и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовывали, добавляя по каплям водный раствор бикарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом три раза, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом ЖХСД (дихлорметан:метанол = от 50:1 до 7:1 (об/об)), получая 80 мг целевого соединения с 56% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, ДМСО- d_6): δ 8.45 (м, 1H), 7.81 (с, 1H), 7.48 (м, 3H), 7.29 (м, 4H), 6.00 (м, 1H), 4.09 (м, 3H), 3.65 (м, 4H), 3.58 (м, 2H), 3.50 (м, 2H), 3.11 (м, 2H), 2.51 (м, 3H), 2.23 (с, 3H), 1.94 (м, 1H), 1.71 (м, 3H).

MS (ESI+, m/z): 532.2 [M+H] $^+$

Пример 3. (4-(((*R*)-1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)((3*R*, 5*S*)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метанон

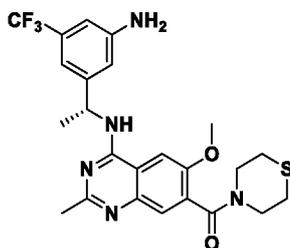


За исключением использования цис-2,6-диметилпиперазина (270 мг, 2.34 ммоль) вместо морфолина в Примере 1 Стадия-8, применяли такую же методику как в Примере 1, получая 14 мг целевого соединения с 34% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, ДМСО-*d*₆): δ 8.28 (д, 1H), 7.84 (м, 1H), 7.36 (д, 1H), 6.93 (м, 2H), 6.72 (с, 1H), 5.62 (м, 3H), 4.41 (м, 1H), 3.92 (с, 3H), 3.07 (м, 1H), 2.68 (м, 3H), 2.40 (д, 3H), 2.28 (м, 3H), 1.60 (м, 3H), 1.03 (д, 3H), 0.82 (м, 3H).

MS (ESI+, *m/z*): 517.3 [M+H]⁺

Пример 4. (*R*)-(4-(((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(тиоморфолино)метанон

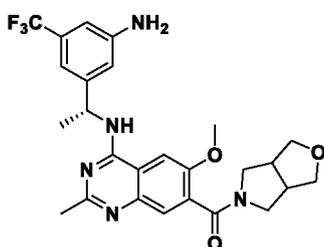


За исключением использования тиоморфолина (0.24 мл, 2.56 ммоль) вместо морфолина в Примере 1 Стадия-8, применяли такую же методику как в Примере 1, получая 60 мг целевого соединения с 56% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, ДМСО-*d*₆): δ 8.27 (д, 1H), 7.85 (д, 1H), 7.41 (с, 1H), 6.88 (м, 2H), 6.71 (с, 1H), 5.59 (м, 3H), 3.88 (м, 5H), 3.36 (м, 2H), 2.73 (м, 2H), 2.50 (м, 2H), 2.38 (с, 3H), 1.58 (м, 3H).

MS (ESI+, *m/z*): 506.2 [M+H]⁺

Пример 5. (4-(((*R*)-1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(тетрагидро-1*H*-фуоро[3,4-*c*]пиррол-5(3*H*)-ил)метанон

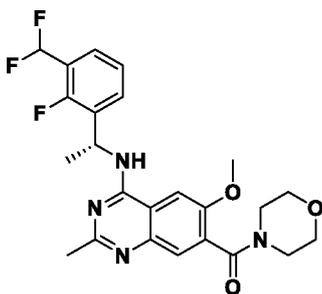


За исключением использования гексагидро-1*H*-фуоро[3,4-с]пиррола (159 мг, 1.41 ммоль) вместо морфолина в Примере 1 Стадия-8, применяли такую же методику как в Примере 1, получая 9.2 мг целевого соединения с 9% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, CD₃OD): δ 7.82 (с, 1H), 7.52 (с, 1H), 7.00 (м, 2H), 6.83 (с, 1H), 5.66 (м, 1H), 4.02 (с, 3H), 3.94 (м, 2H), 3.84 (м, 2H), 3.66 (м, 2H), 3.18 (м, 4H), 2.49 (с, 3H), 1.67 (д, *J* = 6.9 Гц, 3H).

MS (ESI+, *m/z*): 516.2 [M+H]⁺

Пример 6. (*R*)-(4-((1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

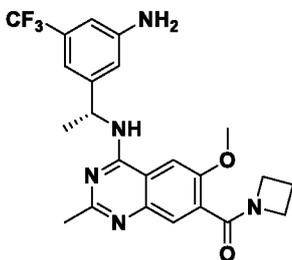


За исключением использования (*R*)-1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этан-1-амин гидрохлорида (25 мг, 0.11 ммоль) вместо (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида в Примере 1 Стадия-10, применяли такую же методику как в Примере 1, получая 8 мг целевого соединения с 17% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, ДМСО-*d*₆): δ 8.40 (м, 1H), 7.89 (с, 1H), 7.68 (м, 1H), 7.66 (м, 1H), 7.50 (с, 1H), 7.40-7.06 (м, 2H), 5.82 (м, 1H), 3.97 (с, 3H), 3.50 (м, 4H), 3.42 (м, 2H), 3.29 (м, 2H), 2.33 (с, 3H), 1.64 (м, 3H).

MS (ESI+, *m/z*): 475.2 [M+H]⁺

Пример 7. (*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(азетидин-1-ил)метанон



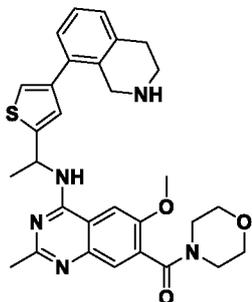
За исключением использования азетидина (0.1 мл, 1.40 ммоль) вместо морфолина в Примере 1 Стадия-8, применяли такую же методику как в Примере 1, получая 28 мг целевого соединения с 15% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, ДМСО-*d*₆): δ 8.28 (д, 1H), 7.83 (с, 1H), 7.43 (с, 1H), 6.90 (д, 2H), 6.71 (с, 1H), 5.64 (м, 3H), 4.06 (м, 2H), 3.95 (с, 3H), 3.88 (м, 2H), 2.42 (с, 3H), 2.28 (м, 2H),

1.59 (д, 3H).

MS (ESI+, m/z): 460.2 [M+H]⁺

Пример 8. (6-метокси-2-метил-4-((1-(4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)тиофен-2-ил)этил)амино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

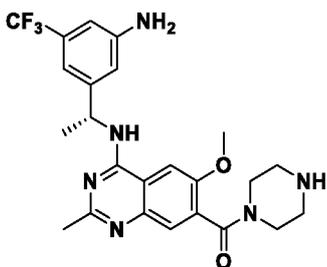


За исключением использования (2-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)бороновой кислоты (74 мг, 0.27 ммоль) вместо (2-формилфенил)бороновой кислоты в Примере 2 Стадия-2, применяли такую же методику как в Примере 2, получая 30 мг целевого соединения с 48% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, CD₃OD): δ 7.77 (с, 1H), 7.54 (с, 1H), 7.13 (м, 5H), 6.00 (м, 1H), 4.13 (с, 3H), 3.82 (м, 4H), 3.61 (м, 2H), 3.32 (м, 2H), 3.13 (м, 2H), 2.87 (м, 4H), 2.57 (с, 3H), 1.83 (м, 3H).

MS (ESI+, m/z): 544.2 [M+H]⁺

Пример 9. (R)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(пиперазин-1-ил)метанон

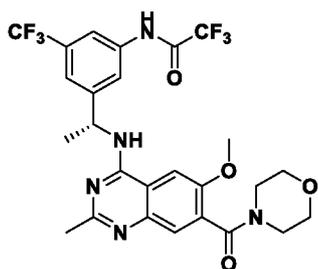


За исключением использования пиперазина (26 мг, 0.41 ммоль) вместо морфолина в Примере 1 Стадия-8, применяли такую же методику как в Примере 1, получая 5 мг целевого соединения с 9% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, CD₃OD): δ 8.09 (с, 1H), 7.61 (с, 1H), 6.98 (м, 2H), 6.84 (с, 2H), 5.79 (м, 1H), 4.06 (м, 5H), 3.54 (м, 2H), 3.34 (м, 2H), 3.20 (м, 2H), 2.65 (с, 3H), 1.74 (д, 3H).

MS (ESI+, m/z): 489.2 [M+H]⁺

Пример 10. (R)-2,2,2-трифтор-N-(3-(1-((6-метокси-2-метил-7-(морфолин-4-карбонил)хиназолин-4-ил)амино)этил)-5-(трифторметил)фенилацетамид

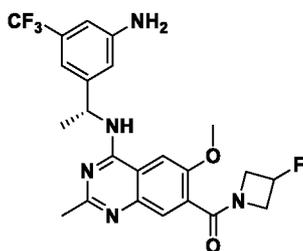


(R)-4-((1-(3-Амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил(морфолино)метанон (30 мг, 0.061 ммоль), полученный в Примере 1 Стадия-1, трифторуксусный ангидрид (14 мг, 0.067 ммоль) и DIPEA (10 мг, 0.078 ммоль) растворяли в 1 мл дихлорметана, и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. После завершения реакции, добавляли по каплям водный раствор хлорида аммония до нейтрализации реакционного раствора. Три раза проводили экстрагирование дихлорметаном, полученную смесь сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом ЖХСД (дихлорметан:метанол = от 50:1 до 10:1 (об/об)), получая 7 мг целевого соединения с 20% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, CD_3OD): δ 8.11-8.08 (д, 1H), 7.91-7.88 (д, 1H), 7.88 (с, 1H), 7.66 (с, 1H), 7.52 (с, 1H), 5.74 (м, 1H), 4.86 (с, 6H), 4.03 (с, 3H), 3.79 (м, 4H), 3.63 (м, 2H), 3.32 (м, 2H), 2.47 (с, 3H), 1.76 (д, 3H).

MS (ESI+, m/z): 586.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 11. (R)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил(3-фторазетидин-1-ил)метанон

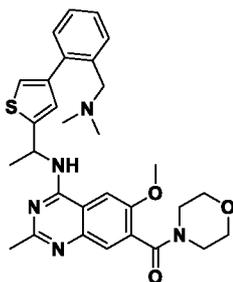


За исключением использования 3-фторазетидина (258 мг, 1.07 ммоль) вместо морфолина в Примере 1 Стадия-8, применяли такую же методику как в Примере 1, получая 30 мг целевого соединения с 9% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, CD_3OD): δ 8.03 (с, 1H), 7.64 (с, 1H), 7.00 (м, 2H), 6.85 (с, 1H), 5.78 (м, 1H), 5.34 (м, 1H), 4.51 (м, 1H), 4.28 (м, 3H), 4.08 (с, 3H), 2.63 (с, 3H), 1.74 (д, 3H)

MS (ESI+, m/z): 478.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 12. (4-((1-(4-(2-((диметиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)амино)-6-метокси-2-метоксихиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

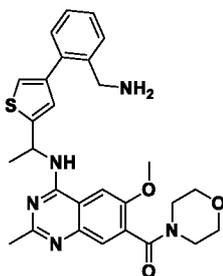


За исключением использования 2.0М раствора диметиламина (0.16 мл, 0.32 ммоль) вместо 2.0М раствора метиламина в Примере 2 Стадия-3, применяли такую же методику как в Примере 2, получая 307 мг целевого соединения с 8% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, CD_3OD): δ 7.77 (с, 1H), 7.49 (м, 2H), 7.39 (м, 3H), 7.26 (с, 1H), 7.17 (с, 1H), 6.09 (м, 1H), 3.97 (м, 5H), 3.77 (м, 4H), 3.62 (м, 2H), 3.26 (м, 2H), 2.55 (с, 3H), 2.38 (с, 6H), 1.84 (д, 3H)

MS (ESI+, m/z): 546.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 13. (4-((1-(4-(2-((аминометил)фенил)тиофен-2-ил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

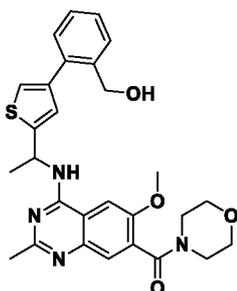


За исключением использования 2.0М раствора аммиака (0.22 мл, 0.45 ммоль) вместо 2.0М раствора метиламина в Примере 2 Стадия-3, применяли такую же методику как в Примере 2, получая 15 мг целевого соединения с 13% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, CD_3OD): δ 7.78 (с, 1H), 7.52 (м, 2H), 7.30 (м, 5H), 6.10 (м, 1H), 4.57 (с, 2H), 3.98 (с, 3H), 3.76 (м, 4H), 3.62 (м, 2H), 3.26 (м, 2H), 2.56 (с, 3H), 1.82 (д, 3H)

MS (ESI+, m/z): 518.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 14. (4-((1-(4-(2-((гидроксиметил)фенил)тиофен-2-ил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

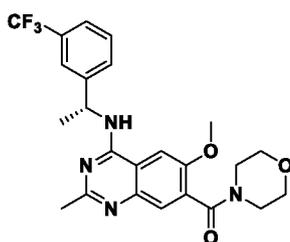


За исключением использования 2-(гидроксиметил)фенилбороновой кислоты (0.14 мл, 0.92 ммоль) вместо (2-формилфенил)бороновой кислоты в Примере 2 Стадия-2, применяли такую же методику как в Примере 2, получая 88 мг целевого соединения с 20% выходом.

$^1\text{H-NMR}$ (300 мгц, CD_3OD): δ 7.76 (с, 1H), 7.51 (м, 2H), 7.31 (м, 5H), 6.10 (м, 1H), 4.57 (с, 2H), 3.98 (с, 3H), 3.76 (м, 4H), 3.60 (м, 2H), 3.27 (м, 2H), 2.55 (с, 3H), 1.24 (д, 3H)

MS (ESI+, m/z): 519.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 15. (*R*)-(6-метокси-2-метил-4-((1-(3-(трифторметил)фенил)этил)амино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

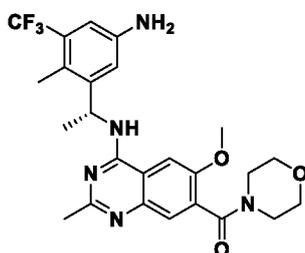


За исключением использования (*R*)-1-(3-(трифторметил)фенил)этан-1-амина гидрохлорида (33 мг, 0.16 ммоль) вместо (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида в Примере 1 Стадия-10, применяли такую же методику как в Примере 1, получая 20 мг целевого соединения с 27% выходом.

$^1\text{H-NMR}$ (300 мгц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.38 (д, 1H), 7.85 (с, 2H), 7.78 (д, 1H), 7.60 (д, 2H), 7.41 (с, 1H), 5.74 (м, 1H), 3.96 (с, 3H), 3.65 (м, 4H), 3.49 (м, 2H), 3.12 (м, 2H), 2.37 (с, 3H), 1.67 (м, 3H).

MS (ESI+, m/z): 475.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 16. (*R*)-(4-((1-(5-амино-2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон



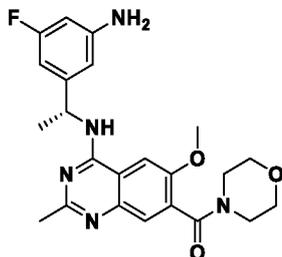
За исключением использования (*R*)-3-(1-аминоэтил)-4-метил-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида (83 мг, 0.31 ммоль) вместо (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида в Примере 1 Стадия-10, применяли такую же методику как в Примере 1, получая 15 мг целевого соединения с 13% выходом.

$^1\text{H-NMR}$ (300 мгц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.36 (д, 1H), 7.91 (с, 1H), 7.39 (с, 1H), 6.92 (д, 2H), 6.79 (с, 1H), 5.68 (м, 1H), 5.25 (с, 2H), 3.96 (с, 3H), 3.65 (м, 4H), 3.51 (м, 2H), 3.12 (м, 2H),

2.38 (д, 6H), 1.55 (м, 3H).

MS (ESI+, m/z): 504.2 [M+H]⁺

Пример 17. (R)-4-((1-(3-амино-5-(фторфенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

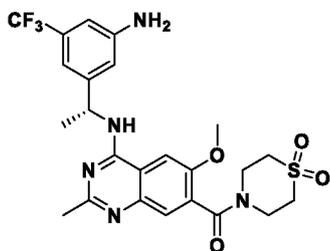


За исключением использования (R)-3-(1-аминоэтил)-5-фторанилина гидрохлорида (46 мг, 0.24 ммоль) вместо (R)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида в Примере 1 Стадия-10, применяли такую же методику как в Примере 1, получая 24 мг целевого соединения с 25% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, CD₃OD): δ 8.00 (с, 1H), 7.53 (с, 1H), 6.58 (с, 1H), 6.44 (м, 1H), 6.31 (м, 1H), 5.73 (м, 1H), 4.04 (с, 3H), 3.76 (м, 4H), 3.61 (м, 2H), 3.27 (м, 2H), 2.61 (с, 3H), 1.69 (д, 3H)

MS (ESI+, m/z): 440.2 [M+H]⁺

Пример 18. (R)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил(1,1-диоксотиморфолино)метанон

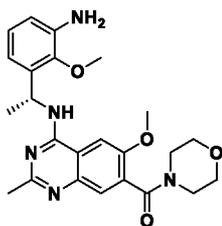


За исключением использования тиоморфолин 1,1-диоксида (30 мг, 0.21 ммоль) вместо морфолина в Примере 1 Стадия-8, применяли такую же методику как в Примере 1, получая 23 мг целевого соединения с 30% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, CD₃OD): δ 7.85 (с, 1H), 7.58 (с, 1H), 7.01 (м, 2H), 6.83 (с, 1H), 5.67 (м, 1H), 4.26 (м, 2H), 4.03 (с, 3H), 3.68 (м, 2H), 3.24 (м, 2H), 3.13 (м, 2H), 2.50 (с, 3H), 1.67 (д, J = 6.9 Гц, 3H).

MS (ESI+, m/z): 538.1 [M+H]⁺

Пример 19. (*R*)-(4-((1-(3-амино-2-метоксифенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

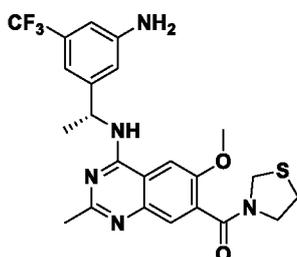


За исключением использования (*R*)-3-(1-аминоэтил)-2-метоксианилина гидрохлорида (49 мг, 0.31 ммоль) вместо (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида в Примере 1 Стадия-10, применяли такую же методику как в Примере 1, получая 30 мг целевого соединения с 31% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, ДМСО- d_6): δ 8.24 (м, 1H), 7.92 (с, 1H), 7.38 (с, 1H), 6.78 (м, 1H), 6.67 (м, 1H), 6.57 (м, 1H), 5.92 (м, 1H), 4.92 (м, 2H), 3.97 (с, 3H), 3.90 (д, 3H), 3.65 (м, 4H), 3.51 (м, 2H), 3.13 (м, 2H), 2.34 (с, 3H), 1.52 (м, 3H).

MS (ESI+, m/z): 452.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 20. (*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(тиазолидин-3-ил)метанон

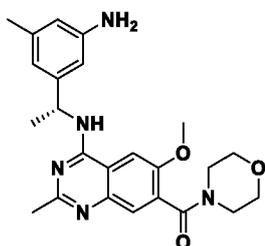


За исключением использования тиазолидина (0.06 мл, 0.70 ммоль) вместо морфолина в Примере 1 Стадия-8, применяли такую же методику как в Примере 1, получая 18 мг целевого соединения с 56% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, ДМСО- d_6): δ 8.31 (д, 1H), 7.88 (с, 1H), 7.44 (с, 1H), 6.90 (д, 2H), 6.72 (с, 1H), 5.63 (м, 3H), 4.64 (с, 1H), 4.22 (с, 1H), 3.95 (с, 3H), 3.86 (м, 1H), 3.45 (м, 1H), 3.12 (м, 1H), 2.99 (м, 1H), 2.39 (с, 3H), 1.60 (д, 3H).

MS (ESI+, m/z): 492.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 21. (*R*)-(4-((1-(3-амино-5-метилфенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

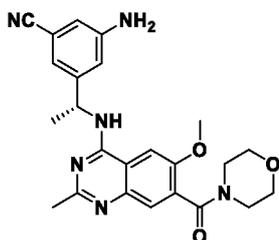


За исключением использования (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-метиланилина гидрохлорида (45 мг, 0.31 ммоль) вместо (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида в Примере 1 Стадия-10, применяли такую же методику как в Примере 1, получая 15 мг целевого соединения с 16% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, ДМСО-*d*₆): δ 8.20 (м, 1H), 7.87 (с, 1H), 7.39 (с, 1H), 6.63 (м, 2H), 6.48 (м, 1H), 5.60 (м, 1H), 4.92 (м, 2H), 3.94 (д, 3H), 3.65 (с, 4H), 3.54 (м, 2H), 3.12 (м, 2H), 2.40 (д, 3H), 2.20 (д, 3H), 1.55 (м, 3H).

