

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490158 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.07.04

(22) Дата подачи заявки  
2022.10.28

(51) Int. Cl. C07D 239/74 (2006.01)  
A61K 31/517 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 3/04 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 9/10 (2006.01)  
A61P 9/12 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 487/10 (2006.01)  
C07D 403/12 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 10-2021-0146983

(32) 2021.10.29

(33) KR

(86) PCT/KR2022/016766

(87) WO 2023/075529 2023.05.04

(71) Заявитель:  
ВОРОНОЙ ИНК. (KR)

(72) Изобретатель:

Джун Мёнхо, Джон Хёнхо, Сон  
Джунбом, Ким Намду, Ким Сунхван  
(KR)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям производных хиназолина и их медицинскому применению. В частности, согласно настоящему изобретению предложены соединения, способные лечить или предотвращать заболевания, связанные с с-KIT или PDGFR, путем ингибирования с-KIT или PDGFR.

A1

202490158

202490158

A1

## СОЕДИНЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

### 【Область техники】

Настоящее изобретение относится к соединениям производных хиназолина и их медицинскому применению. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, способным лечить или предотвращать заболевания, связанные с с-KIT или PDGFR, путем ингибирования с-KIT или PDGFR.

### 【Уровень техники】

с-KIT представляет собой белок, кодирующий ген KIT человека. Лиганд рецептора с-KIT представляет собой фактор стволовых клеток (SCF), и когда SCF действует на лиганд-связывающий домен с-KIT, происходит взаимодействие SCF/с-KIT. В результате белок с-KIT образует димер и становится активным путем аутофосфорилирования. Активированный с-KIT затем регулирует выживание, такое как рост, дифференцировка, пролиферация и естественная гибель клеток, посредством различных процессов передачи сигнала, таких как внутриклеточная система PI3K/Akt, киназа Ras/MAP и JAK/STAT. Различные виды рака, ассоциированные с с-KIT, связаны с активацией с-KIT. Активация с-KIT может быть вызвана сверхэкспрессией или мутацией в дополнение к экспрессии путем взаимодействия с лигандом. Сверхэкспрессия с-KIT достигается по аутокринному механизму, и рак молочной железы, рак прямой кишки, мелкоклеточный рак легкого и нейробластома могут возникать в соответствии с этим циклом. Кроме того, при возникновении мутаций, связанных с усилением функции с-KIT, с-KIT становится устойчивым к естественной гибели из-за чрезмерной активации, такой

как непрерывная активация c-KIT, независимо от лиганда SCF и нижележащей системы передачи сигнала. Многие мутации, кодирующие ген c-KIT, встречаются при различных видах рака человека, включая стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), вызванные мутациями в юкстамембранной области c-KIT, а также нейробластому, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и системный мастоцитоз (СМ), вызванные мутациями c-KIT. В частности, мутация c-KIT D816V (c-KIT D816V), при которой остаток аспартата в остатке 816 цикла активации c-KIT заменен валином, имеет место преимущественно при заболеваниях, связанных с тучными клетками, в особенности она встречается в более чем 90% случаев, которые соответствуют диагностическим критериям системного мастоцитоза Всемирной организации здравоохранения. В настоящее время существуют иматиниб (Gleevec) и сунитиниб (Sutent), которые были одобрены FDA в отношении их ингибирующего действия на c-KIT и используются для лечения пациентов с GIST. Известна их эффективность против дикого типа c-KIT (c-KIT WT) и мутации c-KIT V560G, но было подтверждено отсутствие какого-либо эффекта ингибирования c-KIT D816V.

Между тем, рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) представляют собой тирозинкиназные рецепторы, принадлежащие к семейству PDGFR. PDGFR состоит из субъединиц PDGF- $\alpha$  и PDGF- $\beta$  и образует гомо- или гетеродимеры в соответствии со связыванием факторов роста, таких как PDGF, играя важную роль в пролиферации клеток, клеточной дифференцировке и росте и развитии клеток посредством внутриклеточной передачи сигнала. Сигнальная дисфункция, обусловленная гиперактивностью PDGFR, встречается при

различных патологических состояниях, таких как фиброз, рак, неврологические заболевания и атеросклероз (литературный источник [Papadopoulos, Natalia, and Johan Lennartsson. "The PDGF/PDGFR pathway as a drug target." *Molecular aspects of medicine* 62 (2018): 75-88.]). Системный склероз, одно из фиброзных заболеваний, является заболеванием, которое вызывает полиорганные расстройства и характеризуется фиброзом кожи и кровеносных сосудов и фиброзом внутренних органов, таких как желудочно-кишечный тракт, легкие, сердце и почки. Предполагается, что фиброз легких, один из основных симптомов системного склероза, вызван индукцией избыточного отложения белка внеклеточного матрикса (ВКМ) в межклеточном пространстве из-за неконтролируемой пролиферации фибробластов, присутствующих в легких, и дифференцировки в миофибробласты.

Таким образом, возрастает неудовлетворенная потребность в новых соединениях, которые можно эффективно использовать для лечения заболеваний, связанных с c-KIT или PDGFR, путем регулирования активности c-KIT или PDGFR.

#### **【Описание изобретения】**

#### **【Техническая задача】**

Целью настоящего изобретения является обеспечение соединения производного хиназолина, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение способа получения указанного соединения.