MS (ESI+, m/z): 436.2 [M+H]⁺

Пример 22. (*R*)-3-амино-5-(1-((6-метокси-2-метил-7-(морфолин-4-карбонил)хиназолин-4-ил)амино)этил)бензонитрил

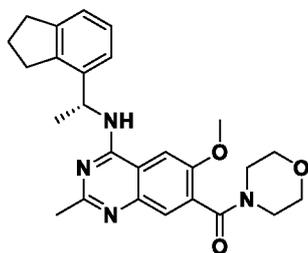


За исключением использования (*R*)-3-амино-5-(1-аминоэтил)бензонитрила гидрохлорида (65 мг, 0.33 ммоль) вместо (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида в Примере 1 Стадия-10, применяли такую же методику как в Примере 1, получая 6 мг целевого соединения с 6% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, CD₃OD): δ 7.80 (с, 1H), 7.49 (с, 1H), 7.02 (м, 2H), 6.80 (с, 1H), 5.58 (м, 1H), 4.01 (с, 3H), 3.76 (м, 4H), 3.61 (м, 2H), 3.27 (м, 2H), 2.47 (с, 3H), 1.64 (д, 3H)

MS (ESI+, m/z): 447.2 [M+H]⁺

Пример 23. (*R*)-(4-((1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон



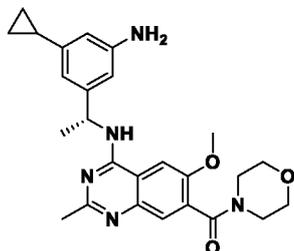
За исключением использования (*R*)-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)этан-1-амин (45 мг, 0.27 ммоль) вместо (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида в Примере 1 Стадия-10, применяли такую же методику как в Примере 1, получая 35 мг целевого соединения с 31% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, ДМСО-*d*₆): δ 8.29 (м, 1H), 7.86 (с, 1H), 7.37 (с, 1H), 7.27 (м, 1H), 7.09 (с, 1H), 5.63 (м, 1H), 3.95 (с, 3H), 3.64 (м, 4H), 3.48 (м, 2H), 3.32 (м, 2H), 2.95 (м, 2H),

2.36 (с, 3H), 2.09 (м, 2H), 1.58 (м, 3H)

MS (ESI+, m/z): 447.2 [M+H]⁺

Пример 24. (R)-4-((1-(3-амино-5-циклопропилфенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

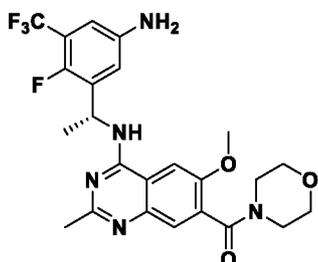


За исключением использования (R)-3-(1-аминоэтил)-5-циклопропиланилина гидрохлорида (57 мг, 0.27 ммоль) вместо (R)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида в Примере 1 Стадия-10, применяли такую же методику как в Примере 1, получая 23 мг целевого соединения с 20% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, ДМСО-*d*₆): δ 8.18 (д, 1H), 7.86 (с, 1H), 7.38 (с, 1H), 6.41 (с, 2H), 6.10 (с, 1H), 5.55 (м, 1H), 4.89 (с, 2H), 3.95 (с, 3H), 3.65 (м, 4H), 3.50 (м, 2H), 3.38 (м, 2H), 3.11 (с, 2H), 2.39 (с, 3H), 1.83 (м, 1H), 1.53 (м, 3H), 0.83 (м, 2H), 0.55 (м, 2H)

MS (ESI+, m/z): 462.2 [M+H]⁺

Пример 25. (R)-4-((1-(5-амино-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

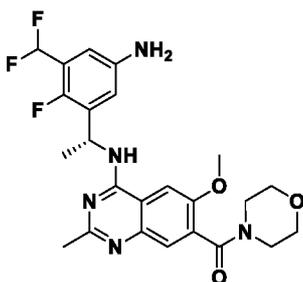


За исключением использования (R)-3-(1-аминоэтил)-4-фтор-5-трифторметиланилина гидрохлорида (62 мг, 0.24 ммоль) вместо (R)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида в Примере 1 Стадия-10, применяли такую же методику как в Примере 1, получая 40 мг целевого соединения с 36% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, CD₃OD): δ 7.84 (м, 1H), 7.47 (с, 1H), 6.92 (м, 1H), 6.77 (м, 1H), 5.72 (м, 1H), 4.00 (с, 3H), 3.78 (м, 4H), 3.57 (м, 2H), 3.22 (м, 2H), 2.39 (м, 3H), 1.64 (д, *J* = 7.4 Гц, 3H).

MS (ESI+, m/z): 508.1 [M+H]⁺

Пример 26. (*R*)-(4-(((1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

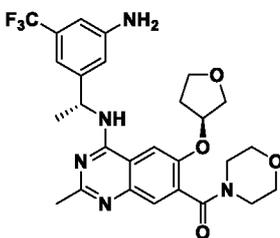


За исключением использования (*R*)-3-(1-аминоэтил)-2-метоксианилина гидрохлорида (58 мг, 0.31 ммоль) вместо (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида в Примере 1 Стадия-10, применяли такую же методику как в Примере 1, получая 33 мг целевого соединения с 31% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, ДМСО-*d*₆): δ 8.30 (м, 1H), 7.92 (с, 1H), 7.41 (с, 1H), 7.09 (м, 1H), 6.79 (д, 1H), 6.63 (м, 1H), 5.78 (м, 1H), 5.20 (с, 2H), 3.97 (с, 3H), 3.66 (с, 4H), 3.54 (м, 2H), 3.13 (м, 2H), 2.35 (с, 3H), 1.60 (м, 3H).

MS (ESI+, *m/z*): 490.2 [M+H]⁺

Пример 27. (4-(((*R*)-1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(((*S*)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

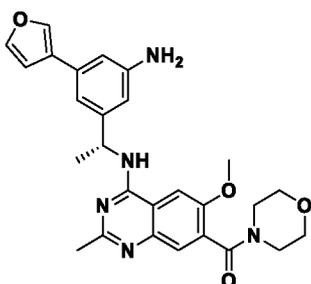


За исключением использования тетрагидрофуран-3-ил 4-метилбензолсульфоната (1.11 г, 4.6 ммоль) вместо метилиодида в Примере 1 Стадия-4, применяли такую же методику как в Примере 1, получая 25 мг целевого соединения с 18% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, CD₃OD): δ 7.79 (м, 1H), 7.58 (с, 1H), 7.52 (с, 1H), 7.01 (м, 1H), 6.83 (с, 1H), 5.67 (м, 1H), 5.25 (м, 1H), 3.94 (м, 4H), 3.81 (м, 4H), 3.62 (м, 2H), 3.34 (м, 2H), 2.49 (с, 3H), 2.38 (м, 2H), 1.68 (д, *J* = 5.4 Гц, 3H).

MS (ESI+, *m/z*): 546.2 [M+H]⁺

Пример 28. (*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(фуран-3-ил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

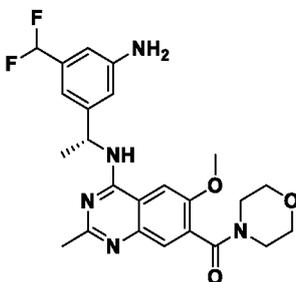


За исключением использования (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(фуран-3-ил)анилина гидрохлорида (62 мг, 0.26 ммоль) вместо (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида в Примере 1 Стадия-10, применяли такую же методику как в Примере 1, получая 10 мг целевого соединения с 9% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, CD_3OD): δ 8.04 (с, 1H), 7.80 (с, 1H), 7.51 (м, 2H), 6.97 (с, 1H), 6.83 (с, 1H), 6.74 (м, 2H), 5.80 (м, 1H), 4.04 (с, 3H), 3.78 (м, 4H), 3.61 (м, 2H), 3.27 (м, 2H), 2.64 (с, 3H), 1.75 (д, 3H)

MS (ESI+, m/z): 488.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 29. (*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(дифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

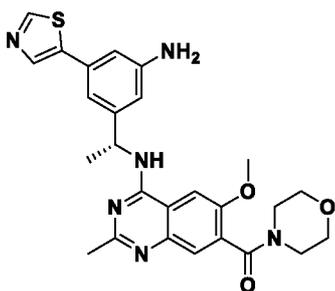


За исключением использования (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(дифторметил)анилина гидрохлорида (58 мг, 0.26 ммоль) вместо (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида в Примере 1 Стадия-10, применяли такую же методику как в Примере 1, получая 10 мг целевого соединения с 10% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, CD_3OD): δ 7.82 (с, 1H), 7.49 (с, 1H), 6.91 (с, 2H), 6.58 (с, 1H), 6.39 (м, 1H), 5.68 (м, 1H), 4.00 (с, 3H), 3.76 (м, 4H), 3.60 (м, 2H), 3.27 (м, 2H), 2.49 (с, 3H), 1.67 (д, 3H).

MS (ESI+, m/z): 472.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 30. (*R*)-4-((1-(3-амино-5-(тиазол-5-ил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

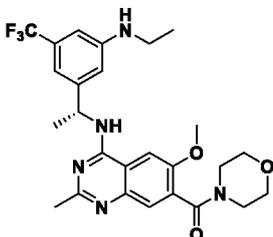


За исключением использования (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(тиазол-5-ил)анилина гидрохлорида (67 мг, 0.26 ммоль) вместо (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида в Примере 1 Стадия-10, применяли такую же методику как в Примере 1, получая 4 мг целевого соединения с 4% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, CD₃OD): δ 8.89 (с, 1H), 8.06 (д, 1H), 7.81 (с, 1H), 7.49 (с, 1H), 7.06 (с, 1H), 6.87 (с, 1H), 6.84 (м, 1H), 5.65 (м, 1H), 4.00 (с, 3H), 3.78 (м, 4H), 3.61 (м, 2H), 3.27 (м, 2H), 2.48 (с, 3H), 1.69 (д, 3H)

MS (ESI+, m/z): 505.2 [M+H]⁺

Пример 31. (*R*)-4-((1-(3-(этиламино)-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

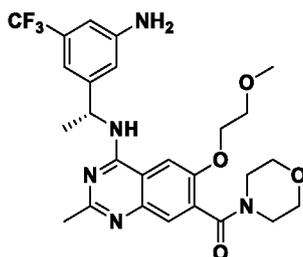


(*R*)-4-((1-(3-Амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон (50 мг, 0.10 ммоль), полученный в Примере 1 Стадия-10, растворяли в 1 мл дихлорметана, добавляли в реакционный раствор ацетальдегид (5.4 мг, 0.12 ммоль) и 1.0М раствор тетрахлорида титана в дихлорметане (0.01 мл, 0.01 ммоль), затем добавляли цианоборгидрид натрия (26 мг, 0.41 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции, продукт реакции три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и затем упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1 (об/об)), получая 16 мг целевого соединения с 31% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, CD₃OD): δ 7.82 (д, 1H), 7.51 (с, 1H), 6.98 (д, 2H), 6.71 (с, 1H), 5.68 (м, 1H), 4.02 (с, 3H), 3.77 (м, 4H), 3.63 (м, 2H), 3.35 (м, 2H), 3.28 (м, 2H), 2.49 (с, 3H), 1.68 (д, *J* = 6.9 Гц, 3H), 1.25 (м, 3H).

MS (ESI+, m/z): 518.2 [M+H]⁺

Пример 32. метил (*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-(2-метоксиэтоксид)-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

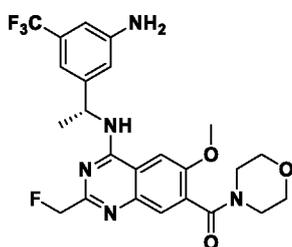


За исключением использования 2-метоксиэтил 4-метилбензолсульфоната (3.2 г, 14.11 ммоль) вместо метилиодида в Примере 1 Стадия-4, применяли такую же методику как в Примере 1, получая 7 мг целевого соединения с 6% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, ДМСО-*d*₆): δ 8.31 (м, 1H), 7.86 (с, 1H), 7.41 (с, 1H), 6.89 (м, 2H), 6.71 (с, 1H), 5.57 (м, 3H), 4.28 (м, 2H), 3.94-3.50 (м, 8H), 3.37 (м, 3H), 3.16 (м, 2H), 2.39 (с, 3H), 1.59 (м, 3H).

MS (ESI+, m/z): 534.2 [M+H]⁺

Пример 33. (*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-(фторметил)-6-метоксихиназолин-7-ил)(морфолино)метанон



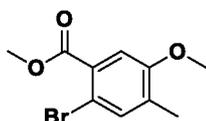
За исключением использования фторацетонитрила (7.1 мл, 125 ммоль) вместо ацетонитрила в Примере 1 Стадия-7, применяли такую же методику как в Примере 1, получая 32 мг целевого соединения с 34% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, CD₃OD): δ 7.92 (с, 1H), 7.68 (с, 1H), 7.00 (м, 2H), 6.83 (с, 1H), 5.68 (м, 1H), 5.51 (м, 1H), 5.39 (м, 1H), 4.01 (с, 3H), 3.79 (м, 4H), 3.63 (м, 2H), 3.23 (м, 2H), 1.69 (д, *J* = 7.2 Гц, 3H).

MS (ESI+, m/z): 508.2 [M+H]⁺

Пример 34. (*R*)-*N*-(1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)-6-метокси-2-метил-7-(морфолинометил)хиназолин-4-амин

Стадия-1. Получение метил 2-бром-5-метокси-метилбензоата

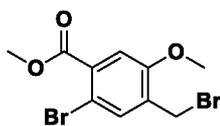


Метил 3-метокси-4-метилбензоат (5 г, 27.74 ммоль) смешивали с 40 мл уксусной

кислоты и 40 мл воды, и добавляли по каплям бром (1.5 мл, 30.52 ммоль). После завершения прикапывания смесь перемешивали и кипятили при 60°C в течение 1 часа. После завершения реакции, реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли по каплям водный раствор бикарбоната натрия. Водный раствор экстрагировали три раза смесью гексан/эфир (8:3), органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали при пониженном давлении, и отфильтрованный раствор упаривали при пониженном давлении, получая 6.92 г целевого соединения с 96% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, cdcl₃): δ 7.39 (с, 1H), 7.26 (с, 1H), 3.92 (с, 3H), 3.84 (с, 3H), 2.21 (с, 3H).

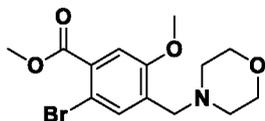
Стадия-2. Получение метил 2-бром-4-(бромметил)-5-метоксибензоата



Метил 2-бром-5-метокси-метилбензоат (6.92 г, 26.70 ммоль), полученный на Стадии-1, *N*-бромсукцинимид (4.28 г, 24.60 ммоль) и азобисизобутиронитрил (853 мг, 5.19 ммоль) растворяли в 130 мл хлороформа, и полученный раствор перемешивали при кипячении при 70°C в течение 2 часов. После завершения реакции, реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли по каплям водный раствор бикарбоната натрия. После экстракции этилацетатом три раза, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Высушенный органический слой фильтровали при пониженном давлении и упаривали органический слой при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом ЖХСД (этилацетат:гексан = от 1:5 (об/об) до 1:1 (об/об)), получая 5.98 г целевого соединения с 66% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, cdcl₃): δ 7.59 (с, 1H), 7.30 (с, 1H), 4.45 (с, 2H), 3.93 (с, 3H), 3.91 (с, 3H).

Стадия-3. Получение метил 2-бром-4-(бромметил)-5-метокси-4-(морфолинометил)бензоата

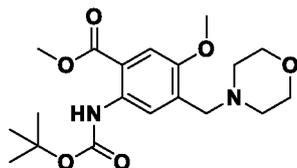


Метил 2-бром-4-(бромметил)-5-метоксибензоат (1.2 г, 3.55 ммоль), полученный на Стадии-2, морфолин (0.34 мл, 3.90 ммоль) и карбонат калия (981 мг, 7.10 ммоль) растворяли в 20 мл ацетонитрила, и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. После завершения реакции, реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли по каплям водный раствор бикарбоната натрия. После экстракции этилацетатом три раза, полученный органический

слой сушили над безводным сульфатом натрия. Высушенный органический слой фильтровали при пониженном давлении и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом ЖХСД (этилацетат:гексан = от 1:5 (об/об) до 1:1 (об/об)), получая 1.0 г целевого соединения с 82% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, cdcl_3): δ 7.68 (с, 1H), 7.28 (с, 1H), 3.93 (с, 3H), 3.84 (с, 3H), 3.73 (м, 4H), 3.51 (м, 2H), 2.49 (м, 4H).

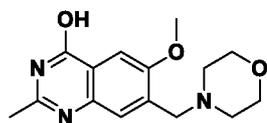
Стадия-4. Получение метил 2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-метокси-4-(морфолинометил)бензоата



Метил 2-бром-5-метокси-4-(морфолинометил)бензоат (1.0 г, 2.90 ммоль), полученный на Стадии-3, *трет*-бутил карбамат (566 мг, 3.19 ммоль), xantphos (336 мг, 0.58 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{dba}$ (266 мг, 0.29 ммоль) и карбонат цезия (2.83 г, 8.71 ммоль) растворяли в 25 мл 1,4-диоксана, и полученный раствор перемешивали при 110°C в течение 2 часов. После завершения реакции, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Отфильтрованный органический слой упаривали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали методом ЖХСД (этилацетат:гексан = от 1:5 (об/об) до 1:1 (об/об)), получая целевой продукт.

^1H -ЯМР (300 мгц, cdcl_3): δ 8.39 (с, 1H), 7.41 (с, 1H), 3.91 (с, 3H), 3.81 (с, 3H), 3.73 (м, 4H), 3.56 (с, 2H), 2.51 (м, 4H), 1.52 (с, 9H).

Стадия-8. Получение 6-метокси-2-метил-7-(морфолинометил)хиназолин-4-ола

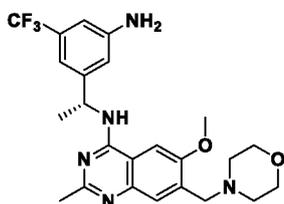


Метил 2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-метокси-4-(морфолинометил)бензоат (950 мг, 2.49 ммоль), полученный на Стадии-4, растворяли в 10 мл ацетонитрила и добавляли по каплям 10 мл 4н. Раствора хлороводорода в диоксане. Реакционный раствор перемешивали при кипячении при 80°C в течение 2 часов. После завершения реакции, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли по каплям водный раствор бикарбоната натрия для нейтрализации. Продукт реакции экстрагировали три раза дихлорметаном, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток кристаллизовали добавлением этилацетата и фильтровали при пониженном давлении. Полученный при фильтровании твердый продукт сушили,

получая 680 мг целевого соединения с 94% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, CD_3OD): δ 7.70 (с, 1H), 7.59 (с, 1H), 3.95 (с, 3H), 3.73 (м, 4H), 3.67 (с, 2H), 2.55 (м, 4H), 2.43 (с, 3H).

Получение (*R*)-*N*-(1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)-6-метокси-2-метил-7-(морфолинометил)хиназолин-4-амина

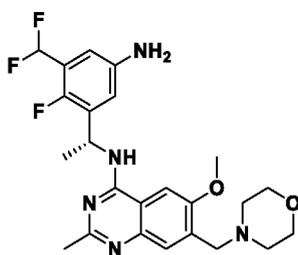


6-Метокси-2-метил-7-(морфолино метил)хиназолин-4-ол (100 мг, 0.34 ммоль), полученный на Стадии-8, (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилин гидрохлорид (125 мг, 0.51 ммоль), рубор (269 мг, 0.51 ммоль) и DBU (0.13 мл 0.86 ммоль) растворяли в 3 мл ацетонитрила и перемешивали при 80°C в течение 5 часов. После завершения реакции, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем по каплям добавляли воду. Полученную смесь три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 23:1 (об/об)), получая 14 мг целевого соединения с 8% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.11 (д, 1H), 7.71 (с, 1H), 7.57 (с, 1H), 6.85 (м, 2H), 6.69 (с, 1H), 5.57 (м, 3H), 3.92 (с, 3H), 3.61 (м, 4H), 3.57(с, 2H), 2.44 (м, 4H), 2.36 (с, 3H), 1.56 (д, 3H)

MS (ESI+, m/z): 476.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 35. (*R*)-*N*-(1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)-6-метокси-2-метил-7-(морфолинометил)хиназолин-4-амин



За исключением использования (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(дифторметил)-4-фторанилина гидрохлорида (125 мг, 0.51 ммоль) вместо (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида в Примере 39 Стадия-6, применяли такую же методику как в Примере 39, получая 9 мг целевого соединения с 5% выходом.

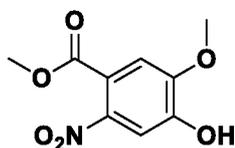
^1H -ЯМР (300 мгц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.11 (д, 1H), 7.76 (с, 1H), 7.55 (с, 1H), 7.06 (т, 1H), 6.74 (м, 1H), 6.58 (м, 1H), 5.72 (м, 3H), 5.16 (с, 2H), 3.94 (с, 3H), 3.60 (м, 4H), 3.56 (с, 2H),

2.42 (м, 4H), 2.31 (с, 3H), 1.55 (д, 3H).

MS (ESI+, m/z): 476.2 [M+H]⁺

Пример 36. (R)-N-(1-(3-амино-5-(трифторметилфенил)этил)-6-метокси-2-метил-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)хиназолин-4-амин

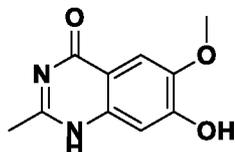
Стадия-1. Получение метил 4-гидрокси-5-метокси-2-нитробензоата



Метил 4-(бензилокси)-5-метокси-2-нитробензоат (11.7 г, 36.9 ммоль) растворяли в 250 мл метанола и добавляли Pd/C (1.2 г, 10 вес.%). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в атмосфере водорода при нормальном давлении 20 часов. После завершения реакции, реакционный раствор фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Органический слой упаривали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали методом ЖХСД (этилацетат:гексан = от 1:5 (об/об) до 1:1 (об/об)), получая 7 г целевого соединения с 96% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, CD₃OD): δ 7.29 (с, 1H), 6.24 (с, 1H), 6.84 (м, 1H), 4.87 (ушир.с, 2H), 3.91 (с, 3H), 3.81 (с, 3H).

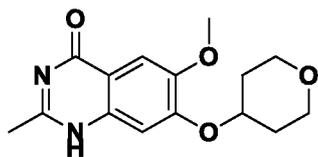
Стадия-2. Получение 7-гидрокси-6-метокси-2-метилхиназолин-4(1H)-она



Метил 4-гидрокси-5-метокси-2-нитробензоат (7.0 г, 35.5 ммоль), полученный на Стадии-1, и 4н. Раствор хлороводорода в диоксане (71 мл, 284 ммоль) растворяли в 20 мл ацетонитрила, и раствор перемешивали при кипячении при 70°C в течение 15 часов. После завершения реакции, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 30 мл дихлорметана. Смесь перемешивали в течение 0.5 часа, получая твердый продукт. Полученный твердый продукт отфильтровывали при пониженном давлении и сушили в термошкафу при температуре 55°C, получая 9 г целевого соединения с 82% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, ДМСО-*d*₆): δ 11.2 (с, 1H), 9.38 (с, 1H), 8.24 (с, 1H), 7.49 (с, 1H), 6.86 (с, 1H), 3.85 (с, 3H), 3.79 (с, 3H).

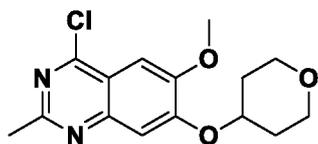
Стадия-3. Получение 6-метокси-2-метил-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)хиназолин-4(1H)-она



7-Гидрокси-6-метокси-2-метилхиназолин-4(1H)-он (1.8 г, 8.7 ммоль), полученный на Стадии-2, растворяли в 20 мл ДМФА и добавляли тетрагидро-2H-пиран-4-ил метансульфонат (1.7 г, 9.5 ммоль) и карбонат цезия (3.4 г, 10.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 часов. После завершения реакции добавляли в реакционный раствор воду, и продукт реакции три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. 10 мл ацетона добавляли и перемешивали, выпавшие в осадок кристаллы отфильтровывали, получая 250 мг целевого соединения с 10% выходом.

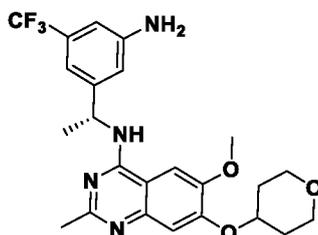
¹H-ЯМР (300 мгц, CD₃OD): δ 7.84 (с, 1H), 7.58 (с, 1H), 4.77 (м, 1H), 4.13 (м, 2H), 3.96 (с, 3H), 3.64 (м, 2H), 2.44 (с, 3H), 2.22 (м, 2H), 2.09 (м, 2H).

Стадия-4. Получение 4-хлор-6-метокси-2-метил-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси) хиназолина



6-Метокси-2-метил-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)хиназолин-4(1H)-он (250 мг, 0.86 ммоль), полученный на Стадии-3, растворяли в 14 мл фосфорилхлорида, и полученный раствор кипятили при 110°C в течение 2 часов. После завершения реакции, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовывали, добавляя по каплям водный раствор бикарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом три раза, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия-5. Получение (R)-N-(1-(3-амино-5-(трифторметилфенил)этил)-6-метокси-2-метил-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)хиназолин-4-амин

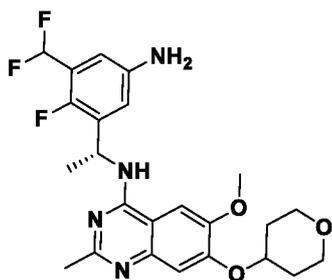


4-Хлор-6-метокси-2-метил-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)хиназолин (100 мг, 0.33 ммоль), полученный на Стадии-4, растворяли в 1 мл ДМФА и добавляли (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилин гидрохлорид (92 мг, 0.36 ммоль) и DIPEA (0.17 мл, 0.97 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 13 часов. После завершения реакции, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем по каплям добавляли воду. Полученную смесь три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 23:1 (об/об)), получая 21 мг целевого соединения с 13% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, CD₃OD): δ 7.67 (с, 1H), 7.06 (с, 1H), 6.99 (м, 2H), 6.82 (с, 1H), 5.64 (м, 1H), 4.74 (м, 1H), 4.12 (м, 5H), 3.66 (м, 2H), 2.46 (с, 3H), 2.16 (м, 2H), 1.86 (м, 2H), 1.67 (д, 3H).

MS (ESI+, m/z): 477.2 [M+H]⁺

Пример 37. (*R*)-*N*-(1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)-6-метокси-2-метил-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)хиназолин-4-амин

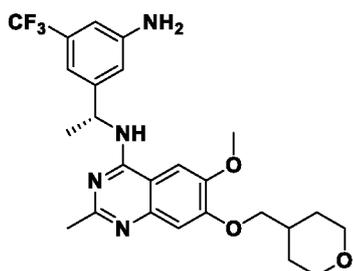


За исключением использования (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(дифторметил)-4-фторанилина гидрохлорида (69 мг, 0.28 ммоль) вместо (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида в Примере 44 Стадия-5, применяли такую же методику как в Примере 44, получая 5.7 мг целевого соединения с 4.6% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, CD₃OD): δ 7.73 (с, 1H), 7.09 (с, 1H), 6.79 (м, 3H), 5.81 (м, 1H), 4.59 (м, 1H), 3.99 (м, 5H), 3.66 (м, 2H), 2.42 (с, 3H), 2.17 (м, 2H), 1.73 (м, 2H), 1.62 (д, 3H).

MS (ESI+, m/z): 477.2 [M+H]⁺

Пример 38. (*R*)-*N*-(1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)-6-метокси-2-метил-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)хиназолин-4-амин

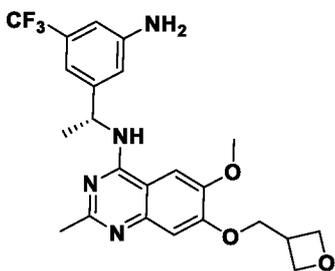


За исключением использования (тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил 4-метилбензолсульфонат (752 мг, 2.78 ммоль) вместо тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил метансульфонат в Примере 44 Стадия-3, применяли такую же методику как в Примере 44, получая 15 мг целевого соединения с 3.5% выходом.

$^1\text{H-NMR}$ (300 мгц, CD_3OD): δ 7.46 (с, 1H), 7.00 (с, 3H), 6.83 (с, 1H), 5.67 (кв, 1H), 4.08–4.10 (м, 7H), 3.73(м, 2H), 3.50 (т, 2H), 2.54 (с, 3H), 1.89 (м, 2H), 1.68 (д, 3H), 1.57(м, 2H).

MS (ESI+, m/z): 491.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 39. (*R*)-*N*-(1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)-6-метокси-2-метил-7-(оксетан-3-илметокси)хиназолин-4-амин



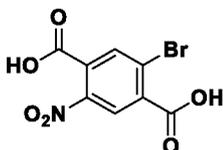
За исключением использования оксетан-3-илметил 4-метилбензолсульфоната (530 мг, 2.17 ммоль) вместо тетрагидро-2*H*-пиран-4-илметансульфоната в Примере 44 Стадия-3, применяли такую же методику как в Примере 44, получая 20 мг целевого соединения с 15% выходом.

$^1\text{H-NMR}$ (300 мгц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.00 (д, 1H), 7.71 (с, 1H), 7.10 (с, 1H), 6.89 (д, 2H), 6.70 (с, 1H), 5.59 (м, 3H), 4.76 (м, 2H), 4.47 (м, 2H), 4.34 (м, 2H), 3.90 (с, 3H), 3.50 (м, 1H), 2.36 (с, 3H), 1.57 (д, 3H).

MS (ESI+, m/z): 463.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 40. (*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

Стадия-1. Получение 2-бром-5-нитротерефталевой кислоты

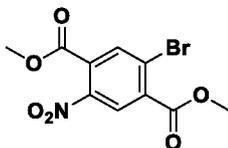


2-Бромтерефталевую кислоту (75 г, 306.12 ммоль) растворяли в 490 мл серной кислоты и медленно добавляли по каплям 98 мл азотной кислоты при 0°C. После завершения прикапывания, смесь перемешивали и кипятили при комнатной температуре 17 часов. После завершения реакции, реакционный раствор медленно добавляли по каплям в ледяную воду, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После перемешивания отфильтровывали твердый осадок при пониженном

давлении и промывали дистиллированной водой, получая 61 г целевого соединения с 69% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, ДМСО- d_6): δ 8.34 (с, 1H), 8.17 (с, 1H).

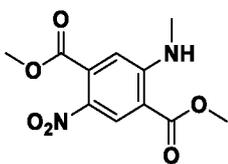
Стадия-2. Получение диметил 2-бром-5-нитротерефталата



2-Бром-5-нитротерефталевую кислоту (61 г, 210.32 ммоль), полученную на Стадии-1, растворяли в 2.2 л метанола и медленно добавляли по каплям 240 мл серной кислоты при 0°C. После завершения прикапывания, смесь перемешивали и кипятили при 90°C в течение 17 часов. После завершения реакции, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении, по каплям добавляли дистиллированную воду (600 мл) при 0°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0.5 часов. После окончания перемешивания смесь фильтровали при пониженном давлении, получая 61 г целевого соединения с 91% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, ДМСО- d_6): δ 8.47 (с, 1H), 8.28 (с, 1H), 3.93-3.89 (м, 6H).

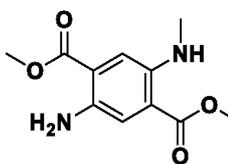
Стадия-3. Получение диметил 2-(метиламино)-5-нитротерефталата



Диметил 2-бром-5-нитротерефталат (60 г, 188.63 ммоль), полученный на Стадии-2, метиламин гидрохлорид (63.6 г, 941.94 ммоль) и DIPEA (492 г, 2829.48 ммоль) растворяли в 900 мл ДМФА, и реакционную смесь перемешивали при кипячении при 100°C в течение 1 часа. После завершения реакции, раствор охлаждали до 0°C, добавляли по каплям 1.8 л дистиллированной воды, и раствор перемешивали при комнатной температуре 0.5 часа. После окончания перемешивания полученную смесь фильтровали при пониженном давлении, получая 48.6 г целевого соединения с 96% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, ДМСО- d_6): δ 8.59 (с, 2H), 6.95 (с, 1H), 3.88 (с, 3H), 3.86 (с, 3H), 3.01-2.99 (д, 3H).

Стадия-4. Получение диметил 2-амино-5-(метиламино)терефталата



Диметил 2-(метиламино)-5-нитротерефталат (45.5 г, 169.63 ммоль), полученный на

Стадии-3, и цинковую пыль (39.4 г, 593.71 ммоль) растворяли в 460 мл смеси диоксана и дистиллированной воды (4:1), и полученную смесь перемешивали при кипячении при комнатной температуре в течение 0.5 часа. После окончания перемешивания реакционный раствор охлаждали до 0°C и медленно добавляли по каплям хлорид аммония (45.4 г, 848.76 ммоль). После завершения прикапывания смесь перемешивали и кипятили при комнатной температуре 2 часа. После завершения реакции, реакционный раствор фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Дистиллированную воду добавляли по каплям в органический слой (соотношение по объему 1:1) и три раза экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Высушенный органический слой фильтровали при пониженном давлении и упаривали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (этилацетат:гексан = от 1:8(об/об) до 1:4(об/об)), получая 31 г целевого соединения с 77% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, ДМСО-*d*₆): δ 7.39 (с, 1H), 7.02 (с, 1H), 6.55 (м, 1H), 5.88 (с, 2H), 3.83-3.81 (м, 6H), 2.78-2.76 (д, 3H).

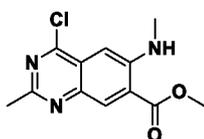
Стадия-5. Получение метил 4-гидрокси-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-карбоксилата



Диметил 2-амино-5-(метиламино)терефталат (31 г, 130.12 ммоль), полученный на Стадии-4, и ацетонитрил (68 мл, 1301.20 ммоль) растворяли в 260 мл 4н. Раствора соляной кислоты, и смесь перемешивали в герметично закрытой ампуле при кипячении при температуре 90°C в течение 3 часов. После завершения реакции, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, и осадок промывали гексаном. Полученный после фильтрования твердый продукт нейтрализовывали водным раствором бикарбоната натрия, фильтровали при пониженном давлении и промывали дистиллированной водой, получая 30 г целевого соединения с 93.2% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, ДМСО-*d*₆): δ 12.03 (м, 1H), 8.02 (с, 1H), 7.41 (м, 1H), 7.16 (с, 1H), 3.87 (с, 3H), 2.91 (д, 3H), 2.28 (с, 3H).

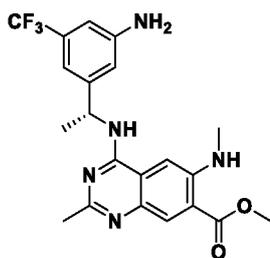
Стадия-6. Получение метил 4-хлор-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-карбоксилата



Метил 4-гидрокси-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-карбоксилат (6.1 г, 24.69 ммоль), полученный на Стадии-5, растворяли в 150 мл фосфорилхлорида, и смесь перемешивали при кипячении при 120°C в течение 3 часов. После окончания реакции, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении, полученный остаток растворяли в дихлорметане и нейтрализовывали дихлорметаном при низкой температуре. Органический слой промывали дистиллированной водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Высушенный органический слой фильтровали при пониженном давлении и упаривали при пониженном давлении, полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (дихлорметан:этилацетат = 45:55(об/об)), получая 1.6 г целевого соединения с 24% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, ДМСО-*d*₆): δ 8.36 (с, 1H), 7.57 (м, 1H), 6.92 (с, 1H), 3.93 (с, 3H), 2.94 (д, 3H), 2.66 (с, 3H).

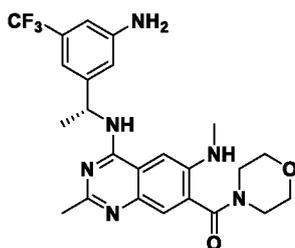
Стадия-7. Получение метил (*R*)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-карбоксилата



Метил 4-хлор-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-карбоксилат (600 мг, 2.26 ммоль), полученный на Стадии-6, (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилин гидрохлорид (705 мг, 2.93 ммоль), синтезированный методом, описанным в WO2018115380, и DIPEA (1.21 мл, 6.78 ммоль) растворяли в 30 мл ДМФА, и смесь перемешивали при кипячении при температуре 90°C в течение 13 часов. После завершения реакции, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем по каплям добавляли воду. Полученную смесь три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 23:1 (об/об)), получая 280 мг целевого соединения с 29% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, cdcl₃): δ 8.46 (с, 1H), 7.12 (с, 1H), 6.94 (с, 1H), 6.83 (с, 1H), 6.47 (с, 1H), 5.62 (м, 1H), 3.93 (с, 3H), 2.93 (с, 3H), 2.55 (с, 3H).

Стадия-8. Получение (*R*)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанона

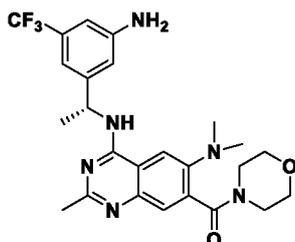


(*R*)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-карбоксилат (280 мг, 0.64 ммоль), полученный на Стадии-7, растворяли в 20 мл смеси тетрагидрофурана, метанола и воды (= 2:1:1), затем добавляли гидроксид натрия (129 мг, 3.23 ммоль). После этого смесь перемешивали при кипячении при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции добавляли по каплям 2н. Водный раствор hcl до pH 5 - 6, и полученную смесь промывали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении, получая (*R*)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)-карбоновую кислоту, без дополнительной очистки. Полученное целевое вещество, морфолин (0.62 мл, 0.72 ммоль), НАТУ (272 г, 0.18 ммоль) и DIPEA (0.26 мл, 1.43 ммоль) растворяли в 5 мл ДМФА, и смесь перемешивали при кипячении при комнатной температуре в течение 2.5 часов. После завершения реакции продукт реакции три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1 (об/об)), получая 30 мг целевого соединения с 20% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, CD₃OD): δ 7.38 (с, 1H), 7.28 (с, 1H), 6.99 (м, 2H), 6.82 (с, 1H), 5.67 (м, 1H), 3.73 (м, 8H), 2.96 (с, 3H), 2.46 (с, 3H), 1.67 (д, *J* = 7.2 Гц, 3H).

MS (ESI+, *m/z*): 489.2 [M+H]⁺

Пример 41. (*R*)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-(диметиламино)-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон



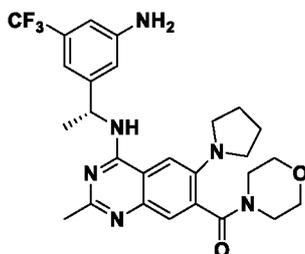
За исключением использования диметиламина гидрохлорида (2.3 г, 28 ммоль) вместо метиламина гидрохлорида в Примере 49 Стадия-3, применяли такую же методику

как в Примере 49, получая 40 мг целевого соединения с 12% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, ДМСО- d_6): δ 7.77 (д, 1H), 7.38 (с, 1H), 6.90 (д, 2H), 6.74 (с, 1H), 5.68 (м, 3H), 3.77 (м, 6H), 3.11 (м, 2H), 2.87 (д, 6H), 2.47 (с, 3H), 1.63 (м, 3H).

MS (ESI+, m/z): 503.2 [M+H]⁺

Пример 42. (*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(пирролидин-1-ил)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

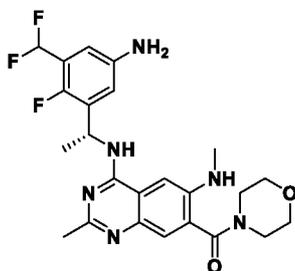


За исключением использования пирролидина (2.0 г, 28 ммоль) вместо метиламина гидрохлорида в Примере 49 Стадия-3, применяли такую же методику как в Примере 49, получая 60 мг целевого соединения с 19% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, ДМСО- d_6): δ 8.17 (д, 1H), 7.34 (м, 2H), 6.90 (д, 2H), 6.70 (с, 1H), 5.65 (м, 3H), 3.76 (м, 6H), 3.28 (м, 6H), 2.35 (д, 3H), 1.98 (м, 4H), 1.58 (м, 3H).

MS (ESI+, m/z): 529.3 [M+H]⁺

Пример 43. (*R*)-(4-((1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

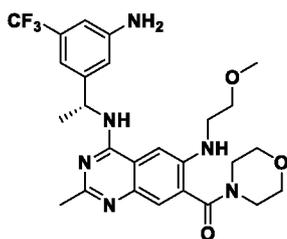


За исключением использования (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(дифторметил)-4-фторанилина гидрохлорида (235 мг, 0.98 ммоль) вместо (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида в Примере 49 Стадия-7, применяли такую же методику как в Примере 49, получая 24 мг целевого соединения с 38% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, CD₃OD): δ 7.38 (с, 1H), 7.32 (с, 1H), 7.09 (м, 2H), 5.78 (м, 1H), 3.67 (м, 8H), 2.98 (с, 3H), 2.42 (с, 3H), 1.67 (д, $J = 7.2$ Гц, 3H).

MS (ESI+, m/z): 489.2 [M+H]⁺

Пример 44. (R)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

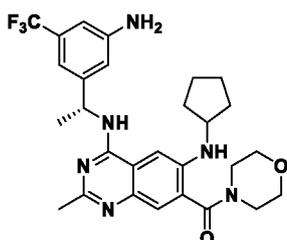


За исключением использования 2-метоксиэтан-1-амина (3.5 г, 47.2 ммоль) вместо метиламина гидрохлорида в Примере 49 Стадия-3, применяли такую же методику как в Примере 49, получая 12 мг целевого соединения с 11% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, CD_3OD): δ 7.39 (м, 2H), 6.99 (м, 1H), 6.83 (с, 1H), 5.65 (м, 1H), 3.76 (м, 8H), 3.68 (м, 4H), 3.66 (с, 3H), 2.52 (с, 3H), 1.66 (д, $J = 6.9$ Гц, 3H).

MS (ESI+, m/z): 533.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 45. (R)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-(циклопентиламино)-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

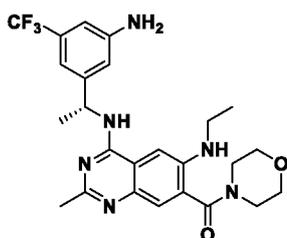


За исключением использования циклопентанамина (4.7 г, 47.2 ммоль) вместо метиламина гидрохлорида в Примере 49 Стадия-3, применяли такую же методику как в Примере 49, получая 22 мг целевого соединения с 6% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, CD_3OD): δ 7.44 (с, 1H), 7.38 (с, 1H), 6.99 (м, 2H), 6.84 (м, 1H), 5.73 (м, 1H), 4.08 (м, 1H), 3.67 (м, 8H), 2.52 (с, 3H), 1.81 (м, 4H), 1.73 (м, 3H), 1.53 (м, 4H).

MS (ESI+, m/z): 543.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 46. (R)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-(этиламино)-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон



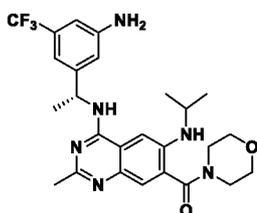
За исключением использования этиламина (23 г, 47 ммоль), растворенного в тетрагидрофуране, вместо метиламина гидрохлорида в Примере 49 Стадия-3, применяли такую же методику как в Примере 49, получая 120 мг целевого соединения с 53%

ВЫХОДОМ.

^1H -ЯМР (300 мгц, ДМСО- d_6): δ 8.74 (с, 1H), 7.37 (д, 2H), 6.89 (д, 2H), 6.73 (с, 1H), 5.76 (м, 4H), 3.65 (м, 6H), 3.33 (м, 4H), 2.43 (с, 3H), 1.62 (д, 3H), 1.26 (м, 3H).

MS (ESI+, m/z): 503.2 [M+H]⁺

Пример 47. (R)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-(изопропиламино)-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

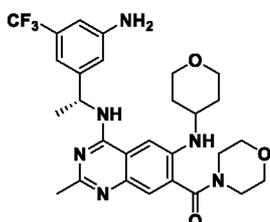


За исключением использования изопропиламина (3.86 мл, 47.1 ммоль) вместо метиламина гидрохлорида в Примере 49 Стадия-3, применяли такую же методику как в Примере 49, получая 3 мг целевого соединения с 1% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, CD₃OD): δ 7.36 (м, 2H), 6.98 (м, 2H), 6.80 (с, 1H), 5.64 (м, 1H), 3.92 (м, 1H), 3.69 (м, 8H), 2.42 (с, 3H), 1.64 (д, 3H), 1.27 (м, 6H).

MS (ESI+, m/z): 517.2 [M+H]⁺

Пример 48. (R)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон



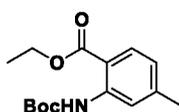
За исключением использования 4-аминотетрагидропирани гидрохлорида (3.89 г, 28.29 ммоль) вместо метиламина гидрохлорида в Примере 49 Стадия-3, применяли такую же методику как в Примере 49, получая 130 мг целевого соединения с 56% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, ДМСО- d_6): δ 7.42 (с, 1H), 7.34 (с, 1H), 6.88 (с, 1H), 6.85 (с, 1H), 6.42 (с, 1H), 5.68 (р, 1H), 5.57 (ушир, 2H), 5.15(д, 1H), 3.90 (д, 2H), 3.82-3.48 (ушир, 10H), 2.41 (с, 3H), 1.92 (д, 2H), 1.62 (д, 3H), 1.57-1.48 (м, 2H).