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение фармацевтического применения указанного соединения, в частности, фармацевтической композиции для лечения или предотвращения заболеваний, связанных с с-KIT или PDGFR, содержащей указанное соединение в качестве  
5 активного ингредиента, или обеспечение способа лечения или предотвращения заболевания, связанного с с-KIT или PDGFR, включая способ введения указанного соединения.

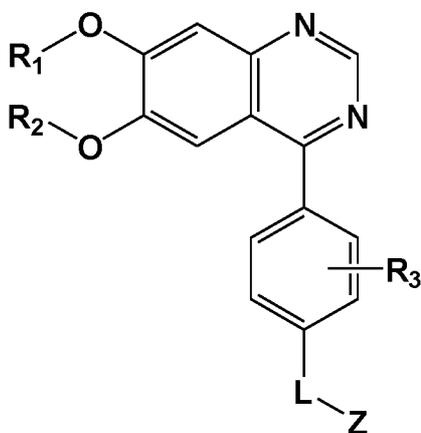
**【Техническое решение】**

Для достижения вышеописанных целей авторы настоящего изобретения  
10 предприняли усилия по проведению исследований и обнаружили, что следующие соединения производных хиназолина, представленные Формулой 1, ингибируют активность с-KIT или PDGFR, и создали настоящее изобретение.

**Соединения производных хиназолина**

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения представляет  
15 собой соединение, представленное Химической Формулой 1, приведенной ниже, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль.

[Химическая Формула 1]



где в Химической Формуле 1:

каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо представляет собой -H, -(C1-C6)алкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>x</sub> или -(C=O)-R<sub>x</sub> {где  $R_1$  и  $R_2$  одновременно не могут представлять собой метил};

5  $R_x$  представляет собой -(C1-C6)алкокси, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -галоген, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил или гетерогидроарил {где по меньшей мере один H в циклоалкильном или гетероциклоалкильном кольце может быть замещен -(C1-C6)алкилом, -(C1-C6)гидроксиалкилом, -(C1-C6)алкил-O-(C1-C6)алкилом, -(C=O)-(C1-C6)алкилом, -(C=O)-O-(C1-C6)алкилом, -NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>, -(=O)-, циклоалкилом  
10 или бензилом [где по меньшей мере один H в бензильном кольце может быть замещен -(C1-C6)алкилом, -(C1-C6)алкокси, -(C1-C6)галогеналкилом или галогеном]; по меньшей мере один H в арильном, гетероарильном или гетерогидроарильном кольце может быть замещен -(C1-C6)алкилом, -(C1-C6)галогеналкилом или галогеном};

15 каждый из R<sup>A</sup> и R<sup>B</sup> независимо представляет собой -H, -(C1-C6)алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил {где по меньшей мере один H в циклоалкильном, гетероциклоалкильном, арильном или гетероарильном кольце может быть замещен -(C1-C6)алкилом};

каждый из R<sup>C</sup> и R<sup>D</sup> независимо представляет собой -H или -(C1-C6)алкил;

20 m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

R<sub>3</sub> представляет собой -H, -(C1-C6)алкил, -(C1-C6)алкокси или -галоген;

L представляет собой -NH(C=O)-L<sub>1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-L<sub>2</sub>-, -NH-S(=O)<sub>2</sub>-L<sub>1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-L<sub>2</sub>-, -(C=O)NH-L<sub>1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-L<sub>2</sub>-, -L<sub>1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-L<sub>2</sub>-(C=O)NH- или -NH(C=O)NH-;

каждый из  $L_1$  и  $L_2$  независимо представляет собой  $-CR^E R^F-$ ,  $-C(=O)NH-$  или отсутствует;

каждый из  $R^E$  и  $R^F$  независимо представляет собой  $-H$ ,  $-(C1-C6)$ алкил,  $-NH_2$ ,  $-NH(C=O)O-(C1-C6)$ алкил,  $-OH$  или  $-$ галоген, или  $R^E$  и  $R^F$  вместе с атомом углерода образуют  $-(C3-C6)$ циклоалкил;

$n$  равно 0, 1, 2, 3 или 4;

$Z$  представляет собой арил, гетероарил, гетерогидроарил, циклоалкил, гетероциклоалкил или  $-(C2-C6)$ алкенил {где по меньшей мере один  $H$  в арильном, гетероарильном или гетерогидроарильном кольце может быть замещен  $-(C1-C6)$ алкилом,  $-(C1-C6)$ галогеналкилом,  $-(C1-C6)$ гидроксиалкилом,  $-(C1-C6)$ цианоалкилом,  $-CN$ ,  $-NR^G R^H$ ,  $-(C1-C6)$ алкокси или  $-$ галогеном; по меньшей мере один  $H$  в циклоалкильном или гетероциклоалкильном кольце может быть замещен  $-(C1-C6)$ алкилом};

каждый из  $R^G$  и  $R^H$  независимо представляет собой  $H$  или  $-(C1-C6)$ алкил.

В соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения соединение, представленное Химической Формулой 1, приведенной выше, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль могут быть включены в следующем объеме:

каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо представляет собой  $-H$ ,  $-(C1-C6)$ алкил,  $-(CH_2)_m-R_x$  или  $-(C=O)-R_x$  {где  $R_1$  и  $R_2$  одновременно не могут представлять собой метил};

$R_x$  представляет собой  $-(C1-C6)$ алкокси,  $-NR^A R^B$ ,  $-$ галоген, гетероциклоалкил, арил, гетероарил или гетерогидроарил {где по меньшей мере

один Н в гетероциклоалкильном кольце может быть замещен -(С1-С6)алкилом, -(С1-С6)гидроксиалкилом, -(С1-С6)алкил-О-(С1-С6)алкилом, -(С=О)-(С1-С6)алкилом, -(С=О)-О-(С1-С6)алкилом, -NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>, -(=О)-, циклоалкилом или бензилом [где по меньшей мере один Н в бензильном кольце может быть замещен  
5 -(С1-С6)алкилом, -(С1-С6)алкокси, -(С1-С6)галогеналкилом или галогеном]; по меньшей мере один Н в арильном, гетероарильном или гетерогидроарильном кольце может быть замещен -(С1-С6)галогеналкилом};

каждый из R<sup>A</sup> и R<sup>B</sup> независимо представляет собой -Н, -(С1-С6)алкил, циклоалкил или гетероарил {где по меньшей мере один Н в циклоалкильном или  
10 гетероарильном кольце может быть замещен -(С1-С6)алкилом};

каждый из R<sup>C</sup> и R<sup>D</sup> независимо представляет собой -Н или -(С1-С6)алкил;  
m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

R<sub>3</sub> представляет собой -Н, -(С1-С6)алкил или -галоген;

L представляет собой -NH(C=O)-L<sub>1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-L<sub>2</sub>-, -NH-S(=O)<sub>2</sub>-L<sub>1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-L<sub>2</sub>-, -  
15 (C=O)NH-L<sub>1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-L<sub>2</sub>- или -NH(C=O)NH-;

каждый из L<sub>1</sub> и L<sub>2</sub> независимо представляет собой -CR<sup>E</sup>R<sup>F</sup>- или отсутствует;

каждый из R<sup>E</sup> и R<sup>F</sup> независимо представляет собой -Н, -(С1-С6)алкил или -NH<sub>2</sub>, или R<sup>E</sup> и R<sup>F</sup> вместе с атомом углерода образуют -(С3-С6)циклоалкил;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

20 Z представляет собой фенил, 5-10-членный гетероарил, 5-10-членный гетерогидроарил, 5-10-членный гетероциклоалкил или -(С2-С6)алкенил {где по меньшей мере один Н в фенильном, 5-10-членном гетероарильном или 5-10-членном гетерогидроарильном кольце может быть замещен -(С1-С6)алкилом, -

(C1-C6)галогеналкилом, -CN, -(C1-C6)алкокси или -галогеном; по меньшей мере один Н в 5-10-членном гетероциклоалкильном кольце может быть замещен -(C1-C6)алкилом}.

В соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения  
5 соединение, представленное Химической Формулой 1, приведенной выше, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль могут быть включены в следующем объеме:

каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо представляет собой -H, -(C1-C6)алкил, -  
(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>x</sub> или -(C=O)-R<sub>x</sub> {где  $R_1$  и  $R_2$  одновременно не могут представлять собой  
10 метил};

$R_x$  представляет собой -(C1-C6)алкокси, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -галоген, гетероциклоалкил, арил, гетероарил или гетерогидроарил {где гетероциклоалкил представляет собой моноциклическое кольцо, спирокольцо, кольцо с мостиковой связью или конденсированное кольцо, по меньшей мере один Н в  
15 гетероциклоалкильном кольце может быть замещен -(C1-C6)алкилом, -(C1-C6)гидроксиалкилом, -(C1-C6)алкил-O-(C1-C6)алкилом, -(C=O)-(C1-C6)алкилом, -(C=O)-O-(C1-C6)алкилом, -NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>, -(=O)-, циклоалкилом или бензилом [где по меньшей мере один Н в бензильном кольце может быть замещен -(C1-C6)алкилом, -(C1-C6)алкокси, -(C1-C6)галогеналкилом или галогеном]; по  
20 меньшей мере один Н в арильном, гетероарильном или гетерогидроарильном кольце может быть замещен -(C1-C6)галогеналкилом};

каждый из  $R^A$  и  $R^B$  независимо представляет собой -H, -(C1-C6)алкил, циклоалкил или гетероарил {где по меньшей мере один Н в циклоалкильном или

гетероарильном кольце может быть замещен -(C1-C6)алкилом};

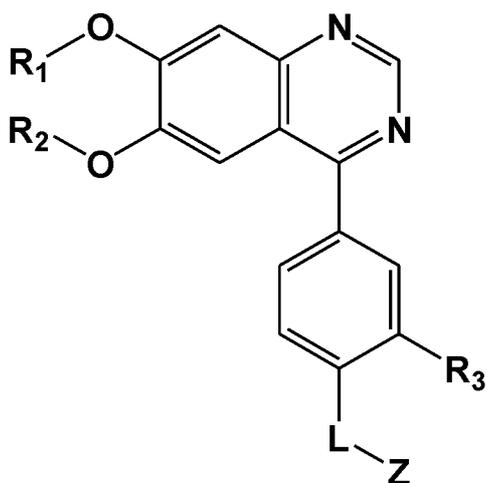
каждый из R<sup>C</sup> и R<sup>D</sup> независимо представляет собой -H или -(C1-C6)алкил;

m равно 0, 1, 2 или 3.

В соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения  
5 соединение, представленное Химической Формулой 1, приведенной выше, его  
стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль могут быть включены  
в следующем объеме:

Соединение, представленное Химической Формулой 1, представлено  
Химической Формулой 2, приведенной ниже;

10 [Химическая Формула 2]



где в Химической Формуле 2:

R<sub>3</sub> представляет собой -H, -(C1-C6)алкил или -галоген.

В соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения  
15 соединение, представленное Химической Формулой 1, приведенной выше, его  
стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль могут быть включены  
в следующем объеме:

L представляет собой  $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})-\text{L}_1-(\text{CH}_2)_n-\text{L}_2-$ ,  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{L}_1-(\text{CH}_2)_n-\text{L}_2-$ ,  $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}-\text{L}_1-(\text{CH}_2)_n-\text{L}_2-$  или  $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$ ;

каждый из  $\text{L}_1$  и  $\text{L}_2$  независимо представляет собой  $-\text{C}^{\text{R}^{\text{E}}}\text{R}^{\text{F}}-$  или отсутствует;

каждый из  $\text{R}^{\text{E}}$  и  $\text{R}^{\text{F}}$  независимо представляет собой  $-\text{H}$ ,  $-(\text{C}1-\text{C}6)$ алкил или  $-\text{NH}_2$ , или  $\text{R}^{\text{E}}$  и  $\text{R}^{\text{F}}$  вместе с атомом углерода образуют  $-(\text{C}3-\text{C}6)$ циклоалкил;

n равно 0, 1, 2 или 3.

В соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения соединение, представленное Химической Формулой 1, приведенной выше, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль могут быть включены в следующем объеме:

Z представляет собой фенил, 5-10-членный гетероарил, 5-10-членный гетерогидроарил, 5-10-членный гетероциклоалкил или  $-(\text{C}2-\text{C}6)$ алкенил {где по меньшей мере один H в фенильном, 5-10-членном гетероарильном или 5-10-членном гетерогидроарильном кольце может быть замещен  $-(\text{C}1-\text{C}6)$ алкилом,  $-(\text{C}1-\text{C}6)$ галогеналкилом,  $-\text{CN}$ ,  $-(\text{C}1-\text{C}6)$ алкокси или -галогеном; по меньшей мере один H в 5-10-членном гетероциклоалкильном кольце может быть замещен  $-(\text{C}1-\text{C}6)$ алкилом}.

Кроме того, в соответствии с конкретным вариантом осуществления настоящего изобретения соединение, представленное Химической Формулой 1, может быть выбрано из группы, состоящей из соединений из Примеров 1-169, перечисленных в таблицах 1-5, описанных ниже.

Вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение, представленное

Химической Формулой 1, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

В настоящем изобретении, если не указано иное, «алкил» может относиться к ациклическому, который является линейным или разветвленным, циклическому или насыщенному углеводороду, с которым они связаны. Например, «C<sub>1-6</sub>алкил» может означать алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Ациклический алкил может включать, например, метил, этил, *n*-пропил, *n*-бутил, изопропил, *втор*-бутил, изобутил, *трет*-бутил и тому подобное, но не ограничивается перечисленным. В настоящем изобретении термин «циклический алкил» может использоваться взаимозаменяемо с термином «циклоалкил» и, в качестве примера, может включать циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и тому подобное, но не ограничивается перечисленным.

В настоящем изобретении «алкокси» может означать -(O-алкил), как простую алкилэфирную группу, где алкил является таким, как определено выше. Например, «C<sub>1-6</sub>алкокси» может означать алкокси, содержащий C<sub>1-6</sub>алкил, то есть -(O-C<sub>1-6</sub>алкил), и в качестве примера алкокси может включать метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси, *втор*-бутокси, *трет*-бутокси и тому подобное, но не ограничивается перечисленным.

В настоящем изобретении «галоген» может представлять собой F, Cl, Br или I.

В настоящем изобретении термин «галогеналкил» может означать линейный или разветвленный алкил (углеводород), имеющий один или более

атомов углерода, замещенных галогеном, как определено в настоящем документе. Примеры галогеналкила могут включать метил, этил, пропил, изопропил, изобутил или *n*-бутил, независимо замещенные одним или более атомами галогена, такими как F, Cl, Br или I, но не ограничивается перечисленным.

5           В настоящем изобретении «гидроксиалкил» может означать линейный или разветвленный алкил (углеводород), имеющий атом углерода, замещенный гидроксигруппой (OH).

          В настоящем изобретении «аминоалкил» может означать линейный или разветвленный алкил (углеводород), имеющий атом углерода, замещенный  
10   аминогруппой (NR'R''). При этом каждый из R' и R'' может быть независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C<sub>1-6</sub>-алкила, и каждый из выбранных R' и R'' может быть независимо замещенным или незамещенным.

          В настоящем изобретении «цианоалкил» может означать линейный или разветвленный алкил (углеводород), имеющий атом углерода, замещенный  
15   цианогруппой (CN).