MS (ESI+, m/z): 559.2 [M+H]⁺

Пример 49. (R)-N⁴-(1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)-N⁶,2-диметил-7-(морфолинометил)хиназолин-4,6-диамин

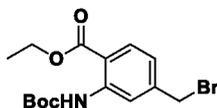
Стадия-1. Получение этил 2-(трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилбензоата



Метил 2-амино-4-метилбензоат (6.2 г, 34.5 ммоль), ди-трет-бутил дикарбонат (20 мл, 86.2 ммоль), триэтиламин (12 мл, 86.2 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (4.2 г, 34.5 ммоль) растворяли в 100 мл тетрагидрофурана, и смесь перемешивали при кипячении при комнатной температуре в течение 15 часов. После завершения реакции добавляли по каплям воду. Затем продукт реакции три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (гексан:этилацетат = 5:1 (об/об)), получая 4.7 г целевого соединения с 49% выходом.

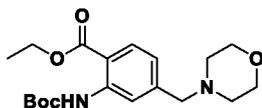
^1H -ЯМР (300 мгц, cdCl_3): δ 10.35 (с, 1H), 8.30 (с, 1H), 7.93 (д, 1H), 6.84 (м, 1H), 4.41 (м, 2H), 2.40 (с, 3H), 1.55 (с, 9H), 1.44 (м, 3H).

Стадия-2. Получение этил 4-(бромметил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензоата



Этил 2-(трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилбензоат (4.7 г, 16.8 ммоль), полученный на Стадии-1, *N*-бромсукцинимид (3.0 г, 16.8 ммоль) и азобисизобутиронитрил (0.55 мг, 3.3 ммоль) растворяли в 100 мл хлороформа, и смесь перемешивали при кипячении при 70°C в течение 1.5 часов. После завершения реакции раствор охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении, получая 4.3 г целевого соединения. Полученный продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия-3. Получение этил 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(морфолинометил)бензоата

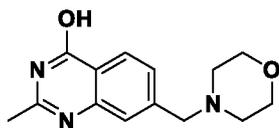


Этил 4-(бромметил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензоат (4.3 г, 11.9 ммоль), полученный на Стадии-2, морфолин (2.0 мл, 23.8 ммоль) и карбонат калия (6.6 мг, 47.6 ммоль) растворяли в 40 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при кипячении при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции добавляли по каплям воду. Затем продукт реакции три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (гексан:этилацетат = 5:1 (об/об)), получая 2.1 г целевого соединения с 34% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, cdCl_3): δ 10.34 (с, 1H), 8.39 (д, 1H), 8.00 (д, 1H), 7.08 (м, 1H), 4.42

(м, 2H), 3.75 (м, 4H), 3.54 (м, 2H), 2.49 (м, 4H), 1.55 (с, 9H), 1.45 (м, 3H).

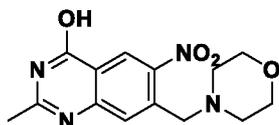
Стадия-4. Получение 2-метил-7-(морфолинометил)хиназолин-4-ола



Этил 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(морфолинометил)бензоат (2.1 г, 5.73 ммоль), полученный на Стадии-3, и ацетонитрил (21 мл, 402.5 ммоль) растворяли в 21 мл 4н. Раствора хлороводорода в диоксане, и смесь перемешивали в герметично закрытой ампуле при кипячении при температуре 90°C в течение 3 часов. После завершения реакции, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали гексаном. Полученный после фильтрования твердый продукт нейтрализовывали водным раствором бикарбоната натрия, фильтровали при пониженном давлении и промывали дистиллированной водой, получая 1.2 г целевого соединения с 81% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, ДМСО-*d*₆): δ 12.17 (м, 1H), 8.04 (д, 1H), 7.49 (с, 1H), 7.42 (м, 1H), 3.61 (м, 6H), 2.52 (м, 4H), 2.39 (м, 3H).

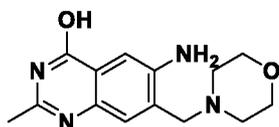
Стадия-5. Получение 2-метил-7-(морфолинометил)-6-нитрохиназолин-4-ола



2-Метил-7-(морфолинометил)хиназолин-4-ол (1.2 г, 4.62 ммоль), полученный на Стадии-4, растворяли в 12 мл серной кислоты и медленно добавляли по каплям 2.4 мл азотной кислоты при 0°C. Смесь перемешивали при кипячении при 70°C в течение 3 часов. После завершения реакции, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении, полученный остаток растворяли в дихлорметане и нейтрализовывали водным раствором гидроксида натрия при низкой температуре. Полученный органический слой промывали дистиллированной водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Высушенный органический слой фильтровали при пониженном давлении и упаривали при пониженном давлении, получая 1.2 г целевого соединения с 85% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, ДМСО-*d*₆): δ 12.57 (м, 1H), 8.49 (с, 1H), 7.79 (с, 1H), 3.86 (с, 2H), 3.55 (м, 4H), 2.52 (м, 3H), 2.39 (м, 4H).

Стадия-6. Получение 6-амино-2-метил-7-(морфолинометил)хиназолин-4-ола



2-Метил-7-(морфолино метил)-6-нитрохиназолин-4-ол (450 г, 1.47 ммоль), полученный на Стадии-5, и цинковую пыль (340 г, 5.14 ммоль) растворяли в 5 мл смеси диоксана и дистиллированной воды (4:1), и реакционную смесь перемешивали при кипячении при комнатной температуре 0.5 часа. После окончания перемешивания реакционный раствор охлаждали до 0°C и медленно добавляли по каплям хлорид аммония (400 г, 7.35 ммоль). После завершения прикапывания смесь перемешивали и кипятили при комнатной температуре 2 часа. После завершения реакции, реакционный раствор фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Дистиллированную воду добавляли в полученный органический слой (соотношение по объему 1:1), экстрагировали этилацетатом три раза, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Высушенный органический слой фильтровали при пониженном давлении и упаривали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 10:1 (об/об)), получая 330 г целевого соединения с 81% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, ДМСО- d_6): δ 11.76 (м, 1H), 7.26 (д, 2H), 5.62 (с, 2H), 3.60 (м, 6H), 2.38 (м, 4H), 2.26 (с, 3H).

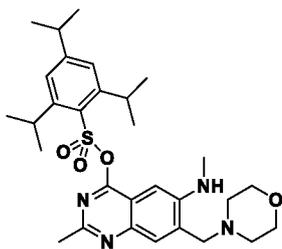
Стадия-7. Получение 2-метил-6-(метиламино)-7-(морфолинометил)хиназолин-4-ола



6-Амино-2-метил-7-(морфолино метил)хиназолин-4-ол (155 мг, 0.56 ммоль), полученный на Стадии-6, метилиодид (70 мг, 0.50 ммоль) и карбонат кальция (84 мг, 0.84 ммоль) растворяли в 2 мл диметилформамида, и реакционную смесь перемешивали при кипячении при 50°C в течение 12 часов. После завершения реакции раствор охлаждали до комнатной температуры, затем по каплям добавляли воду. Полученную смесь три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 13:1 (об/об)), получая 30 мг целевого соединения с 18% выходом.

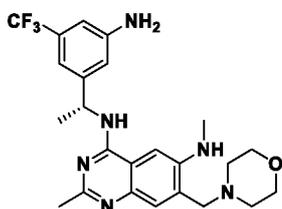
^1H -ЯМР (300 мгц, cdcl_3): δ 9.75 (с, 1H), 7.38 (с, 1H), 7.27 (с, 1H), 6.41 (д, 1H), 3.73 (м, 6H), 2.98 (д, 3H), 2.50 (с, 3H), 2.47 (м, 4H).

Стадия-8. Получение 2-метил-6-(метиламино)-7-(морфолинометил)хиназолин-4-ил 2,4,6-триизопропилбензолсульфоната



2-Метил-6-(метиламино)-7-(морфолино метил)хиназолин-4-ол (30 мг, 0.10 ммоль), полученный на Стадии-7, 2,4,6-триизопропилбензолсульфонил хлорид (48 мг, 0.12 ммоль), 4-диметиламинопиридин (3 мг, 0.01 ммоль) и триэтиламин (0.04 мл, 0.30 ммоль) растворяли в 2 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при кипячении при комнатной температуре в течение 18 часов. После завершения реакции, реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали методом колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 15:1 (об/об)), получая 25 мг целевого соединения с 43% выходом.

Стадия-9. Получение (*R*)-*N*⁴-(1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)-*N*⁶,2-диметил-7-(морфолинометил)хиназолин-4,6-диамина

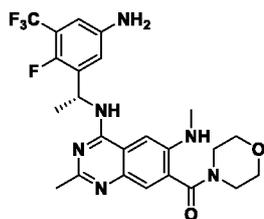


2-Метил-6-(метиламино)-7-(морфолинометил)хиназолин-4-ил 2,4,6-триизопропилбензолсульфонат (25 мг, 0.04 ммоль), полученный на Стадии-8, (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилин гидрохлорид (15 мг, 0.05 ммоль) и триэтиламин (0.025 мл, 0.18 ммоль) растворяли в 2 мл ДМФА, и смесь перемешивали при кипячении при температуре от 90°C в течение 22 часов. После завершения реакции добавляли по каплям воду. Продукт реакции экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 15:1 (об/об)), получая 3 мг целевого соединения с 14% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, cdcl₃): δ 7.52 (с, 1H), 7.11 (с, 1H), 7.00 (м, 1H), 6.82 (с, 1H), 6.49 (м, 2H), 5.71 (м, 1H), 3.89 (с, 2H), 3.71 (м, 6H), 2.97 (с, 3H), 2.59 (с, 3H), 2.44 (м, 4H), 1.71 (д, 3H).

MS (ESI+, m/z): 475.2 [M+H]⁺

Пример 50. (*R*)-(4-((1-(5-амино-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

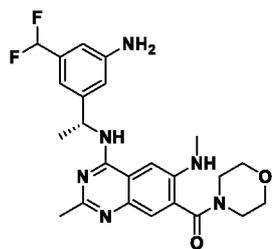


За исключением использования (*R*)-3-(1-аминоэтил)-4-фтор-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида (235 мг, 0.98 ммоль) вместо (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида в Примере 49 Стадия-7, применяли такую же методику как в Примере 49, получая 23 мг целевого соединения с 15% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, CD_3OD): δ 7.38 (с, 1H), 7.32 (с, 1H), 7.09 (м, 2H), 6.95 (м, 1H), 6.81 (м, 1H), 5.75 (м, 1H), 3.68 (м, 8H), 2.98 (с, 3H), 2.41 (с, 3H), 1.68 (д, $J = 6.9$ Гц, 3H).

MS (ESI+, m/z): 507.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 51. (*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(дифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

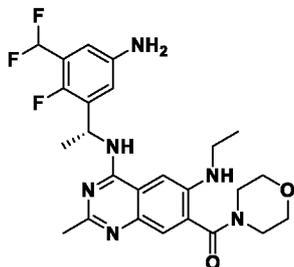


За исключением использования (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(дифторметил)анилина гидрохлорида (270 мг, 1.20 ммоль) вместо (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида в Примере 49 Стадия-7, применяли такую же методику как в Примере 49, получая 70 мг целевого соединения с 41% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.15 (д, 1H), 7.34 (д, 2H), 7.03-6.66 (м, 3H), 6.62 (с, 1H), 5.81 (д, 1H), 5.73 (м, 1H), 5.45 (д, 2H), 3.68-3.51 (м, 6H), 3.32 (с, 2H), 2.88 (д, 3H), 2.48 (с, 3H), 1.62 (д, 3H).

MS (ESI+, m/z): 471.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 52. (*R*)-(4-((1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-(этиламино)-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

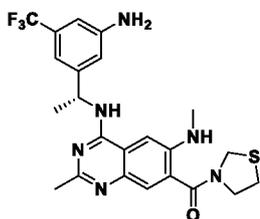


За исключением использования 2.0М раствора этиламина (23 мл, 47 ммоль) в тетрагидрофуране вместо метиламина гидрохлорида в Примере 49 Стадия-3, и использования (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(дифторметил)-4-фторанилина гидрохлорида (230 мг, 0.96 ммоль) вместо (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида в Примере 49 Стадия-7, применяли такую же методику как в Примере 49, получая 55 мг целевого соединения с 41% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, ДМСО-*d*₆): δ 8.53 (с, 1H), 7.41 (д, 2H), 7.27-6.90 (м, 1H), 6.76 (д, 1H), 6.63 (м, 1H), 5.81 (м, 1H), 5.36 (с, 1H), 5.27 (д, 2H), 3.64 (с, 6H), 3.32 (м, 4H), 2.37 (с, 3H), 1.60 (д, 3H), 1.28 (м, 3H).

MS (ESI+, *m/z*): 503.2 [M+H]⁺

Пример 53. (*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(тиазолидин-3-ил)метанон

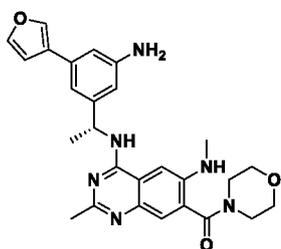


За исключением использования тиазолидина (24 мг, 0.26 ммоль) вместо морфолина в Примере 49 Стадия-8, применяли такую же методику как в Примере 49, получая 16 мг целевого соединения с 24% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, ДМСО-*d*₆): δ 8.10 (д, 1H), 7.36 (с, 1H), 7.22 (с, 1H), 6.90 (д, 2H), 6.70 (с, 1H), 5.61-5.53 (м, 4H), 4.55 (м, 2H), 3.72 (м, 2H), 3.04 (м, 2H), 2.87 (м, 3H), 2.34 (с, 3H), 1.58 (д, 3H).

MS (ESI+, *m/z*): 491.2 [M+H]⁺

Пример 54. (*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(фуран-3-ил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон



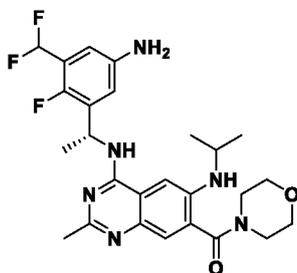
За исключением использования (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(фуран-3-ил)анилина гидрохлорида (233 мг, 0.98 ммоль) вместо (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида в Примере 49 Стадия-7, применяли такую же методику как в Примере 49, получая 15 мг целевого соединения с 32% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, CD₃OD): δ 7.80 (с, 1H), 7.52 (с, 1H), 7.38 (с, 1H), 7.29 (с, 1H), 7.01

(с, 1H), 6.77 (с, 1H), 6.75 (с, 1H), 6.72 (с, 1H), 5.67 (м, 1H), 3.66 (м, 8H), 2.96 (с, 3H), 2.46 (с, 3H), 1.67 (д, J = 7.2 Гц, 3H).

MS (ESI+, m/z): 487.2 [M+H]⁺

Пример 55. (R)-4-((1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-(изопропиламино)-2-метилхиназолин-7-ил(морфолино)метанон

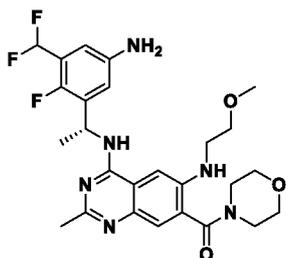


За исключением использования изопропиламина (1.7 мл, 3.14 ммоль) вместо метиламина гидрохлорида в Примере 49 Стадия-3 и использования (R)-3-(1-аминоэтил)-5-(дифторметил)-4-фторанилина гидрохлорида (224 мг, 0.92 ммоль) вместо (R)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида на Стадии-7, применяли такую же методику как в Примере 49, получая 20 мг целевого соединения с 23% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, ДМСО-*d*₆): δ 8.03 (д, 1H), 7.40 (с, 1H), 7.27 (с, 1H), 7.07 (т, 1H), 6.73 (м, 1H), 6.58 (м, 1H), 5.71 (м, 1H), 5.17 (с, 2H), 4.80 (м, 1H), 3.94 (м, 1H), 3.72 (м, 8H), 2.28 (с, 3H), 1.55 (д, 3H), 1.23 (м, 6H).

MS (ESI+, m/z): 517.2 [M+H]⁺

Пример 56. (R)-4-((1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метилхиназолин-7-ил(морфолино)метанон

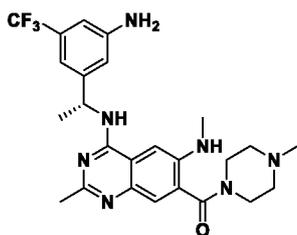


За исключением использования 2-метоксиэтан-1-амина (3.5 г, 47.2 ммоль) вместо метиламина гидрохлорида в Примере 49 Стадия-3 и использования (R)-3-(1-аминоэтил)-5-(дифторметил)-4-фторанилина гидрохлорида (235 мг, 0.98 ммоль) вместо (R)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида в Стадии-7, применяли такую же методику как в Примере 49, получая 35 мг целевого соединения с 30% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, ДМСО-*d*₆): δ 8.06 (д, 1H), 7.40 (с, 1H), 7.30 (с, 1H), 7.07 (т, 1H), 6.74 (м, 1H), 6.59 (м, 1H), 5.72 (м, 1H), 5.21 (м, 3H), 3.60 (м, 8H), 3.42 (м, 4H), 3.31 (с, 3H), 2.29 (с, 3H), 1.55 (д, 3H).

MS (ESI+, m/z): 533.2 [M+H]⁺

Пример 57. (*R*)-4-(((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон

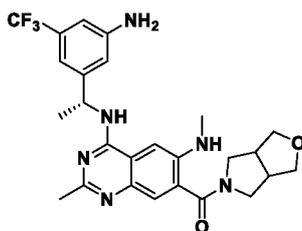


За исключением использования 1-метилпиперазина (0.03 мл, 0.25 ммоль) вместо морфолина в Примере 49 Стадия-8, применяли такую же методику как в Примере 49, получая 20 мг целевого соединения с 16% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, ДМСО- d_6): δ 8.32 (с, 1H), 7.26 (д, 2H), 6.90 (д, 2H), 6.71 (с, 1H), 5.64-5.46 (м, 4H), 3.74 (м, 4H), 2.87 (д, 3H), 2.38-2.26 (м, 10H), 1.60 (д, 3H).

MS (ESI+, m/z): 502.2 [M+H]⁺

Пример 58. 4-(((*R*)-1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(тетрагидро-1*H*-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3*H*)-ил)метанон

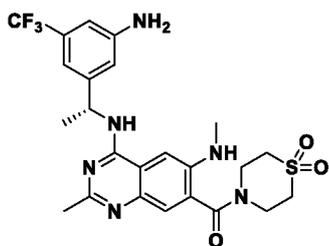


За исключением использования гексагидро-1*H*-фуоро[3,4-с]пиррола (30 мг, 0.25 ммоль) вместо морфолина в Примере 49 Стадия-8, применяли такую же методику как в Примере 49, получая 38 мг целевого соединения с 31% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, ДМСО- d_6): δ 9.12 (м, 1H), 7.36 (д, 2H), 6.90 (д, 2H), 6.74 (с, 1H), 5.88-5.60 (м, 4H), 3.80-3.45 (м, 8H), 2.92 (м, 5H), 2.48 (с, 3H), 1.60 (д, 3H).

MS (ESI+, m/z): 515.2 [M+H]⁺

Пример 59. (*R*)-4-(((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(1,1-диоксотиморфолино)метанон

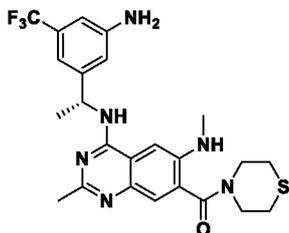


За исключением использования тиоморфолино-1,1-диоксида (35 мг, 0.26 ммоль) вместо морфолина в Примере 49 Стадия-8, применяли такую же методику как в Примере 49, получая 5 мг целевого соединения с 4% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, CD_3OD): δ 7.42 (с, 1H), 7.27 (с, 1H), 6.99 (м, 2H), 6.80 (м, 1H), 5.64 (м, 1H), 3.22 (м, 8H), 2.94 (с, 3H), 2.44 (с, 3H), 1.65 (д, 3H).

MS (ESI+, m/z): 537.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 60. (*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(тиоморфолино)метанон

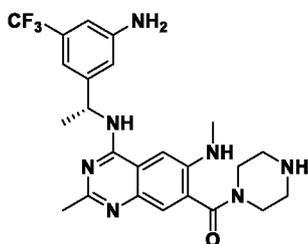


За исключением использования тиоморфолина (0.03 мл, 0.26 ммоль) вместо морфолина в Примере 49 Стадия-8, применяли такую же методику как в Примере 49, получая 22 мг целевого соединения с 18% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 8.07 (д, 1H), 7.25 (с, 1H), 7.19 (с, 1H), 6.90 (д, 2H), 6.70 (с, 1H), 5.60-5.53 (м, 3H), 5.36 (м, 1H), 3.89 (м, 2H), 3.50 (м, 2H), 2.85 (м, 3H), 2.73 (м, 2H), 2.53 (м, 2H), 2.34 (с, 3H), 1.55 (д, 3H).

MS (ESI+, m/z): 505.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 61. (*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(пиперазин-1-ил)метанон

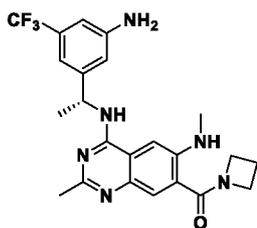


За исключением использования пиперазина (100 мг, 0.50 ммоль) вместо морфолина в Примере 49 Стадия-8, применяли такую же методику как в Примере 49, получая 30 мг целевого соединения с 13% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 8.06 (д, 1H), 7.21 (д, 2H), 6.90 (д, 2H), 6.70 (с, 1H), 5.64-5.33 (м, 4H), 3.61 (м, 2H), 3.18 (м, 2H), 2.86 (д, 3H), 2.78-2.55 (м, 4H), 2.34 (с, 3H), 1.58 (д, 3H).

MS (ESI+, m/z): 488.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 62. (*R*)-4-(((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(азетидин-1-ил)метанон

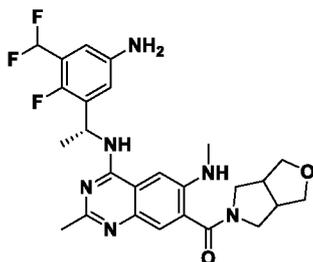


За исключением использования азетидина гидрохлорида (24 мг, 0.26 ммоль) вместо морфолина в Примере 49 Стадия-8, применяли такую же методику как в Примере 49, получая 12 мг целевого соединения с 11% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, ДМСО- d_6): δ 8.16 (м, 1H), 7.42 (с, 1H), 7.20 (с, 1H), 6.88 (м, 2H), 6.69 (с, 1H), 6.35 (м, 1H), 5.56 (м, 3H), 4.12 (м, 2H), 4.04 (м, 2H), 2.87 (м, 3H), 2.34 (с, 3H), 2.22 (м, 2H), 1.56 (д, 3H).