          В настоящем изобретении «гетероциклоалкил» может означать кольцо, содержащее по меньшей мере один из N, O, P, P(=O) и S в кольце, и может быть насыщенным или частично ненасыщенным. При этом, когда он является ненасыщенным, он называется гетероциклоалкеном. Если не указано иное,  
20   гетероциклоалкил может представлять собой моноциклическое кольцо или множество колец, например, спирокольцо, кольцо с мостиковой связью или конденсированное кольцо. Кроме того, «3-12-членный гетероциклоалкил» может означать гетероциклоалкил, содержащий от 3 до 12 атомов, образующих кольцо,

и, в качестве примера, гетероциклоалкил может включать пирролидин, пиперидин, имидазолидин, пиразолидин, бутиролактамы, валеролактамы, имидазолидинон, гидантоин, диоксолан, фталимид, пиперидин, пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион, 1,4-диоксан, морфолин, тиоморфолин, тиоморфолин-*S*-оксид, тиоморфолин-*S,S*-оксид, пиперазин, пиран, пиридон, 3-пирролин, тиопиран, пирон, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, хинуклидин, тропан, 2-азаспиро[3.3]гептан, (1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.2.1]октан, (1*s*,4*s*)-2-азабицикло[2.2.2]октан, (1*R*,4*R*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан и тому подобное, но не ограничивается перечисленным.

10 В настоящем изобретении «арен» может означать ароматическое углеводородное кольцо. Арен может представлять собой моноциклический арен или полициклический арен. Количество образующих кольцо атомов углерода в арене может составлять 5 или более и 30 или менее, 5 или более и 20 или менее или 5 или более и 15 или менее. Примеры аренов могут включать бензол, нафталин, флуорен, антрацен, фенантрен, бибензол, тербензол, четвертьбензол, хинквебензол, сексibenзол, трифенилен, пирен, бензофлуорантен, хризен и тому подобно, но не ограничиваются перечисленным. В настоящем изобретении остаток, полученный путем удаления одного атома водорода из вышеуказанного «арена», называют «арилом».

20 В настоящем изобретении «гетероарен» может представлять собой кольцо, включающее один или более из O, N, P, Si и S в качестве гетерогенного элемента. Количество образующих кольцо атомов углерода гетероарена может составлять 2 или более и 30 или менее, или 2 или более и 20 или менее.

Гетероарен может представлять собой моноциклический гетероарен или полициклический гетероарен. Полициклические гетероарены могут иметь, например, бициклическую или трициклическую структуру. Примеры гетероарена могут включать тиофен, пурин, пиррол, пиразол, имидазол, тиазол, оксазол, изотиазол, оксадиазол, триазол, пиридин, бипиридил, триазин, акридил, пиридазин, пиразин, хинолин, хиназолин, хиноксалин, феноксазин, фталазин, пиримидин, пиридопиримидин, пиридопиразин, пиразинопипразин, изохинолин, индол, карбазол, имидазопиридазин, имидазопиридин, имидазопиримидин, пиразолопиримидин, имидазопиразин, пиразолопиридин, *N*-арилкарбазол, *N*-гетероарилкарбазол, *N*-алкилкарбазол, бензоксазол, бензоимидазол, бензотиазол, бензокарбазол, бензотиофен, дибензотиофен, тиенотиофен, бензофуран, фенантролин, изоксазол, оксадиазол, тиадиазол, бензотиазол, тетразол, фенотиазин, дибензосилол, дибензофуран, и тому подобное, но не ограничиваются перечисленным. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения гетероарен может также включать бициклический гетероциклоарен, содержащий ареновое кольцо, конденсированное с гетероциклоалкильным кольцом, или гетероарен, конденсированный с циклоалкильным кольцом. В настоящем изобретении остаток, полученный путем удаления одного атома водорода из «гетероарена», называют «гетероарилом».

В настоящем изобретении «гидроарен» или «гидроарил» означает, что одна или более двойных связей в ароматическом углеводородном кольце являются насыщенными.

В настоящем изобретении «гетерогидроарен» или «гетерогидроарил»

означает, что одна или более двойных связей в «гетероареновом» или «гетероарильном» кольце являются насыщенными. В настоящем изобретении «кольцо» может представлять собой моноциклическое кольцо или полициклическое кольцо. Полициклическое кольцо может представлять собой спирокольцо, кольцо с мостиковой связью или конденсированное кольцо.

В настоящем изобретении термин «стереоизомер» означает соединение согласно настоящему изобретению или его соль, имеющие одинаковую химическую формулу или молекулярную формулу, но стерически отличающиеся. Каждый из указанных стереоизомеров и их смесей также включен в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, обозначенная сплошной линией связь (-), соединенная с асимметрическим атомом углерода, может включать обозначенную клиновидной сплошной линией связь  или обозначенную клиновидной пунктирной линией связь , обозначающую абсолютное расположение стереоцентрической связи.

Соединение Химической Формулы 1 согласно настоящему изобретению может существовать в форме «фармацевтически приемлемой соли». В качестве соли пригодна соль присоединения кислоты, образованная фармацевтически приемлемой свободной кислотой. Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к любой соли присоединения органической кислоты или неорганической кислоты, побочные эффекты которой не снижают полезного действия соединения, представленного Химической Формулой 1, в концентрациях, обладающих эффективным действием, которая является относительно нетоксичной и безвредной для пациента.

Соль присоединения кислоты получают стандартными способами, например, путем растворения соединения в избытке водного раствора кислоты и осаждения соли с использованием смешиваемого с водой органического растворителя, такого как метанол, этанол, ацетон или ацетонитрил.

5 Эквимольные количества соединения и кислоты или спирта в воде могут быть нагреты, а затем смесь может быть выпарена до сухого состояния, или осажденная соль может быть отфильтрована аспирацией.

При этом в качестве свободной кислоты могут быть использованы органическая кислота и неорганическая кислота, причем неорганическая кислота  
10 может представлять собой соляную кислоту, фосфорную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту или тому подобное, а органическая кислота может представлять собой метансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, малеиновую кислоту, янтарную кислоту, щавелевую кислоту, бензойную кислоту, винную кислоту, фумаровую кислоту,  
15 миндальную кислоту, пропионовую кислоту, лимонную кислоту, молочную кислоту, гликолевую кислоту, глюконовую кислоту, галактуроновую кислоту, глутаминовую кислоту, глутаровую кислоту, глюкуроновую кислоту, аспарагиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, угольную кислоту, ванильную кислоту, йодистоводородную кислоту или тому подобное. Однако она не ограничивается перечисленным.

20 Кроме того, фармацевтически приемлемая соль металла может быть получена с использованием основания. Соль щелочного металла или соль щелочноземельного металла получают, например, путем растворения соединения в избытке раствора гидроксида щелочного металла или гидроксида

щелочноземельного металла, фильтрации нерастворенной соли соединения, а затем выпаривания и сушки фильтрата. При этом в качестве солей металла особенно подходит получение солей натрия, калия или кальция, но не ограничивается перечисленным. Кроме того, соответствующая соль серебра  
5 может быть получена путем взаимодействия соли щелочного металла или соли щелочноземельного металла с подходящей солью серебра (например, нитратом серебра).

Если не указано иное, фармацевтически приемлемая соль согласно настоящему изобретению включает соли с кислотными или основными группами,  
10 которые могут присутствовать в соединении Химической Формулы 1. Например, фармацевтически приемлемая соль может включать соли натрия, кальция и калия гидроксильной группы, а другие фармацевтически приемлемые соли аминогруппы могут включать гидробромиды, сульфаты, гидросульфаты, фосфаты, гидрофосфат, дигидрофосфат, ацетат, сукцинат, цитрат, тартрат, лактат, манделат,  
15 метансульфонат (мезилат) и п-толуолсульфонат (тозилат), и тому подобное; и могут быть получены способом получения соли, известным из уровня техники.

#### **Применение соединений производных хиназолина**

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения представляет собой композицию для ингибирования c-KIT или PDGFR, содержащую  
20 соединение, представленное Химической Формулой 1, приведенной ниже, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента. Один из вариантов осуществления настоящего изобретения также представляет собой фармацевтическую композицию для лечения или



не ограничивается перечисленным.

В настоящем изобретении среди заболеваний, связанных с c-KIT, заболевания, связанные с тучными клетками, могут представлять собой мастоцитоз, акне, прогрессирующую оссифицирующую фибродисплазию и кистозный фиброз; острый нефритический синдром, гломерулонефрит, почечный амилоидоз, почечный интерстициальный фиброз и воспалительную миопатию; ВИЧ, диабет II типа, ишемию головного мозга, нарушения ЦНС, бактериальные инфекции, интерстициальный цистит и воспалительное заболевание кишечника; ангиогенез опухоли; аутоиммунные заболевания и аллергические расстройства, но не ограничиваются перечисленным.

При этом в настоящем изобретении заболевание, связанное с PDGFR, может представлять собой любое одно или более, выбранное из фиброза, рака, неврологического заболевания, атеросклероза и легочной гипертензии, но не ограничивается перечисленным.

В настоящем изобретении среди заболеваний, связанных с PDGFR, фиброз включает все фиброзы, при которых ингибирование активности PDGFR может быть профилактически или терапевтически эффективным, и, в частности, он может представлять собой любой один или более, выбранный из системного склероза, фиброза легких, фиброза печени, цирроза, почечного фиброза, миелофиброза, фиброза миокарда, саркоидоза, келоида, ожогового гипертрофического рубца, пролиферативной ретинопатии, глаукомы, катаракты, помутнения задней капсулы, ангиопластики, сосудистого рестеноза после сосудистой хирургии или сосудистого повреждения, кистозного фиброза и

синдрома Марфана, но не ограничивается перечисленным.

В настоящем изобретении среди заболеваний, связанных с PDGFR, рак включает все виды рака, при которых ингибирование активности PDGFR может быть профилактически или терапевтически эффективным, и может представлять собой солидный рак или рак крови. Например, рак может представлять собой любой один или более, выбранный из группы, состоящей из плоскоклеточной карциномы, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы легкого, плоскоклеточной карциномы легкого, рака брюшины, рака кожи, меланомы кожи или глаза, рака прямой кишки, рака перианальной железы, рака пищевода, рака тонкой кишки, эндокринной аденокарциномы, рака паращитовидной железы, рака надпочечника, саркомы мягких тканей, рака уретры, хронического или острого лейкоза, лимфоцитарной лимфомы, гепатоцеллюлярной карциномы, рака желудочно-кишечного тракта, рака желудка, рака поджелудочной железы, глиобластомы, рака шейки матки, рака яичника, рака печени, рака мочевого пузыря, опухоли печени, рака молочной железы, рака толстой кишки, колоректального рака, рака эндометрия или рака матки, рака слюнной железы, рака почки, рака предстательной железы, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака головы и шеи, рака мозга, остеосаркомы, нейробластомы, герминогенной опухоли и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта, но не ограничивается перечисленным. Рак включает не только первичный, но также и метастатический рак.