MS (ESI+, m/z): 459.2 [M+H] $^+$

Пример 63. 4-(((*R*)-1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(тетрагидро-1*H*-фууро[3,4-с]пиррол-5(3*H*)-ил)метанон

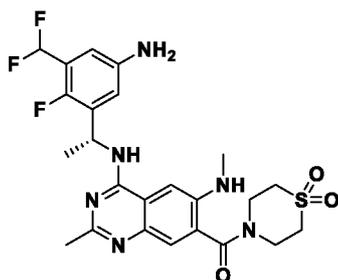


За исключением использования (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(дифторметил)-4-фторанилина гидрохлорида (230 мг, 0.96 ммоль) вместо (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида в Примере 49 Стадия-7 и использования гексагидро-1*H*-фууро[3,4-с]пиррола (30 мг, 0.25 ммоль) вместо морфолина в Примере 49 Стадия-8, применяли такую же методику как в Примере 49, получая 40 мг целевого соединения с 32% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, ДМСО- d_6): δ 9.56 (м, 1H), 7.44 (д, 2H), 7.27-6.91 (м, 1H), 6.80 (д, 1H), 6.67 (м, 1H), 6.06-5.32 (м, 4H), 3.80-3.43 (м, 8H), 2.91 (м, 5H), 2.50 (с, 3H), 1.65 (д, 3H).

MS (ESI+, m/z): 515.2 [M+H] $^+$

Пример 64. (*R*)-(4-((1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(1,1-диоксотiomорфолино)метанон

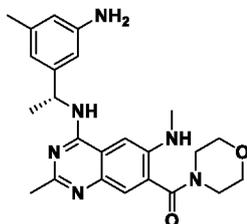


За исключением использования (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(дифторметил)-4-фторанилина гидрохлорида (235 мл, 0.98 ммоль) вместо (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида в Примере 49 Стадия-7 и использования тиоморфолино-1,1-диоксида (35 мг, 0.26 ммоль) вместо морфолина в Стадии-8, применяли такую же методику как в Примере 49, получая 8 мг целевого соединения с 6% выходом.

$^1\text{H-NMR}$ (300 мгц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.09 (м, 1H), 7.41 (с, 1H), 7.26 (т, 1H), 6.75 (м, 2H), 6.59 (м, 1H), 5.72 (м, 1H), 5.19 (м, 2H), 4.07 (м, 2H), 3.58 (м, 2H), 3.31 (м, 2H), 3.19 (м, 2H), 2.87 (м, 3H), 2.29 (с, 3H), 1.55 (д, 3H).

MS (ESI+, m/z): 537.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 65. (*R*)-(4-((1-(3-амино-5-метилфенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон

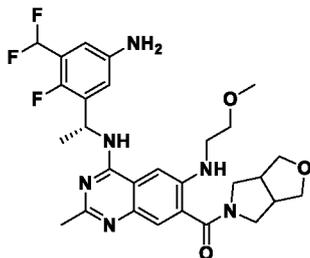


За исключением использования (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-метиланилина гидрохлорида (165 мг, 0.98 ммоль) вместо (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида в Примере 49 Стадия-7, применяли такую же методику как в Примере 49, получая 3.5 мг целевого соединения с 10% выходом.

$^1\text{H-NMR}$ (300 мгц, CD_3OD): δ 7.37 (с, 1H), 7.28 (с, 1H), 6.66 (м, 2H), 6.47 (с, 1H), 5.65 (м, 1H), 3.98 (м, 8H), 2.96 (с, 3H), 2.48 (с, 3H), 2.24 (с, 3H), 1.66 (с, 3H).

MS (ESI+, m/z): 435.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 66. (4-(((*R*)-1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метилхиназолин-7-ил)(тетрагидро-1*H*-фууро[3,4-*c*]пиррол-5(3*H*)-ил)метанон

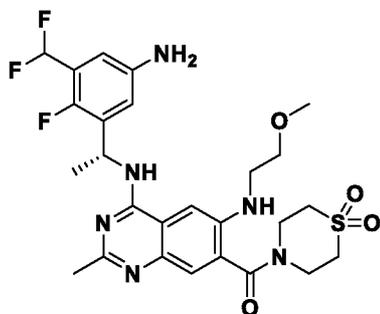


За исключением использования 2-метоксиэтиламина (4.1 мл, 47.15 ммоль) вместо метиламина гидрохлорида в Примере 49 Стадия-3 и использования (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(дифторметил)-4-фторанилина гидрохлорида (190 мг, 0.76 ммоль) вместо (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида в Примере 49 Стадия-7, применяли такую же методику как в Примере 49, получая 40 мг целевого соединения с 36% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, ДМСО-*d*₆): δ 8.63 (м, 1H), 7.46 (д, 2H), 7.09-6.91 (м, 1H), 6.76 (д, 1H), 6.63 (м, 1H), 5.78-5.24 (м, 4H), 4.11-3.32 (м, 15H), 2.91 (м, 2H), 2.37 (с, 3H), 1.60 (д, 3H).

MS (ESI+, *m/z*): 559.2 [M+H]⁺

Пример 67. (*R*)-(4-(((1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метилхиназолин-7-ил)(1,1-диоксотiomорфолино)метанон

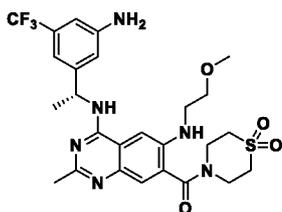


За исключением использования 2-метоксиэтан-1-амина (3.5 г, 47.2 ммоль) вместо метиламина гидрохлорида в Примере 49 Стадия-3 и использования (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(дифторметил)-4-фторанилина гидрохлорида (235 мг, 0.21 ммоль) вместо (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(трифторметил)анилина гидрохлорида в Стадии-8, применяли такую же методику как в Примере 49, получая 2 мг целевого соединения с 2% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, CD₃OD): δ 7.40 (с, 1H), 7.38 (с, 1H), 6.88 (т, 1H), 6.85 (м, 1H), 6.77 (м, 1H), 5.77 (м, 1H), 4.59 (м, 4H), 3.69 (м, 6H), 3.48 (м, 2H), 3.42 (с, 3H), 2.39 (с, 3H), 1.65 (д, 3H).

MS (ESI+, *m/z*): 581.2 [M+H]⁺

Пример 68. (*R*)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метилхиназолин-7-ил)(1,1-диоксотiomорфолино)метанон



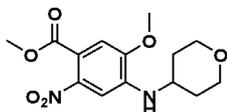
За исключением использования 2-метоксиэтан-1-амина (3.5 г, 47.2 ммоль) вместо метиламина гидрохлорида в Примере 49 Стадия-3 и использования тиоморфолино-1,1-диоксида (55 мг, 0.40 ммоль) вместо морфолина в Стадии-8, применяли такую же методику как в Примере 49, получая 18 мг целевого соединения с 8% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, ДМСО- d_6): δ 8.07 (м, 1H), 7.42 (с, 1H), 7.32 (с, 1H), 6.87 (м, 2H), 6.69 (с, 1H), 5.56 (м, 3H), 5.31 (м, 1H), 3.59 (м, 2H), 3.41 (м, 4H), 3.29 (м, 9H), 2.33 (с, 3H), 1.55 (д, 3H).

MS (ESI+, m/z): 581.2 [M+H]⁺

Пример 69. (*R*)-*N*⁴-(1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)-6-метокси-2-метил-*N*⁷-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)хиназолин-4,7-диамин

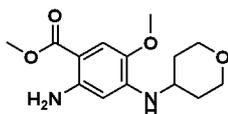
Стадия-1. Получение метил 5-метокси-2-нитро-4-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино) бензоата



Метил-бром-5-метокси-2-нитробензоат (800 мг, 2.75 ммоль), 4-аминотетрагидропиран гидрохлорид (455 мг, 3.30 ммоль), Pd₂(оас)₂ (43 мг, 0.19 ммоль), (±) BINAP (120 мг, 0.19 ммоль) и карбонат цезия (3.14 г, 9.64 ммоль) растворяли в 16 мл 1,4-диоксана, и смесь перемешивали при 100°C в течение 24 часов. После завершения реакции, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем по каплям добавляли воду. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном три раза, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом ЖХСД (этилацетат:гексан = 1:1 (об/об)), получая 970 мг целевого соединения с 91% выходом.

^1H -ЯМР (300 мгц, cdcl₃): δ 7.07 (с, 1H), 6.89 (с, 1H), 4.69 (м, 1H), 4.01 (м, 2H), 3.95 (с, 3H), 3.85 (с, 3H), 3.54 (м, 2H), 2.03 (м, 2H), 1.54 (м, 2H).

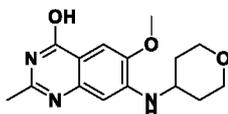
Стадия-2. Получение метил 2-амино-5-метокси-4((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино) бензоата



Метил 5-метокси-2-нитро-4((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино) бензоат (970 г, 3.12 ммоль), полученный на Стадии-1, и железо (715 мг, 10.94 ммоль) растворяли в 10 мл смеси 1,4-диоксана и дистиллированной воды (4:1), и смесь охлаждали до 0°C. В смесь добавляли хлорид аммония (636 мг, 15.62 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции, реакционный раствор фильтровали через слой целита и промывали дихлорметаном. В фильтрат по каплям добавляли воду, экстрагировали дихлорметаном три раза, полученную смесь сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом ЖХСД (этилацетат:гексан = 1:1 (об/об)), получая 850 мг целевого соединения с 97% выходом.

¹H-ЯМР (300 мгц, cdcl₃): δ 6.88 (с, 1H), 5.53 (с, 1H), 5.24 (с, 2H), 3.35 (м, 1H), 3.72 (м, 2H), 3.54 (м, 6H), 3.26 (м, 2H), 1.74 (м, 2H), 1.26 (м, 2H).

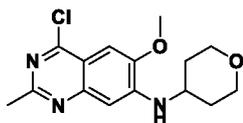
Стадия-3. Получение 6-метокси-2-метил-7-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)хиназолин-4-ола



Метил 2-амино-5-метокси-4((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)бензоат (850 мг, 3.03 ммоль), полученный на Стадии-2, растворяли в 3 мл ацетонитрила и добавляли по каплям 6 мл 4н. Раствора хлороводорода в диоксане. Реакционную смесь перемешивали при кипячении при 80°C в течение 2 часов. После завершения реакции, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли по каплям водный раствор бикарбоната натрия для нейтрализации. Продукт реакции экстрагировали три раза дихлорметаном, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток кристаллизовали добавлением этилацетата и фильтровали при пониженном давлении. Полученный при фильтровании твердый продукт сушили, получая 830 мг целевого соединения с 95% выходом.

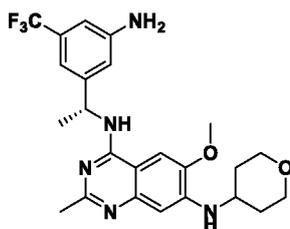
¹H-ЯМР (300 мгц, ДМСО-*d*₆): δ 7.23 (с, 1H), 6.62 (с, 1H), 5.52 (м, 1H), 3.85 (м, 5H), 3.63 (м, 1H), 3.49 (м, 1H), 2.25 (с, 3H), 1.89 (м, 2H), 1.54 (м, 2H).

Стадия-4. Получение 4-хлор-6-метокси-2-метил-*N*-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)хиназолин-7-амина



6-Метокси-2-метил-7-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)хиназолин-4-ол (200 мг, 0.69 ммоль), полученный на Стадии-3, растворяли в 2 мл фосфорилхлорида, и реакционную смесь кипятили при 100°C в течение 1 часа. После завершения реакции, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовывали, добавляя по каплям водный раствор бикарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом три раза, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток от упаривания без очистки использовали в следующей стадии.

Стадия-5. Получение (*R*)-*N*⁴-(1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)-6-метокси-2-метил-*N*⁷-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)хиназолин-4,7-диамина



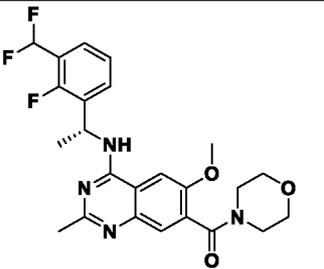
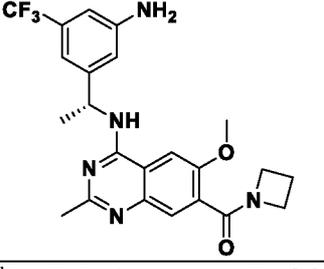
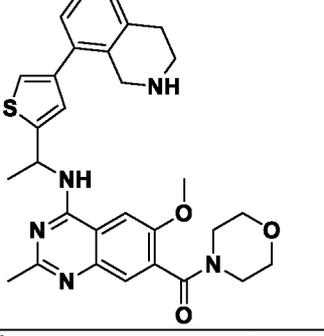
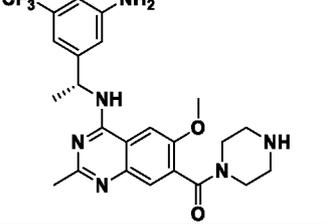
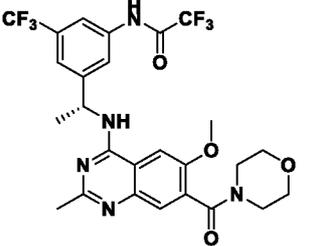
4-Хлор-6-метокси-2-метил-*N*-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)хиназолин-7-амин (130 мг, 0.42 ммоль), полученный на Стадии-4, растворяли в 2 мл ДМФА и добавляли (*R*)-3-(1-аминоэтил)-5-(дифторметил)-4-фторанилин (163 мг, 0.67 ммоль) и DIPEA (0.23 мл, 1.26 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 13 часов. После завершения реакции, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем по каплям добавляли воду. Полученную смесь три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 23:1 (об/об)), получая 2 мг целевого соединения с 1% выходом.

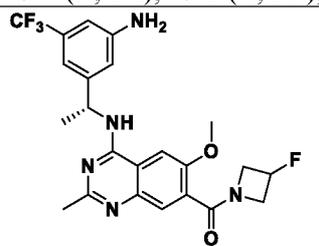
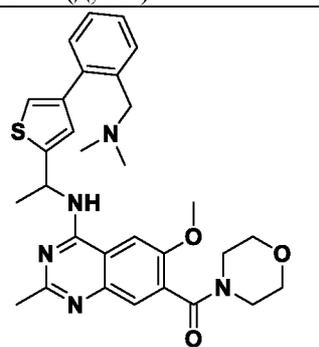
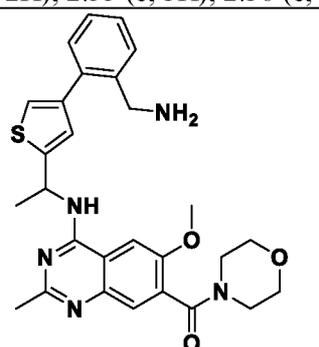
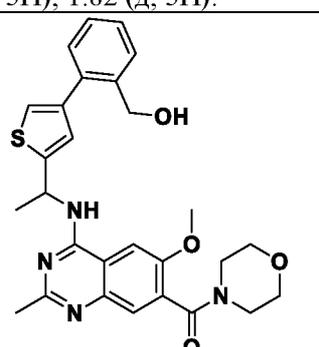
¹H-ЯМР (300 мгц, CD₃OD): δ 7.52 (с, 1H), 6.96 (м, 2H), 6.80 (м, 1H), 6.61 (с, 1H), 5.63 (м, 1H), 3.98 (м, 5H), 3.68 (м, 1H), 3.58 (м, 2H), 2.44 (с, 3H), 2.04 (м, 2H), 1.67 (м, 5H).

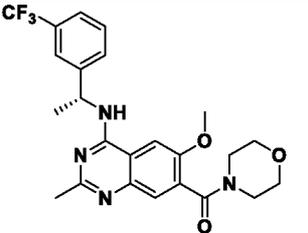
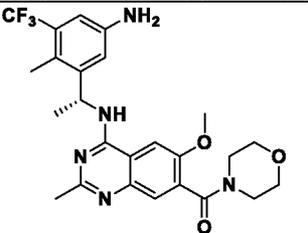
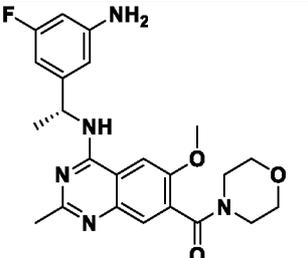
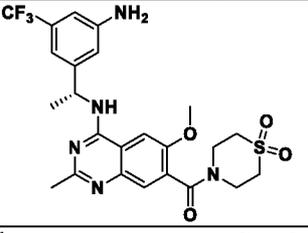
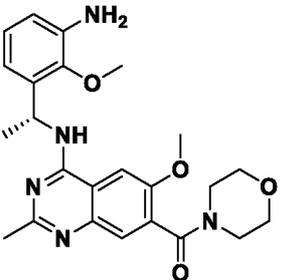
MS (ESI+, m/z): 476.2 [M+H]⁺

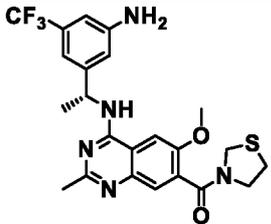
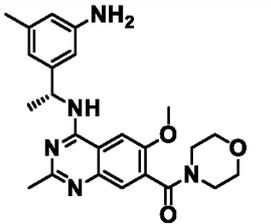
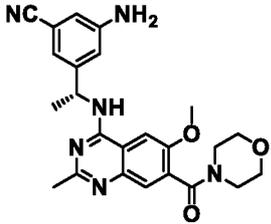
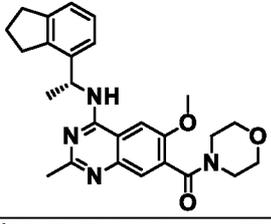
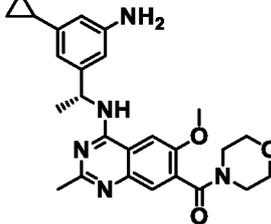
Таблица 1

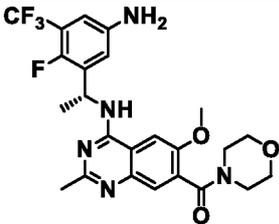
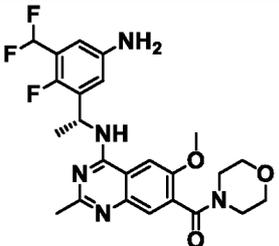
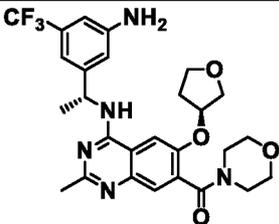
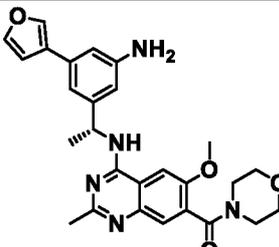
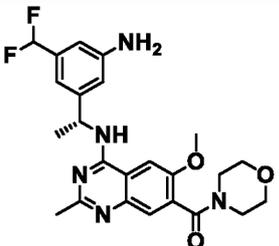
Соединение	Структура	Название	MS [M+H] ⁺
1		(<i>R</i>)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон	490.2
	¹ H-ЯМР (300 мгц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.29 (д, 1H), 7.85 (с, 1H), 7.40 (с, 1H), 6.90 (д, 2H), 6.71 (с, 1H), 5.62 (м, 1H), 5.57 (с, 2H), 3.94 (с, 3H), 3.50 (м, 4H), 3.37 (м, 2H), 3.11 (м, 2H), 2.50 (с, 3H), 1.58 (м, 3H).		
2		(6-метокси-2-метил-4-((1-(4-(2-(метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)амино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон	532.2
	¹ H-ЯМР (300 мгц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.45 (м, 1H), 7.81 (с, 1H), 7.48 (м, 3H), 7.29 (м, 4H), 6.00 (м, 1H), 4.09 (м, 3H), 3.65 (м, 4H), 3.58 (м, 2H), 3.50 (м, 2H), 3.11 (м, 2H), 2.51 (м, 3H), 2.23 (с, 3H), 1.94 (м, 1H), 1.71 (м, 3H).		
3		4-(((<i>R</i>)-1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метанон	517.3
	¹ H-ЯМР (300 мгц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.28 (д, 1H), 7.84 (м, 1H), 7.36 (д, 1H), 6.93 (м, 2H), 6.72 (с, 1H), 5.62 (м, 3H), 4.41 (м, 1H), 3.92 (с, 3H), 3.07 (м, 1H), 2.68 (м, 3H), 2.40 (д, 3H), 2.28 (м, 3H), 1.60 (м, 3H), 1.03 (д, 3H), 0.82 (м, 3H).		
4		(<i>R</i>)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(тиоморфолино)метанон	506.2
	¹ H-ЯМР (300 мгц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.27 (д, 1H), 7.85 (д, 1H), 7.41 (с, 1H), 6.88 (м, 2H), 6.71 (с, 1H), 5.59 (м, 3H), 3.88 (м, 5H), 3.36 (м, 2H), 2.73 (м, 2H), 2.50 (м, 2H), 2.38 (с, 3H), 1.58 (м, 3H).		
5		4-(((<i>R</i>)-1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(тетрагидро-1 <i>H</i> -фуоро[3,4- <i>c</i>]пиррол-5(3 <i>H</i>)-ил)метанон	516.2
	¹ H-ЯМР (300 мгц, CD ₃ OD): δ 7.82 (с, 1H), 7.52 (с, 1H), 7.00 (м, 2H), 6.83 (с, 1H),		