В настоящем изобретении среди заболеваний, связанных с PDGFR, неврологические заболевания включают все неврологические заболевания, при

которых ингибирование активности PDGFR может быть профилактически или терапевтически эффективным, и, в частности, они могут представлять собой любое одно или более, выбранное из заболеваний центральной нервной системы, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, 5 рассеянного склероза, болезни Хантингтона, старческого слабоумия, эпилепсии, бокового амиотрофического склероза, инсульта и повреждения головного или спинного мозга с последующим повреждением нервов и нарушениями, связанными с аксональной дегенерацией, но не ограничиваются перечисленным.

В настоящем изобретении среди заболеваний, связанных с PDGFR, 10 атеросклероз включает все виды атеросклероза, при которых ингибирование активности PDGFR может быть профилактически или терапевтически эффективным.

В настоящем изобретении среди заболеваний, связанных с PDGFR, 15 легочная гипертензия включает все виды легочной гипертензии, при которых ингибирование активности PDGFR может быть профилактически или терапевтически эффективным.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению для введения может дополнительно включать один или более фармацевтически приемлемых носителей в дополнение к соединению, представленному 20 Химической Формулой 1, его стереоизомеру или его фармацевтически приемлемой соли. Фармацевтически приемлемый носитель может представлять собой смесь солевого раствора, стерильной воды, раствора Рингера, забуференного солевого раствора, раствора декстрозы, раствора

мальтодекстрина, глицерина, этанола и одного или более из этих компонентов, и при необходимости могут быть добавлены другие обычные добавки, такие как антиоксиданты, буферы и бактериостатический агент. Кроме того, для приготовления составов для инъекций, таких как водные растворы, суспензии и эмульсии, драже, капсул, гранул или таблеток могут быть дополнительно добавлены разбавители, диспергаторы, поверхностно-активные вещества, связующие вещества и смазывающие вещества. Соответственно, композиция согласно настоящему изобретению может представлять собой пластырь, жидкость, драже, капсулу, гранулу, таблетку, суппозиторий или тому подобное. Эти составы могут быть получены с помощью обычного способа, используемого для приготовления составов в данной области техники, или способа, описанного в литературе [Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания], и могут быть представлены в виде различных составов в зависимости от каждого заболевания или ингредиента.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать один или более активных ингредиентов, проявляющих сопоставимую или аналогичную эффективность, в дополнение к соединению, представленному Химической Формулой 1, его стереоизомеру или его фармацевтически приемлемой соли. Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть использована для клинического введения и может быть приготовлена для введения в различных пероральных и парентеральных лекарственных формах.

Согласно настоящему изобретению предложен способ предотвращения

или лечения заболеваний, связанных с c-KIT или PDGFR, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного Химической Формулой 1, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли. Субъект может представлять собой

5 млекопитающее, включая человека.

Термин «терапевтически эффективное количество», используемый в настоящем изобретении, относится к количеству соединения, представленного Химической Формулой 1, эффективному для предотвращения или лечения заболеваний, связанных с c-KIT или PDGFR. В частности, «терапевтически

10 эффективное количество» означает количество, достаточное для лечения заболевания с разумным соотношением польза/риск, относящемся к медикаментозному лечению, а уровень эффективной дозы может быть определен факторами, включающими индивидуальный тип и тяжесть, возраст, пол, тип

15 заболевания, активность лекарственного средства, чувствительность к лекарственному средству, время введения, способ введения и скорость выведения, период лечения, факторы, включающие сопутствующие лекарственные средства, и другие факторы, хорошо известные в области

20 медицины. Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть введена в виде отдельного терапевтического агента или в комбинации с другими терапевтическими агентами и может быть введена последовательно или одновременно с коммерчески доступным терапевтическим агентом. Кроме того, фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть введена однократно или многократно. Важно вводить минимальное

количество, способное обеспечить максимальный эффект без побочных эффектов с учетом всех вышеуказанных факторов, что может быть легко определено специалистами в данной области техники. Доза фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению может быть определена 5 экспертом с учетом различных факторов, таких как состояние пациента, возраст, пол, осложнения и тому подобное. Поскольку активный ингредиент фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению отличается высокой безопасностью, его можно применять в дозах, превышающих установленное значение.

10 Кроме того, настоящее изобретение может ингибировать c-KIT или PDGFR путем введения соединения, представленного Химической Формулой 1, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающим, включая людей.