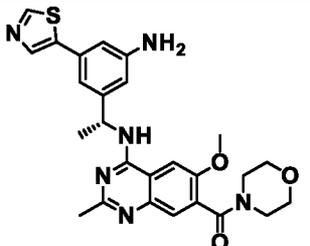
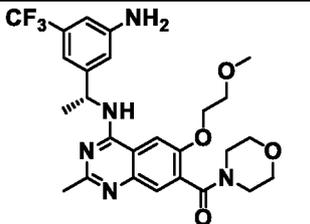
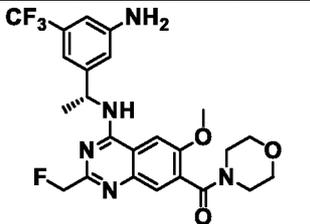
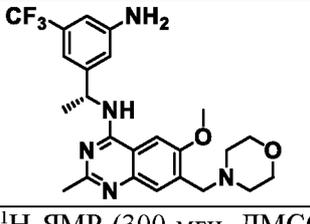
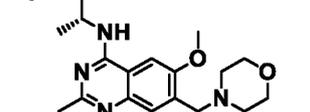
		5.66 (м, 1H), 4.02 (с, 3H), 3.94 (м, 2H), 3.84 (м, 2H), 3.66 (м, 2H), 3.18 (м, 4H), 2.49 (с, 3H), 1.67 (д, $J = 6.9$ Гц, 3H).	
6		(<i>R</i>)-4-((1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил) (морфолино)метанон	475.2
		^1H -ЯМР (300 мгц, ДМСО- d_6): δ 8.40 (м, 1H), 7.89 (с, 1H), 7.68 (м, 1H), 7.66 (м, 1H), 7.50 (с, 1H), 7.40-7.06 (м, 2H), 5.82 (м, 1H), 3.97 (с, 3H), 3.50 (м, 4H), 3.42 (м, 2H), 3.29 (м, 2H), 2.33 (с, 3H), 1.64 (м, 3H).	
7		(<i>R</i>)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(азетидин-1-ил)метанон	460.2
		^1H -ЯМР (300 мгц, ДМСО- d_6): δ 8.28 (д, 1H), 7.83 (с, 1H), 7.43 (с, 1H), 6.90 (д, 2H), 6.71 (с, 1H), 5.64 (м, 3H), 4.06 (м, 2H), 3.95 (с, 3H), 3.88 (м, 2H), 2.42 (с, 3H), 2.28 (м, 2H), 1.59 (д, 3H).	
8		(6-метокси-2-метил-4-((1-(4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)тиофен-2-ил)этил)амино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон	544.2
		^1H -ЯМР (300 мгц, CD_3OD): δ 7.77 (с, 1H), 7.54 (с, 1H), 7.13 (м, 5H), 6.00 (м, 1H), 4.13 (с, 3H), 3.82 (м, 4H), 3.61 (м, 2H), 3.32 (м, 2H), 3.13 (м, 2H), 2.87 (м, 4H), 2.57 (с, 3H), 1.83 (м, 3H).	
9		(<i>R</i>)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(пиперазин-1-ил)метанон	489.2
		^1H -ЯМР (300 мгц, CD_3OD): δ 8.09 (с, 1H), 7.61 (с, 1H), 6.98 (м, 2H), 6.84 (с, 2H), 5.79 (м, 1H), 4.06 (м, 5H), 3.54 (м, 2H), 3.34 (м, 2H), 3.20 (м, 2H), 2.65 (с, 3H), 1.74 (д, 3H).	
10		(<i>R</i>)-2,2,2-трифтор- <i>N</i> -(3-(1-((6-метокси-2-метил-7-(морфолин-4-карбонил)хиназолин-4-ил)амино)этил)-5-(трифторметил)фенилацетамид	586.2
		^1H -ЯМР (300 мгц, CD_3OD): δ 8.11-8.08 (д, 1H), 7.91-7.88 (д, 1H), 7.88 (с, 1H), 7.66 (с, 1H), 7.52 (с, 1H), 5.74 (м, 1H), 4.86 (с, 6H), 4.03 (с, 3H), 3.79 (м, 4H),	

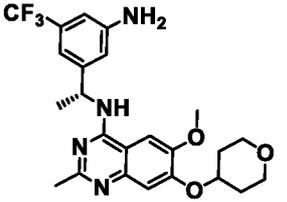
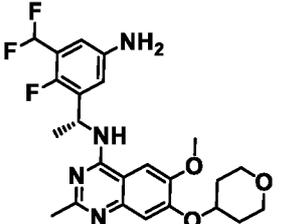
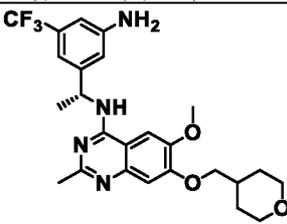
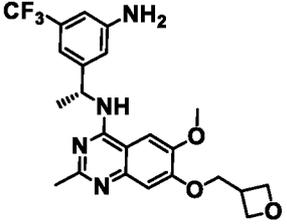
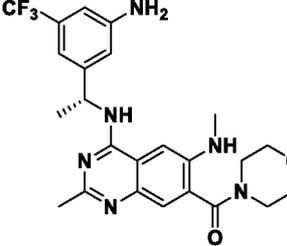
		3.63 (м, 2H), 3.32 (м, 2H), 2.47 (с, 3H), 1.76 (д, 3H).	
11		(R)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил(3-фторазетидин-1-ил)метанон	478.2
		¹ H-ЯМР (300 мгц, CD ₃ OD): δ 8.03 (с, 1H), 7.64 (с, 1H), 7.00 (м, 2H), 6.85 (с, 1H), 5.78 (м, 1H), 5.34 (м, 1H), 4.51 (м, 1H), 4.28 (м, 3H), 4.08 (с, 3H), 2.63 (с, 3H), 1.74 (д, 3H).	
12		4-((1-(4-(2-((диметиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)амино)-6-метокси-2-метоксихиназолин-7-ил(морфолино)метанон	546.2
		¹ H-ЯМР (300 мгц, CD ₃ OD): δ 7.77 (с, 1H), 7.49 (м, 2H), 7.39 (м, 3H), 7.26 (с, 1H), 7.17 (с, 1H), 6.09 (м, 1H), 3.97 (м, 5H), 3.77 (м, 4H), 3.62 (м, 2H), 3.26 (м, 2H), 2.55 (с, 3H), 2.38 (с, 6H), 1.84 (д, 3H).	
13		4-((1-(4-(2-((аминометил)фенил)тиофен-2-ил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил(морфолино)метанон	518.2
		¹ H-ЯМР (300 мгц, CD ₃ OD): δ 7.78 (с, 1H), 7.52 (м, 2H), 7.30 (м, 5H), 6.10 (м, 1H), 4.57 (с, 2H), 3.98 (с, 3H), 3.76 (м, 4H), 3.62 (м, 2H), 3.26 (м, 2H), 2.56 (с, 3H), 1.82 (д, 3H).	
14		4-((1-(4-(2-((гидроксиметил)фенил)тиофен-2-ил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил(морфолино)метанон	519.2
		¹ H-ЯМР (300 мгц, CD ₃ OD): δ 7.76 (с, 1H), 7.51 (м, 2H), 7.31 (м, 5H), 6.10 (м, 1H), 4.57 (с, 2H), 3.98 (с, 3H), 3.76 (м, 4H), 3.60 (м, 2H), 3.27 (м, 2H), 2.55 (с, 3H), 1.24 (д, 3H).	

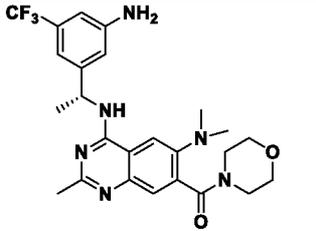
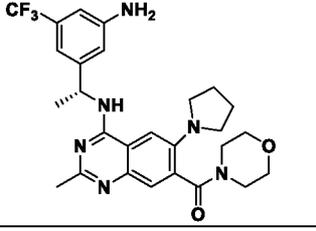
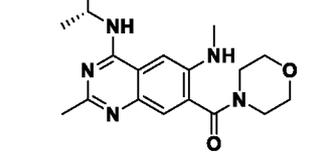
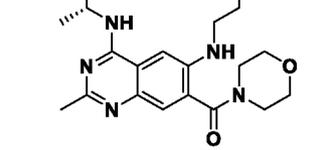
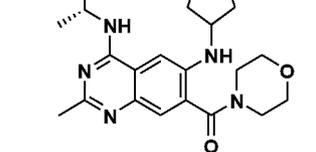
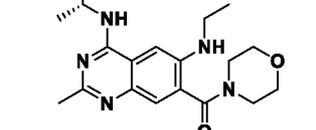
15		<p>(<i>R</i>)-(6-метокси-2-метил-4-((1-(3-(трифторметил)фенил)этил)амино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон</p>	475.2
¹ H-ЯМР (300 мгц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.38 (д, 1H), 7.85 (с, 2H), 7.78 (д, 1H), 7.60 (д, 2H), 7.41 (с, 1H), 5.74 (м, 1H), 3.96 (с, 3H), 3.65 (м, 4H), 3.49 (м, 2H), 3.12 (м, 2H), 2.37 (с, 3H), 1.67 (м, 3H).			
16		<p>(<i>R</i>)-(4-((1-(5-амино-2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон</p>	504.2
¹ H-ЯМР (300 мгц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.36 (д, 1H), 7.91 (с, 1H), 7.39 (с, 1H), 6.92 (д, 2H), 6.79 (с, 1H), 5.68 (м, 1H), 5.25 (с, 2H), 3.96 (с, 3H), 3.65 (м, 4H), 3.51 (м, 2H), 3.12 (м, 2H), 2.38 (д, 6H), 1.55 (м, 3H).			
17		<p>(<i>R</i>)-(4-((1-(3-амино-5-(фторфенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон</p>	440.2
¹ H-ЯМР (300 мгц, CD ₃ OD): δ 8.00 (с, 1H), 7.53 (с, 1H), 6.58 (с, 1H), 6.44 (м, 1H), 6.31 (м, 1H), 5.73 (м, 1H), 4.04 (с, 3H), 3.76 (м, 4H), 3.61 (м, 2H), 3.27 (м, 2H), 2.61 (с, 3H), 1.69 (д, 3H).			
18		<p>(<i>R</i>)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(1,1-диоксотiomорфолино)метанон</p>	538.1
¹ H-ЯМР (300 мгц, CD ₃ OD): δ 7.85 (с, 1H), 7.58 (с, 1H), 7.01 (м, 2H), 6.83 (с, 1H), 5.67 (м, 1H), 4.26 (м, 2H), 4.03 (с, 3H), 3.68 (м, 2H), 3.24 (м, 2H), 3.13 (м, 2H), 2.50 (с, 3H), 1.67 (д, <i>J</i> = 6.9 Гц, 3H).			
19		<p>(<i>R</i>)-(4-((1-(3-амино-2-метоксифенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон</p>	452.2
¹ H-ЯМР (300 мгц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.24 (м, 1H), 7.92 (с, 1H), 7.38 (с, 1H), 6.78 (м, 1H), 6.67 (м, 1H), 6.57 (м, 1H), 5.92 (м, 1H), 4.92 (м, 2H), 3.97 (с, 3H), 3.90 (д, 3H), 3.65 (м, 4H), 3.51 (м, 2H), 3.13 (м, 2H), 2.34 (с, 3H), 1.52 (м, 3H).			

20		<p>(R)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил) (тиазолидин-3-ил)метанон</p>	492.2
¹ H-ЯМР (300 мгц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.31 (д, 1H), 7.88 (с, 1H), 7.44 (с, 1H), 6.90 (д, 2H), 6.72 (с, 1H), 5.63 (м, 3H), 4.64 (с, 1H), 4.22 (с, 1H), 3.95 (с, 3H), 3.86 (м, 1H), 3.45 (м, 1H), 3.12 (м, 1H), 2.99 (м, 1H), 2.39 (с, 3H), 1.60 (д, 3H).			
21		<p>(R)-4-((1-(3-амино-5-метилфенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил) (морфолино)метанон</p>	436.2
¹ H-ЯМР (300 мгц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.20 (м, 1H), 7.87 (с, 1H), 7.39 (с, 1H), 6.63 (м, 2H), 6.48 (м, 1H), 5.60 (м, 1H), 4.92 (м, 2H), 3.94 (д, 3H), 3.65 (с, 4H), 3.54 (м, 2H), 3.12 (м, 2H), 2.40 (д, 3H), 2.20 (д, 3H), 1.55 (м, 3H).			
22		<p>(R)-3-амино-5-(1-((6-метокси-2-метил-7-(морфолин-4-карбонил)хиназолин-4-ил)амино)этил) бензонитрил</p>	447.2
¹ H-ЯМР (300 мгц, CD ₃ OD): δ 7.80 (с, 1H), 7.49 (с, 1H), 7.02 (м, 2H), 6.80 (с, 1H), 5.58 (м, 1H), 4.01 (с, 3H), 3.76 (м, 4H), 3.61 (м, 2H), 3.27 (м, 2H), 2.47 (с, 3H), 1.64 (д, 3H)			
23		<p>(R)-4-((1-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил) (морфолино) метанон</p>	447.2
¹ H-ЯМР (300 мгц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.29 (м, 1H), 7.86 (с, 1H), 7.37 (с, 1H), 7.27 (м, 1H), 7.09 (с, 1H), 5.63 (м, 1H), 3.95 (с, 3H), 3.64 (м, 4H), 3.48 (м, 2H), 3.32 (м, 2H), 2.95 (м, 2H), 2.36 (с, 3H), 2.09 (м, 2H), 1.58 (м, 3H)			
24		<p>(R)-4-((1-(3-амино-5-циклопропилфенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил) (морфолино)метанон</p>	462.2
¹ H-ЯМР (300 мгц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.18 (д, 1H), 7.86 (с, 1H), 7.38 (с, 1H), 6.41 (с, 2H), 6.10 (с, 1H), 5.55 (м, 1H), 4.89 (с, 2H), 3.95 (с, 3H), 3.65 (м, 4H), 3.50 (м, 2H), 3.38 (м, 2H), 3.11 (с, 2H), 2.39 (с, 3H), 1.83 (м, 1H), 1.53 (м, 3H), 0.83 (м, 2H), 0.55 (м, 2H)			

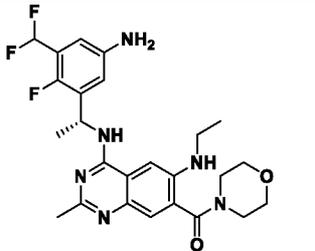
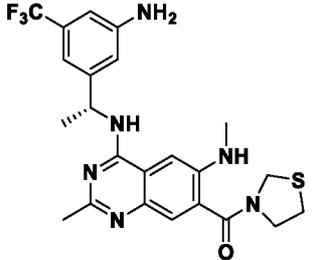
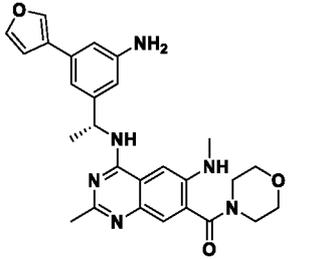
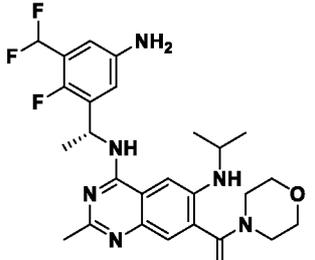
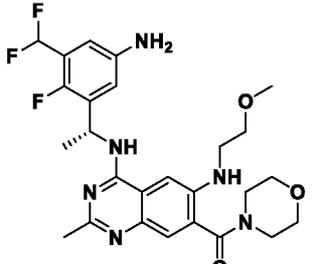
25		<p>(<i>R</i>)-4-((1-(5-амино-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон</p>	508.1
¹ H-ЯМР (300 мгЦ, CD ₃ OD): δ 7.84 (м, 1H), 7.47 (с, 1H), 6.92 (м, 1H), 6.77 (м, 1H), 5.72 (м, 1H), 4.00 (с, 3H), 3.78 (м, 4H), 3.57 (м, 2H), 3.22 (м, 2H), 2.39 (м, 3H), 1.64 (д, <i>J</i> = 7.4 Гц, 3H).			
26		<p>(<i>R</i>)-4-((1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон</p>	490.2
¹ H-ЯМР (300 мгЦ, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.30 (м, 1H), 7.92 (с, 1H), 7.41 (с, 1H), 7.09 (м, 1H), 6.79 (д, 1H), 6.63 (м, 1H), 5.78 (м, 1H), 5.20 (с, 2H), 3.97 (с, 3H), 3.66 (с, 4H), 3.54 (м, 2H), 3.13 (м, 2H), 2.35 (с, 3H), 1.60 (м, 3H).			
27		<p>4-(((<i>R</i>)-1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(((<i>S</i>)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон</p>	546.2
¹ H-ЯМР (300 мгЦ, CD ₃ OD): δ 7.79 (м, 1H), 7.58 (с, 1H), 7.52 (с, 1H), 7.01 (м, 1H), 6.83 (с, 1H), 5.67 (м, 1H), 5.25 (м, 1H), 3.94 (м, 4H), 3.81 (м, 4H), 3.62 (м, 2H), 3.34 (м, 2H), 2.49 (с, 3H), 2.38 (м, 2H), 1.68 (д, <i>J</i> = 5.4 Гц, 3H).			
28		<p>(<i>R</i>)-4-((1-(3-амино-5-(фуран-3-ил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон</p>	488.2
¹ H-ЯМР (300 мгЦ, CD ₃ OD): δ 8.04 (с, 1H), 7.80 (с, 1H), 7.51 (м, 2H), 6.97 (с, 1H), 6.83 (с, 1H), 6.74 (м, 2H), 5.80 (м, 1H), 4.04 (с, 3H), 3.78 (м, 4H), 3.61 (м, 2H), 3.27 (м, 2H), 2.64 (с, 3H), 1.75 (д, 3H)			
29		<p>(<i>R</i>)-4-((1-(3-амино-5-(дифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон</p>	472.2
¹ H-ЯМР (300 мгЦ, CD ₃ OD): δ 7.82 (с, 1H), 7.49 (с, 1H), 6.91 (с, 2H), 6.58 (с, 1H), 6.39 (м, 1H), 5.68 (м, 1H), 4.00 (с, 3H), 3.76 (м, 4H), 3.60 (м, 2H), 3.27 (м, 2H), 2.49 (с, 3H), 1.67 (д, 3H)			

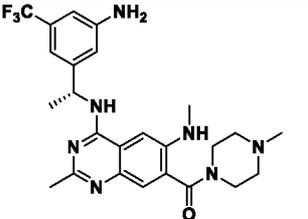
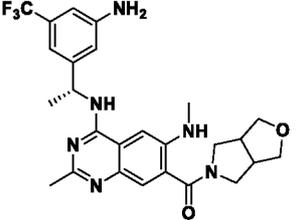
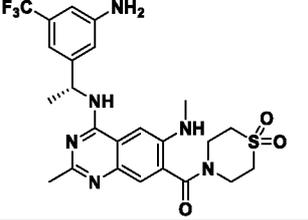
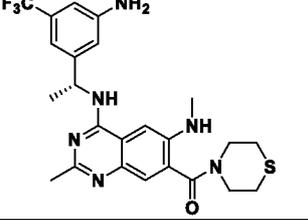
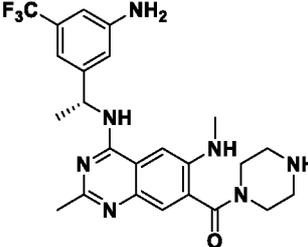
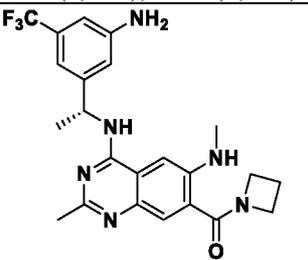
30		(R)-4-((1-(3-амино-5-(тиазол-5-ил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил(морфолино)метанол	505.2
¹ H-ЯМР (300 мгЦ, CD ₃ OD): δ 8.89 (с, 1H), 8.06 (д, 1H), 7.81 (с, 1H), 7.49 (с, 1H), 7.06 (с, 1H), 6.87 (с, 1H), 6.84 (м, 1H), 5.65 (м, 1H), 4.00 (с, 3H), 3.78 (м, 4H), 3.61 (м, 2H), 3.27 (м, 2H), 2.48 (с, 3H), 1.69 (д, 3H)			
31		(R)-4-((1-(3-(этиламино)-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил(морфолино)метанол	518.2
¹ H-ЯМР (300 мгЦ, CD ₃ OD): δ 7.82 (д, 1H), 7.51 (с, 1H), 6.98 (д, 2H), 6.71 (с, 1H), 5.68 (м, 1H), 4.02 (с, 3H), 3.77 (м, 4H), 3.63 (м, 2H), 3.35 (м, 2H), 3.28 (м, 2H), 2.49 (с, 3H), 1.68 (д, J = 6.9 Гц, 3H), 1.25 (м, 3H).			
32		Метил (R)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-(2-метоксиэтокси)-2-метилхиназолин-7-ил(морфолино)метанол	534.2
¹ H-ЯМР (300 мгЦ, ДМСО-d ₆): δ 8.31 (м, 1H), 7.86 (с, 1H), 7.41 (с, 1H), 6.89 (м, 2H), 6.71 (с, 1H), 5.57 (м, 3H), 4.28 (м, 2H), 3.94-3.50 (м, 8H), 3.37 (м, 3H), 3.16 (м, 2H), 2.39 (с, 3H), 1.59 (м, 3H).			
33		(R)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-(фторметил)-6-метоксихиназолин-7-ил(морфолино)метанол	508.2
¹ H-ЯМР (300 мгЦ, CD ₃ OD): δ 7.92 (с, 1H), 7.68 (с, 1H), 7.00 (м, 2H), 6.83 (с, 1H), 5.68 (м, 1H), 5.51 (м, 1H), 5.39 (м, 1H), 4.01 (с, 3H), 3.79 (м, 4H), 3.63 (м, 2H), 3.23 (м, 2H), 1.69 (д, J = 7.2 Гц, 3H).			
34		(R)-N-(1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)-6-метокси-2-метил-7-(морфолинометил)хиназолин-4-амин	476.2
¹ H-ЯМР (300 мгЦ, ДМСО-d ₆): δ 8.11 (д, 1H), 7.71 (с, 1H), 7.57 (с, 1H), 6.85 (м, 2H), 6.69 (с, 1H), 5.57 (м, 3H), 3.92 (с, 3H), 3.61 (м, 4H), 3.57(с, 2H), 2.44 (м, 4H), 2.36 (с, 3H), 1.56 (д, 3H)			
35		(R)-N-(1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)-6-метокси-2-метил-7-(морфолинометил)хиназолин-4-амин	476.2

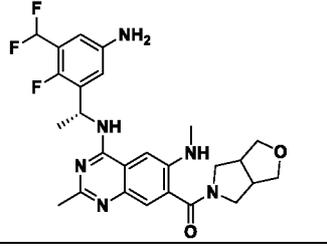
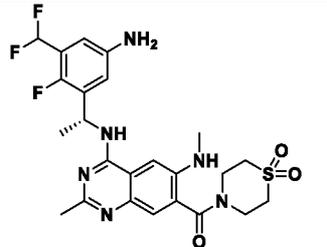
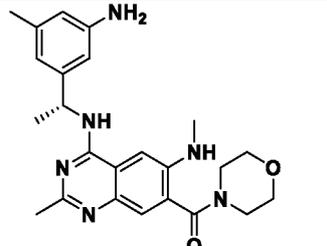
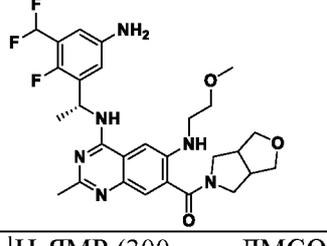
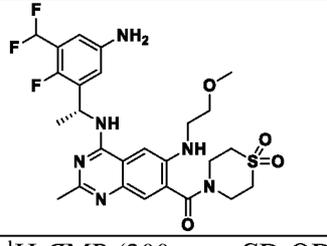
		¹ H-ЯМР (300 мгц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.11 (д, 1H), 7.76 (с, 1H), 7.55 (с, 1H), 7.06 (т, 1H), 6.74 (м, 1H), 6.58 (м, 1H), 5.72 (м, 3H), 5.16 (с, 2H), 3.94 (с, 3H), 3.60 (м, 4H), 3.56(с, 2H), 2.42 (м, 4H), 2.31 (с, 3H), 1.55 (д, 3H)	
36		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)-6-метокси-2-метил-7-((тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)окси)хиназолин-4-амин	477.2
		¹ H-ЯМР (300 мгц, CD ₃ OD): δ 7.67 (с, 1H), 7.06 (с, 1H), 6.99 (м, 2H), 6.82 (с, 1H), 5.64 (м, 1H), 4.74 (м, 1H), 4.12 (м, 5H), 3.66 (м, 2H), 2.46 (с, 3H), 2.16 (м, 2H), 1.86 (м, 2H), 1.67 (д, 3H)	
37		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)-6-метокси-2-метил-7-((тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)окси)хиназолин-4-амин	477.2
		¹ H-ЯМР (300 мгц, CD ₃ OD): δ 7.73 (с, 1H), 7.09 (с, 1H), 6.79 (м, 3H), 5.81 (м, 1H), 4.59 (м, 1H), 3.99 (м, 5H), 3.66 (м, 2H), 2.42 (с, 3H), 2.17 (м, 2H), 1.73 (м, 2H), 1.62 (д, 3H)	
38		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(3-амино-5-(трифторметил) фенил)этил)-6-метокси-2-метил-7-((тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил) метокси)хиназолин-4-амин	491.2
		¹ H-ЯМР (300 мгц, CD ₃ OD): δ 7.46 (с, 1H), 7.00 (с, 3H), 6.83 (с, 1H), 5.67 (кв, 1H), 4.08~4.10 (м, 7H), 3.73 (м, 2H), 3.50 (т, 2H), 2.54 (с, 3H), 1.89 (м, 2H), 1.68 (д, 3H), 1.57 (м, 2H)	
39		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(3-амино-5-(трифторметил) фенил)этил)-6-метокси-2-метил-7-(оксетан-3-илметокси)хиназолин-4-амин	463.2
		¹ H-ЯМР (300 мгц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.00 (д, 1H), 7.71 (с, 1H), 7.10 (с, 1H), 6.89 (д, 2H), 6.70 (с, 1H), 5.59 (м, 3H), 4.76 (м, 2H), 4.47 (м, 2H), 4.34 (м, 2H), 3.90 (с, 3H), 3.50 (м, 1H), 2.36 (с, 3H), 1.57 (д, 3H)	
40		(<i>R</i>)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил) фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил) (морфолино)метанон	489.2 [M+H] ⁺
		¹ H-ЯМР (300 мгц, CD ₃ OD): δ 7.38 (с, 1H), 7.28 (с, 1H), 6.99 (м, 2H), 6.82 (с, 1H), 5.67 (м, 1H), 3.73 (м, 8H), 2.96 (с, 3H), 2.46 (с, 3H), 1.67 (д, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H).	

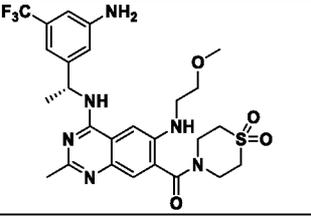
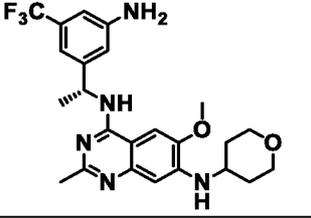
41		<p>(<i>R</i>)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-(диметиламино)-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанол</p>	503.2 [M+H] ⁺
¹ H-ЯМР (300 мгц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 7.77 (д, 1H), 7.38 (с, 1H), 6.90 (д, 2H), 6.74 (с, 1H), 5.68 (м, 3H), 3.77 (м, 6H), 3.11 (м, 2H), 2.87 (д, 6H), 2.47 (с, 3H), 1.63 (м, 3H).			
42		<p>(<i>R</i>)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(пирролидин-1-ил)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанол</p>	529.3 [M+H] ⁺
¹ H-ЯМР (300 мгц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.17 (д, 1H), 7.34 (м, 2H), 6.90 (д, 2H), 6.70 (с, 1H), 5.65 (м, 3H), 3.76 (м, 6H), 3.28 (м, 6H), 2.35 (д, 3H), 1.98 (м, 4H), 1.58 (м, 3H).			
43		<p>(<i>R</i>)-4-((1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанол</p>	489.2 [M+H] ⁺
¹ H-ЯМР (300 мгц, CD ₃ OD): δ 7.38 (с, 1H), 7.32 (с, 1H), 7.09 (м, 2H), 5.78 (м, 1H), 3.67 (м, 8H), 2.98 (с, 3H), 2.42 (с, 3H), 1.67 (д, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H).			
44		<p>(<i>R</i>)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанол</p>	533.2 [M+H] ⁺
¹ H-ЯМР (300 мгц, CD ₃ OD): δ 7.39 (м, 2H), 6.99 (м, 1H), 6.83 (с, 1H), 5.65 (м, 1H), 3.76 (м, 8H), 3.68 (м, 4H), 3.66 (с, 3H), 2.52 (с, 3H), 1.66 (д, <i>J</i> = 6.9 Гц, 3H).			
45		<p>(<i>R</i>)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-(циклопентиламино)-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанол</p>	543.2 [M+H] ⁺
¹ H-ЯМР (300 мгц, CD ₃ OD): δ 7.44 (с, 1H), 7.38 (с, 1H), 6.99 (м, 2H), 6.84 (м, 1H), 5.73 (м, 1H), 4.08 (м, 1H), 3.67 (м, 8H), 2.52 (с, 3H), 1.81 (м, 4H), 1.73 (м, 3H), 1.53 (м, 4H).			
46		<p>(<i>R</i>)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-(этиламино)-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанол</p>	503.2 [M+H] ⁺

		^1H -ЯМР (300 мгц, ДМСО- d_6): δ 8.74 (с, 1H), 7.37 (д, 2H), 6.89 (д, 2H), 6.73 (с, 1H), 5.76 (м, 4H), 3.65 (м, 6H), 3.33 (м, 4H), 2.43 (с, 3H), 1.62 (д, 3H), 1.26 (м, 3H).	
47		(<i>R</i>)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-(изопропиламино)-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон	517.2 [M+H] ⁺
		^1H -ЯМР (300 мгц, CD ₃ OD): δ 7.36 (м, 2H), 6.98 (м, 2H), 6.80 (с, 1H), 5.64 (м, 1H), 3.92 (м, 1H), 3.69 (м, 8H), 2.42 (с, 3H), 1.64 (д, 3H), 1.27 (м, 6H).	
48		(<i>R</i>)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон	559.2 [M+H] ⁺
		^1H -ЯМР (300 мгц, ДМСО- d_6): δ 7.42 (с, 1H), 7.34 (с, 1H), 6.88 (с, 1H), 6.85 (с, 1H), 6.42 (с, 1H), 5.68 (р, 1H), 5.57(ушир, 2H), 5.15(д, 1H), 3.90 (д, 2H), 3.82-3.48 (ушир, 10H), 2.41 (с, 3H), 1.92(д, 2H), 1.62 (д, 3H), 1.57-1.48 (м, 2H).	
49		(<i>R</i>)- N^4 -(1-(3-амино-5-(трифторметил) фенил)этил)- $N^{6,2}$ -диметил-7-(морфолинометил)хиназолин-4,6-диамин	475.2 [M+H] ⁺
		^1H -ЯМР (300 мгц, cdcl ₃): δ 7.52 (с, 1H), 7.11 (с, 1H), 7.00 (м, 1H), 6.82 (с, 1H), 6.49 (м, 2H), 5.71 (м, 1H), 3.89 (с, 2H), 3.71 (м, 6H), 2.97 (с, 3H), 2.59 (с, 3H), 2.44 (м, 4H), 1.71 (д, 3H).	
50		(<i>R</i>)-4-((1-(5-амино-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон	507.2 [M+H] ⁺
		^1H -ЯМР (300 мгц, CD ₃ OD): δ 7.38 (с, 1H), 7.32 (с, 1H), 7.09 (м, 2H), 6.95 (м, 1H), 6.81 (м, 1H), 5.75 (м, 1H), 3.68 (м, 8H), 2.98 (с, 3H), 2.41 (с, 3H), 1.68 (д, J = 6.9 Гц, 3H).	
51		(<i>R</i>)-4-((1-(3-амино-5-(дифторметил) фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил (морфолино)метанон	471.2 [M+H] ⁺
		^1H -ЯМР (300 мгц, ДМСО- d_6): δ 9.15 (д, 1H), 7.34 (д, 2H), 7.03-6.66 (м, 3H), 6.62 (с, 1H), 5.81 (д, 1H), 5.73 (м, 1H), 5.45 (д, 2H), 3.68-3.51(м, 6H), 3.32(с, 2H), 2.88 (д, 3H), 2.48 (с, 3H), 1.62 (д, 3H).	

52		<p>(<i>R</i>)-4-((1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-(этиламино)-2-метилкиназолин-7-ил) (морфолино)метанон</p>	503.2 [M+H] ⁺
¹ H-ЯМР (300 мгц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.53 (с, 1H), 7.41 (д, 2H), 7.27-6.90 (м, 1H), 6.76 (д, 1H), 6.63 (м, 1H), 5.81 (м, 1H), 5.36 (с, 1H), 5.27 (д, 2H), 3.64(с, 6H), 3.32(м, 4H), 2.37 (с, 3H), 1.60 (д, 3H), 1.28 (м, 3H).			
53		<p>(<i>R</i>)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил) (тиазолидин-3-ил)метанон</p>	491.2 [M+H] ⁺
¹ H-ЯМР (300 мгц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.10 (д, 1H), 7.36 (с, 1H), 7.22 (с, 1H), 6.90 (д, 2H), 6.70 (с, 1H), 5.61-5.53 (м, 4H), 4.55 (м, 2H), 3.72 (м, 2H), 3.04 (м, 2H), 2.87 (м, 3H), 2.34 (с, 3H), 1.58 (д, 3H).			
54		<p>(<i>R</i>)-4-((1-(3-амино-5-(фуран-3-ил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил) (морфолино)метанон</p>	487.2 [M+H] ⁺
¹ H-ЯМР (300 мгц, CD ₃ OD): δ 7.80 (с, 1H), 7.52 (с, 1H), 7.38 (с, 1H), 7.29 (с, 1H), 7.01 (с, 1H), 6.77 (с, 1H), 6.75 (с, 1H), 6.72 (с, 1H), 5.67 (м, 1H), 3.66 (м, 8H), 2.96 (с, 3H), 2.46 (с, 3H), 1.67 (д, J = 7.2 Гц, 3H).			
55		<p>(<i>R</i>)-4-((1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-(изопропиламино)-2-метилкиназолин-7-ил)(морфолино)метанон</p>	517.2 [M+H] ⁺
¹ H-ЯМР (300 мгц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.03 (д, 1H), 7.40 (с, 1H), 7.27 (с, 1H), 7.07 (т, 1H), 6.73 (м, 1H), 6.58 (м, 1H), 5.71 (м, 1H), 5.17 (с, 2H), 4.80 (м, 1H), 3.94 (м, 1H), 3.72 (м, 8H), 2.28 (с, 3H), 1.55 (д, 3H), 1.23 (м, 6H).			
56		<p>(<i>R</i>)-4-((1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метилкиназолин-7-ил)(морфолино)метанон</p>	533.2 [M+H] ⁺
¹ H-ЯМР (300 мгц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.06 (д, 1H), 7.40 (с, 1H), 7.30 (с, 1H), 7.07 (т, 1H), 6.74 (м, 1H), 6.59 (м, 1H), 5.72 (м, 1H), 5.21 (м, 3H), 3.60 (м, 8H), 3.42 (м, 4H), 3.31 (с, 3H), 2.29 (с, 3H), 1.55 (д, 3H).			

57		<p>(<i>R</i>)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил(4-метилпиперазин-1-ил)метанон</p>	502.2 [M+H] ⁺
¹ H-ЯМР (300 мгЦ, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.32 (с, 1H), 7.26 (д, 2H), 6.90 (д, 2H), 6.71 (с, 1H), 5.64-5.46 (м, 4H), 3.74 (м, 4H), 2.87 (д, 3H), 2.38-2.26 (м, 10H), 1.60 (д, 3H).			
58		<p>(4-(((<i>R</i>)-1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил(тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)метанон</p>	515.2 [M+H] ⁺
¹ H-ЯМР (300 мгЦ, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 9.12 (м, 1H), 7.36 (д, 2H), 6.90 (д, 2H), 6.74 (с, 1H), 5.88-5.60 (м, 4H), 3.80-3.45 (м, 8H), 2.92 (м, 5H), 2.48 (с, 3H), 1.60 (д, 3H).			
59		<p>(<i>R</i>)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил(1,1-диоксотiomорфолино)метанон</p>	537.2 [M+H] ⁺
¹ H-ЯМР (300 мгЦ, CD ₃ OD): δ 7.42 (с, 1H), 7.27 (с, 1H), 6.99 (м, 2H), 6.80 (м, 1H), 5.64 (м, 1H), 3.22 (м, 8H), 2.94 (с, 3H), 2.44 (с, 3H), 1.65 (д, 3H).			
60		<p>(<i>R</i>)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил(тиоморфолино)метанон</p>	505.2 [M+H] ⁺
¹ H-ЯМР (300 мгЦ, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.07 (д, 1H), 7.25 (с, 1H), 7.19 (с, 1H), 6.90 (д, 2H), 6.70 (с, 1H), 5.60-5.53 (м, 3H), 5.36 (м, 1H), 3.89 (м, 2H), 3.50 (м, 2H), 2.85 (м, 3H), 2.73 (м, 2H), 2.53 (м, 2H), 2.34 (с, 3H), 1.55 (д, 3H).			
61		<p>(<i>R</i>)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил(пиперазин-1-ил)метанон</p>	488.2 [M+H] ⁺
¹ H-ЯМР (300 мгЦ, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.06 (д, 1H), 7.21 (д, 2H), 6.90 (д, 2H), 6.70 (с, 1H), 5.64-5.33 (м, 4H), 3.61 (м, 2H), 3.18 (м, 2H), 2.86 (д, 3H), 2.78-2.55 (м, 4H), 2.34 (с, 3H), 1.58 (д, 3H).			
62		<p>(<i>R</i>)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил(азетидин-1-ил)метанон</p>	459.2 [M+H] ⁺
¹ H-ЯМР (300 мгЦ, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.16 (м, 1H), 7.42 (с, 1H), 7.20 (с, 1H), 6.88 (м, 2H), 6.69 (с, 1H), 6.35 (м, 1H), 5.56 (м, 3H), 4.12 (м, 2H), 4.04 (м, 2H) 2.87 (м,			

		3H), 2.34 (с, 3H), 2.22 (м, 2H), 1.56 (д, 3H).	
63		(4-(((<i>R</i>)-1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(тетрагидро-1 <i>H</i> -фууро[3,4-с]пиррол-5(3 <i>H</i>)-ил)метанон	515.2 [M+H] ⁺
		¹ H-ЯМР (300 мгц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 9.56 (м, 1H), 7.44 (д, 2H), 7.27-6.91 (м, 1H), 6.80 (д, 1H), 6.67 (м, 1H), 6.06-5.32 (м, 4H), 3.80-3.43 (м, 8H), 2.91 (м, 5H), 2.50 (с, 3H), 1.65 (д, 3H).	
64		(<i>R</i>)-(4-((1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(1,1-диоксотiomорфолино)метанон	537.2 [M+H] ⁺
		¹ H-ЯМР (300 мгц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.09 (м, 1H), 7.41 (с, 1H), 7.26 (т, 1H), 6.75 (м, 2H), 6.59 (м, 1H), 5.72 (м, 1H), 5.19 (м, 2H), 4.07 (м, 2H), 3.58 (м, 2H), 3.31 (м, 2H), 3.19 (м, 2H), 2.87 (м, 3H), 2.29 (с, 3H), 1.55 (д, 3H).	
65		(<i>R</i>)-(4-((1-(3-амино-5-метилфенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон	435.2 [M+H] ⁺
		¹ H-ЯМР (300 мгц, CD ₃ OD): δ 7.37 (с, 1H), 7.28 (с, 1H), 6.66 (м, 2H), 6.47 (с, 1H), 5.65 (м, 1H), 3.98 (м, 8H), 2.96 (с, 3H), 2.48 (с, 3H), 2.24 (с, 3H), 1.66 (с, 3H).	
66		(4-(((<i>R</i>)-1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метилхиназолин-7-ил)(тетрагидро-1 <i>H</i> -фууро[3,4-с]пиррол-5(3 <i>H</i>)-ил)метанон	559.2 [M+H] ⁺
		¹ H-ЯМР (300 мгц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.63 (м, 1H), 7.46 (д, 2H), 7.09-6.91 (м, 1H), 6.76 (д, 1H), 6.63 (м, 1H), 5.78-5.24 (м, 4H), 4.11-3.32 (м, 15H), 2.91 (м, 2H), 2.37 (с, 3H), 1.60 (д, 3H).	
67		(<i>R</i>)-(4-((1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метилхиназолин-7-ил)(1,1-диоксотiomорфолино)метанон	581.2 [M+H] ⁺
		¹ H-ЯМР (300 мгц, CD ₃ OD): δ 7.40 (с, 1H), 7.38 (с, 1H), 6.88 (т, 1H), 6.85 (м, 1H), 6.77 (м, 1H), 5.77 (м, 1H), 4.59 (м, 4H), 3.69 (м, 6H), 3.48 (м, 2H), 3.42 (с, 3H), 2.39 (с, 3H), 1.65 (д, 3H).	

68		<p>(<i>R</i>)-4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метилхиназолин-7-ил(1,1-диоксотiomорфолино)метанон</p>	581.2 [M+H] ⁺
¹ H-ЯМР (300 мгц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.07 (м, 1H), 7.42 (с, 1H), 7.32 (с, 1H), 6.87 (м, 2H), 6.69 (с, 1H), 5.56 (м, 3H), 5.31 (м, 1H), 3.59 (м, 2H), 3.41 (м, 4H), 3.29 (м, 9H), 2.33 (с, 3H), 1.55 (д, 3H).			
69		<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>⁴-(1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)-6-метокси-2-метил-<i>N</i>⁷-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)хиназолин-4,7-диамин</p>	476.2
¹ H-ЯМР (300 мгц, CD ₃ OD): δ 7.52 (с, 1H), 6.96 (м, 2H), 6.80 (м, 1H), 6.61 (с, 1H), 5.63 (м, 1H), 3.98 (м, 5H), 3.68 (м, 1H), 3.58 (м, 2H), 2.44 (с, 3H), 2.04 (м, 2H), 1.67 (м, 5H).			

Экспериментальный пример 1. Тестирование способности SOS1 ингибировать замещение ГТФ

Чтобы определить, ингибируют ли описанные выше примеры соединений связывание SOS1 с KRAS G12C, проводили тестирование методом гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF), используя G12C(#MSC-11-538) и SOS1-Strep(#MSC-11-502), приобретенные у Reaction Biology Corporation (MA, USA). Активность фермента SOS1 определяли, измеряя количество ГТФ, связанного с KRAS G12C белками, используя принцип резонансного переноса энергии флуоресценции с временным разрешением (TR-FRET). Принимая в расчет принцип, что тербий, связанный с GST-связывающим антителом в белке GST-KRAS G12C, работает как донор в резонансном переносе энергии флуоресценции (FRET), а ГТФ, связанная с KRAS G12C белком, помечена флуоресцентным агентом DY-647P1 и работает как ресивер, то чем больше ГТФ связано с KRAS G12C белком по реакции замещения с SOS1 в данном тесте, тем более сильный сигнал HTRF или FRET регистрируется.

Кратко суммируя, помеченные глутатион-S-трансферазой (GST) KRAS G12C белки (состоящие из остатков аминокислот от 2 до 169), необходимые для данной реакции, стрептавидин-меченые SOS1 белки (состоящие из остатков аминокислот от 564 до 1049, которые представляют собой каталитический домен), анти-GST антитело (#61GSTKLA) от CISBIO corporation, нуклеиновую кислоту (#NU-820-647P1) от Jena Bioscience gmbh смешивали в буферном растворе, приготовленном из 10 mM HEPES pH7.4, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl₂ и 1 mM дитиотреитола (DTT), полученную смесь помещали в 384-луночный планшет и проводили реакцию при комнатной температуре. Затем измеряли сигнал FRET в планшет-ридере Perkin Elmer Envision. В данном случае возбуждающий сигнал

(возбуждение) замеряли при 320 нм, а сигнал эмиссии (эмиссию) замеряли при 615/665 нм. Уровень флуоресценции в эксперименте без SOS1 белка принимали за значение фонового сигнала, и это значение фонового сигнала вычитали из всех полученных значений HTRF. Уровень флуоресценции в эксперименте без синтезированного соединения принимали за контрольное значение, и это значение служило точкой сравнения как 100%. Для каждого из примеров соединений измеряли флуоресценцию при концентрациях 1.6, 8, 40, 200 и 1000 нМ (5 точек, 5-кратные измерения), и значение 50%-ного ингибирования (IC₅₀) для каждого соединения вычисляли с помощью программы graphpad Prism. Полученные в результате значения активности ингибирования KRAS G12C-SOS1 связывания для каждого из примеров соединений приведены ниже в таблице 2.

Когда значение IC₅₀ составляло 50 нм или меньше, активность ингибирования обозначали как +++ . Когда значение IC₅₀ составляло больше 50 нм, но не больше 100 нм, активность ингибирования обозначали как ++ . Когда значение IC₅₀ составляло больше 100 нм, активность ингибирования обозначали как + .

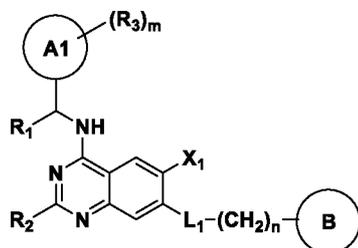
Таблица 2

Соединение	IC ₅₀ (нм)	Соединение	IC ₅₀ (нм)	Соединение	IC ₅₀ (нм)
Пример 1	+++	Пример 24	++	Пример 47	++
Пример 2	++	Пример 25	+++	Пример 48	+
Пример 3	+	Пример 26	+++	Пример 49	++
Пример 4	++	Пример 27	++	Пример 50	+++
Пример 5	+	Пример 28	+++	Пример 51	+++
Пример 6	++	Пример 29	+++	Пример 52	++
Пример 7	+	Пример 30	++	Пример 53	+++
Пример 8	+	Пример 31	++	Пример 54	++
Пример 9	+++	Пример 32	+	Пример 55	+++
Пример 10	+	Пример 33	+	Пример 56	+++
Пример 11	+	Пример 34	+	Пример 57	++
Пример 12	++	Пример 35	+++	Пример 58	+++
Пример 13	++	Пример 36	++	Пример 59	+++
Пример 14	+	Пример 37	+	Пример 60	+++
Пример 15	+	Пример 38	+	Пример 61	+++
Пример 16	++	Пример 39	+	Пример 62	++
Пример 17	+++	Пример 40	+++	Пример 63	+++
Пример 18	+++	Пример 41	++	Пример 64	+++
Пример 19	+	Пример 42	+	Пример 65	++
Пример 20	+++	Пример 43	+++	Пример 66	
Пример 21	++	Пример 44	++	Пример 67	
Пример 22	+	Пример 45	++	Пример 68	+++
Пример 23	++	Пример 46	++	Пример 69	+

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из соединений химической формулы 1, изображенной ниже, и фармацевтически приемлемых солей, оптических изомеров, диастереомеров, гидратов и сольватов соединений химической формулы 1:

Химическая формула 1



В химической формуле 1

R₁ представляет собой атом водорода или C₁₋₄ алкил;

R₂ представляет собой атом водорода, C₁₋₄ алкил, галоген C₁₋₄ алкил, C₂₋₆ алкенил или C₂₋₆ алкинил;

R₃ представляет собой R_{3a} или -L₂-A₂;

R_{3a} каждый независимо представляют собой галоген, гидрокси-группу, циано-группу, амино-группу, амин, нитро-группу, оксо (=O), C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, галоген C₁₋₆ алкил, amino C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси-группу, гидрокси-C₁₋₄ алкил, -CF₂H, -(CH₂)_r-NH(CO)-R_a или -(CH₂)_r-nr_arb, и R_a и R_b каждый независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆ алкила, галоген C₁₋₆ алкила, гидрокси-C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ алкокси-группы, -CF₂H и C₃₋₈ карбоциклила;

R представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 1;

M представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 5;

L₂ представляет собой простую связь, -O-(CH₂)_p или -CH=CH-(CH₂)_q;

P представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 3;

Q представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2;

A₁ и A₂ каждый независимо представляют собой C₆₋₁₀ арил, C₄₋₁₀ гетероарил, C₃₋₁₀ карбоциклил, C₂₋₁₀ гетероциклил или C₉₋₁₂ бициклический гетероциклил, где C₆₋₁₀ арил, C₄₋₁₀ гетероарил, C₃₋₁₀ карбоциклил, C₂₋₁₀ гетероциклил или C₉₋₁₂ бициклический гетероциклил в A₂ является незамещенным или замещен одним или больше заместителями r_{3a},

X₁ представляет собой -O(R₄) или -N(R₅)(R₆);

R₄ представляет собой атом водорода, C₁₋₆ алкил, гидрокси C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил,

C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₁₀ карбоцикллил, C₂₋₉ гетероцикллил, C₆₋₁₀ арил, C₄₋₁₀ гетероарил, C₈₋₁₆ спирокарбоцикллил, C₆₋₁₄ гетероспирокарбоцикллил, C₈₋₁₆ конденсированный карбоцикллил, C₆₋₁₄ конденсированный гетероцикллил, C₈₋₁₆ мостиковый карбоцикллил или C₆₋₁₄ мостиковый гетероцикллил, каждый из которых является незамещенным или замещен галогеном, гидроксигруппой, нитрогруппой, оксо (=O), цианогруппой, галоген C₁₋₆ алкилом, C₁₋₆ алкилом, C₂₋₆ алкенилом, C₂₋₆ алкинилом, C₁₋₆ алкоксигруппой, галоген C₁₋₆ алкоксигруппой, -S(O)-C₁₋₄ алкилом, -S(O)₂-C₁₋₄ алкилом, -C(O)-nr_cr_d, -C(O)or_c, -or_c или -nr_cr_d, где R_c и R_d каждый независимо представляют собой атом водорода или C₁₋₆ алкил;

R₅ и R₆ каждый независимо представляют собой атом водорода, C₁₋₆ алкил, гидроксигруппой C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₁₀ карбоцикллил, C₂₋₉ гетероцикллил, C₆₋₁₀ арил, C₄₋₁₀ гетероарил, C₈₋₁₆ спирокарбоцикллил, C₆₋₁₄ гетероспирокарбоцикллил, C₈₋₁₆ конденсированный карбоцикллил, C₆₋₁₄ конденсированный гетероцикллил, C₈₋₁₆ мостиковый карбоцикллил или C₆₋₁₄ мостиковый гетероцикллил, где C₁₋₆ алкил, гидроксигруппой C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₁₀ карбоцикллил, C₂₋₉ гетероцикллил, C₆₋₁₀ арил, C₄₋₁₀ гетероарил, C₈₋₁₆ спирокарбоцикллил, C₆₋₁₄ гетероспирокарбоцикллил, C₈₋₁₆ конденсированный карбоцикллил, C₆₋₁₄ конденсированный гетероцикллил, C₈₋₁₆ мостиковый карбоцикллил или C₆₋₁₄ мостиковый гетероцикллил является незамещенным или замещен одной или больше функциональными группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, нитрогруппы, оксо (=O), цианогруппы, галоген C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ алкоксигруппы, галоген C₁₋₆ алкоксигруппы, -S(O)-C₁₋₄ алкила, -S(O)₂-C₁₋₄ алкила, -C(O)-nr_er_f, -C(O)or_e, -or_e и -nr_er_f, где R_e и R_f каждый независимо представляют собой атом водорода или C₁₋₆ алкил, или

альтернативно, -N(R₅)(R₆) представляет собой C₂₋₉ гетероцикллил, C₆₋₁₄ гетероспирокарбоцикллил, C₆₋₁₄ конденсированный гетероцикллил, C₆₋₁₄ мостиковый гетероцикллил или C₄₋₁₀ гетероарил, в каждом из которых R₅ и R₆ соединены друг с другом и формируют кольцо вместе с атомом азота, содержащимся в -N(R₅)(R₆), где C₂₋₉ гетероцикллил, C₆₋₁₄ гетероспирокарбоцикллил, C₆₋₁₄ конденсированный гетероцикллил, C₆₋₁₄ мостиковый гетероцикллил или C₄₋₁₀ гетероарил является незамещенным или замещен одной или больше функциональными группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, нитрогруппы, оксо (=O), цианогруппы, галоген C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ алкоксигруппы, галоген C₁₋₆ алкоксигруппы, -S(O)-C₁₋₄ алкила, -S(O)₂-C₁₋₄ алкила, -C(O)-nr_gr_h, -C(O)or_g, -or_g и -nr_gr_h, где R_g и R_h каждый независимо представляют собой атом водорода, C₁₋₆ алкил, гидроксигруппой C₁₋₆ алкил,

C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, галоген C_{1-6} алкокси или C_{3-8} карбоциклл;

L_1 представляет собой простую связь, $-C(O)-$, $-O-$ или $-NH-$;

N представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2; и

\textcircled{B} представляет собой C_{3-10} карбоциклл, C_{2-9} гетероциклл, C_{6-10} арил, C_{4-10} гетероарил, C_{6-14} гетероспирокарбоциклл, C_{6-14} конденсированный гетероциклл или C_{6-14} мостиковый гетероциклл, где C_{3-10} карбоциклл, C_{2-9} гетероциклл, C_{6-10} арил, C_{4-10} гетероарил, C_{6-14} гетероспирокарбоциклл, C_{6-14} конденсированный гетероциклл или C_{6-14} мостиковый гетероциклл является незамещенным или замещен одной или больше функциональными группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, нитро-группы, оксо ($=O$), галоген C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси-группы, $-S(O)-C_{1-4}$ алкила, $-S(O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-C(O)-nR_iR_j$, $-C(O)OR_i$, $-OR_i$ и $-nR_iR_j$, где R_i и R_j каждый независимо представляют собой атом водорода или C_{1-6} алкил.

2. Соединение по п. 1, где $\textcircled{A1}$ и $\textcircled{A2}$ каждый независимо представляют собой C_{6-10} арил или C_{4-10} гетероарил.

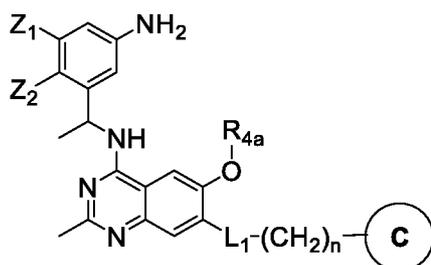
3. Соединение по п. 1, где R_{3a} каждый независимо представляют собой галоген, гидроксигруппу, циано-группу, амино-группу, амин, нитро-группу, C_{1-6} алкил, галоген C_{1-6} алкил, амино C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, $-CF_2H$, C_{6-10} арил, C_{3-6} циклил, $-(CH_2)_r-C_{2-6}$ гетероциклл, $-(CH_2)_r-NH(CO)-R_a$ или $-(CH_2)_r-nR_aR_b$, где R_a и R_b каждый независимо представляют собой атом водорода, C_{1-6} алкил, $-CF_3$ или $-CF_2H$.

4. Соединение по п. 1, где R_4 представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} карбоциклл или C_{2-9} гетероциклл, и

R_5 и R_6 каждый независимо представляют собой атом водорода, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} карбоциклл или C_{2-9} гетероциклл, или $-N(R_5)(R_6)$ представляет собой C_{2-9} гетероциклл.

5. Соединение по п. 1, где соединение химической формулы 1 представляет собой соединение химической формулы 2, изображенное ниже:

Химическая формула 2



В химической формуле 2

L_1 представляет собой простую связь, $-C(O)-$, $-O-$ или $-NH-$;

N представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2; и

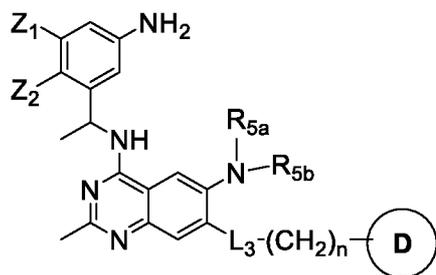
Z_1 и Z_2 каждый независимо представляют собой атом водорода, $-F$, $-CF_2H$, $-CF_3$, $-CH_3$ или $-NH_2$, за исключением случая когда Z_1 и Z_2 оба представляют собой атом водорода;

R_{4a} представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкил, C_{3-10} карбоцикллил или C_{2-9} гетероцикллил;

с представляет собой морфолинил, тиоморфолинил, диоксотиморфолинил, пиперазинил, тиазолидинил, тетрагидропиранил, гексагидро-1*H*-фуоро[3,4-с]пирролил, оксетанил или азетидинил, где морфолинил, тиоморфолинил, диоксотиморфолинил, пиперазинил, тиазолидинил, тетрагидропиранил, гексагидро-1*H*-фуоро[3,4-с]пирролил, оксетанил или азетидинил является незамещенным или замещен одной или больше функциональными группами, выбранными из группы, состоящей из галогена или $-CH_3$.

6. Соединение по п. 1, где соединение химической формулы 1 представляет собой соединение химической формулы 3, изображенное ниже:

Химическая формула 3



В химической формуле 3

L_3 представляет собой простую связь или $-C(O)-$;

N представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2; и

Z_1 и Z_2 каждый независимо представляют собой атом водорода, $-F$, $-CF_2H$, $-CF_3$, $-CH_3$ или $-NH_2$, за исключением случая когда Z_1 и Z_2 оба представляют собой атом водорода;

R_{5a} и R_{5b} каждый независимо представляют собой атом водорода, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} карбоцикллил или C_{2-9} гетероцикллил, или

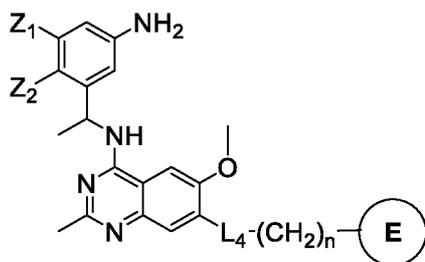
Альтернативно, $-N(r_{5a})(r_{5b})$ представляет собой C_{2-9} гетероцикллил, в котором R_{5a} и R_{5b} соединены друг с другом и формируют кольцо вместе с атомом азота, содержащимся в $-N(r_{5a})(r_{5b})$;

D представляет собой морфолинил, диоксотиморфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, тиазолидинил, тетрагидропиранил, гексагидро-1*H*-фуоро[3,4-с]пирролил,

оксетанил или азетидинил, где морфолинил, диоксотиморфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, тиазолидинил, тетрагидропиранил, гексагидро-1*H*-фуоро[3,4-с]пирролил, оксетанил или азетидинил является незамещенным или замещен одной или больше функциональными группами, выбранными из группы, состоящей из галогена или -CH₃.

7. Соединение по п. 5, где соединение химической формулы 2 представляет собой соединение химической формулы 4, изображенное ниже:

Химическая формула 4



В химической формуле 4

L₄ представляет собой простую связь, -C(O)- или -O-;

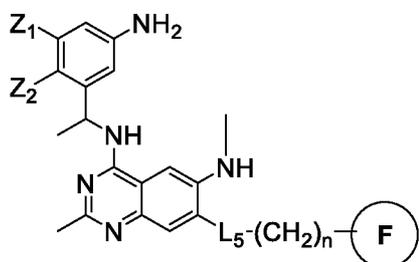
N представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2; и

Z₁ и Z₂ каждый независимо представляют собой атом водорода, -F, -CF₂H, -CF₃, -CH₃ или -NH₂, за исключением случая когда Z₁ и Z₂ оба представляют собой атом водорода;

$\textcircled{\text{E}}$ представляет собой морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, тиазолидинил или тетрагидропиранил, где морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, тиазолидинил или тетрагидропиранил является незамещенным или замещен одной или больше функциональными группами, выбранными из группы, состоящей из галогена или -CH₃.

8. Соединение по п. 6, где соединение химической формулы 3 представляет собой соединение химической формулы 5, изображенное ниже:

Химическая формула 5



В химической формуле 5

L₅ представляет собой простую связь или -C(O)-;

N представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2; и

Z₁ и Z₂ каждый независимо представляют собой атом водорода, -F, -CF₂H, -CF₃, -

CH₃ или -NH₂, за исключением случая когда Z₁ и Z₂ оба представляют собой атом водорода;

 представляет собой морфолинил, диоксотиморфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, тиазолидинил или гексагидро-1*H*-фууро[3,4-с]пирролил, где морфолинил, диоксотиморфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, тиазолидинил или гексагидро-1*H*-фууро[3,4-с]пирролил является незамещенным или замещен одной или больше функциональными группами, выбранными из группы, состоящей из галогена или -CH₃.

9. Соединение по п. 1, где соединение химической формулы 1 представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих:

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(6-метокси-2-метил-4-((1-(4-(2-((метиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)амино) хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(4-(((*R*)-1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)((3*R*, 5*S*)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(тиоморфолино)метанон;

(4-(((*R*)-1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(тетрагидро-1*H*-фууро[3,4-с]пиррол-5(3*H*)-ил)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(азетидин-1-ил)метанон;

(6-метокси-2-метил-4-((1-(4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)тиофен-2-ил)этил)амино) хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(пиперазин-1-ил)метанон;

(*R*)-2,2,2-трифтор-*N*-(3-(1-((6-метокси-2-метил-7-(морфолин-4-карбонил)хиназолин-4-ил)амино)этил)-5-(трифторметил)фенилацетамид;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(3-фторазетидин-1-ил)метанон;

(4-((1-(4-(2-((диметиламино)метил)фенил)тиофен-2-ил)этил)амино)-6-метокси-2-метоксихиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(4-((1-(4-(2-((аминометил)фенил)тиофен-2-ил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(4-((1-(4-(2-((гидроксиметил)фенил)тиофен-2-ил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(6-метокси-2-метил-4-((1-(3-(трифторметил)фенил)этил)амино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(5-амино-2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(фторфенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(1,1-диоксотiomорфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-2-метоксифенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(тиазолидин-3-ил)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-метилфенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-3-амино-5-(1-((6-метокси-2-метил-7-(морфолин-4-карбонил)хиназолин-4-ил)амино)этил)бензонитрил;

(*R*)-(4-((1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-циклопропилфенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(5-амино-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(4-(((*R*)-1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(((*S*)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(фуран-3-ил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(дифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(тиазол-5-ил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-(этиламино)-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-метокси-2-

метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

Метил (R)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-(2-метоксиэтокси)-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(R)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-(фторметил)-6-метоксихиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(R)-N-(1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)-6-метокси-2-метил-7-(морфолинометил) хиназолин-4-амин;

(R)-N-(1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)-6-метокси-2-метил-7-(морфолинометил)хиназолин-4-амин;

(R)-N-(1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)-6-метокси-2-метил-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)хиназолин-4-амин;

(R)-N-(1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)-6-метокси-2-метил-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)хиназолин-4-амин;

(R)-N-(1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)-6-метокси-2-метил-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)хиназолин-4-амин;

(R)-N-(1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)-6-метокси-2-метил-7-(оксетан-3-илметокси)хиназолин-4-амин;

(R)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино) хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(R)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-(диметиламино)-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(R)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(пирролидин-1-ил)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(R)-(4-((1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино) хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(R)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(R)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-(циклопентиламино)-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(R)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-(этиламино)-2-метилхиназолин-7-ил)(R)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-(этиламино)-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(R)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-(изопропиламино)-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(R)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-((тетрагидро-

2*H*-пиран-4-ил)амино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-*N*⁴-(1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)-*N*⁶,2-диметил-7-

(морфолинометил)хиназолин-4,6-диамин;

(*R*)-(4-((1-(5-амино-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-

(метиламино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(дифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-

(метиламино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-(этиламино)-2-

метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)

хиназолин-7-ил)(тиазолидин-3-ил)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(фуран-3-ил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-

(метиламино)хиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-4-((1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-

(изопропиламино)-2-метилхиназолин-7-(*yl*)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-((2-

метоксиэтил)амино)-2-метилхиназолин-7-ил)(морфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)

хиназолин-7-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон;

(4-(((*R*)-1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)

хиназолин-7-ил)(тетрагидро-1*H*-фуоро[3,4-*c*]пиррол-5(3*H*)-ил)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)

хиназолин-7-ил)(1,1-диоксотiomорфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)

хиназолин-7-ил)(тиоморфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)

хиназолин-7-ил)(пиперазин-1-ил)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)

хиназолин-7-ил)(азетидин-1-ил)метанон;

(4-(((*R*)-1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-2-метил-6-

(метиламино)хиназолин-7-ил)(тетрагидро-1*H*-фуоро[3,4-*c*]пиррол-5(3*H*)-ил)метанон;

(*R*)-(4-((1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-2-метил-6-

(метиламино)хиназолин-7-ил)(1,1-диоксотiomорфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-метилфенил)этил)амино)-2-метил-6-(метиламино)хиназолин-

7-ил)(морфолино)метанон;

(4-(((*R*)-1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метилхиназолин-7-ил)(тетрагидро-1*H*-фуоро[3,4-*c*]пиррол-5(3*H*)-ил)метанон;

(*R*)-(4-((1-(5-амино-3-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)амино)-6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метилхиназолин-7-ил)(1,1-диоксотiomорфолино)метанон;

(*R*)-(4-((1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)амино)-6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метилхиназолин-7-ил)(1,1-диоксотiomорфолино)метанон; и

(*R*)-*N*⁴-(1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)-6-метокси-2-метил-*N*⁷-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)хиназолин-4,7-диамин.

10. Профилактическая или терапевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1 - 9 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

11. Фармацевтическая композиция по п. 10, где фармацевтическая композиция применяется для лечения рака или опухоли, которые можно лечить ингибированием связывания SOS1 с белками семейства RAS и/или RAC1.

12. Фармацевтический препарат, содержащий фармацевтическую композицию по п. 10.

13. Фармацевтический препарат по п. 12, где фармацевтический препарат находится в форме таблеток, пилюль, порошков, капсул, сиропа или эмульсии.

14. Фармацевтический препарат по п. 12, дополнительно содержащий по меньшей мере один представитель, выбранный из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых носителей, усилителей жесткости и вспомогательных веществ.

15. Способ ингибирования связывания SOS1 с белком семейства RAS и/или RAC1 у субъекта или в клетке, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1 - 9.

16. Способ ингибирования тирозинкиназы у субъекта или в клетке, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1 - 9.

17. Способ профилактики или лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1 - 9.

18. Применение соединения по любому из пп. 1 - 9 или его фармацевтически приемлемой соли для профилактики или лечения рака или опухоли.