Кроме того, в соответствии с одним вариантом осуществления настоящего 15 изобретения согласно настоящему изобретению предложено применение соединения, представленного Химической Формулой 1, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с c-KIT или PDGFR. Соединение, представленное Химической Формулой 1, для получения лекарственного 20 средства может быть смешано с приемлемым адъювантом, разбавителем, носителем и тому подобным и может быть получено в виде комбинированного препарата с другими активными агентами для обеспечения синергетического действия с активными ингредиентами.

Согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения любого одного или более заболеваний, выбранных из группы, состоящей из рака, заболеваний, связанных с тучными клетками, фиброзных заболеваний, неврологических заболеваний, атеросклероза и легочной гипертензии, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективных количеств соединения, представленного Химической Формулой 1, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемых солей.

Согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен способ ингибирования c-KIT или PDGFR, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного Химической Формулой 1, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения предложено применение соединения, представленного Химической Формулой 1, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли для применения для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения любого одного или более заболеваний, выбранных из группы, состоящей из рака, заболевания, связанного с тучными клетками, фиброзного заболевания, неврологического заболевания, атеросклероза и легочной гипертензии.

Согласно одному из вариантов осуществления настоящего изобретения предложено применение соединения, представленного Химической Формулой 1, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли для применения

для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения заболеваний, связанных с c-KIT или PDGFR.

Объекты, упомянутые в применении, композиции, способе лечения и тому подобном согласно настоящему изобретению, в равной степени применимы, если  
5 они не противоречат друг другу.

#### **【Полезные эффекты】**

Новые соединения согласно настоящему изобретению проявляют эффект ингибирования активности c-KIT или PDGFR. Соответственно, соединение согласно настоящему изобретению может быть эффективно использовано для  
10 лечения или предотвращения заболеваний, связанных с c-KIT или PDGFR.

#### **【Лучший режим】**

Далее компоненты и эффекты настоящего изобретения будут описаны более подробно с помощью примеров. Тем не менее, следующие примеры представлены только для иллюстрации настоящего изобретения, и объем  
15 настоящего изобретения ими не ограничивается.

Использованные коммерчески доступные реагенты использовались в том виде, в каком они были приобретены, без дополнительной очистки. В настоящем изобретении комнатная температура соответствует температуре от 20 до 25 °C, а концентрирование или удаление растворителя перегонкой при пониженном  
20 давлении проводили с использованием ротационного испарителя.

#### **<Методы и условия анализа и очистки>**

В настоящем изобретении синтезировали ряд соединений, синтезированных из примеров, очищали с помощью следующего метода и

анализировали их структуры.

### 1. Аналитические условия для соединений

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для анализа

5 Соединение анализировали с использованием оборудования, оснащенного масс-детектором QDa (квадратичный дискриминантный анализ) в системе СВЭЖХ от Waters (детектор ACQUITY UPLC PDA). Колонка, использованная для очистки соединения, представляла собой ACQUITY UPLC  
10 ВЕН C18 от Waters (1,7 мкм, 2,1×50 мм), и температуру колонки устанавливали на уровне 30 °С. В качестве подвижной фазы А использовали воду, содержащую 0,1% муравьиной кислоты, а в качестве подвижной фазы В использовали ацетонитрил, содержащий 0,1% муравьиной кислоты. Условия градиента составляли 10-100% В в течение 3 минут, а скорость потока составляла 0,6 мл/мин.

В настоящем описании ВЭЖХ и СВЭЖХ используются в качестве  
15 взаимозаменяемых терминов.

### 2. Условия очистки соединений

(1) Жидкостная хроматография среднего давления (ЖХСД) для очистки

Жидкостную хроматографию среднего давления проводили с  
использованием CombiFlash Rf+UV от TELEDYNE ISCO (время использования 60  
20 минут).

(2) Препаративная ВЭЖХ

1) Препаративная ЖХМС (препаративная жидкостная хроматография с  
тандемной масс-спектрометрией) для очистки

Соединение очищали с использованием оборудования, оснащенного масс-детектором QDa в системе ВЭЖХ Autopurification от Waters (система работы с образцами 2767 Sample Manager, бинарный градиентный модуль 2545, фотодиодный матричный детектор 2998). Использовали колонку SunFire Prep C18  
5 OBDTM от Waters (5 мкм, 19×50 мм), и температуру колонки поддерживали при комнатной температуре. В качестве подвижной фазы А использовали воду, содержащую 0,035% трифторуксусной кислоты, а в качестве подвижной фазы В использовали метанол, содержащий 0,035% трифторуксусной кислоты. Условие градиента представляло собой 15-100% В в течение 10 минут, а скорость потока  
10 составляла 25 мл/мин.

2) Система Prep-150 LC (препаративная жидкостная хроматография с тандемной УФ-спектрометрией) для очистки

Соединение очищали с использованием системы Prep 150 LC от Waters (градиентный насос 2545 Quaternary Gradient Module, фотодиодный матричный  
15 детектор 2998, коллектор фракций Fraction Collector III). Использовали колонку XTerra Prep RP18 OBDTM от Waters (10 мкм, 30×300 мм), а температуру колонки поддерживали при комнатной температуре.

3) Система очистки ACCQPrep HP150

Соединение очищали с использованием системы ACCQPrep HP150 от  
20 Teledyne Isco. Использовали колонку XTerra Prep RP18 OBDTM от Waters (10 мкм, 30×300 мм), а температуру колонки поддерживали при комнатной температуре.

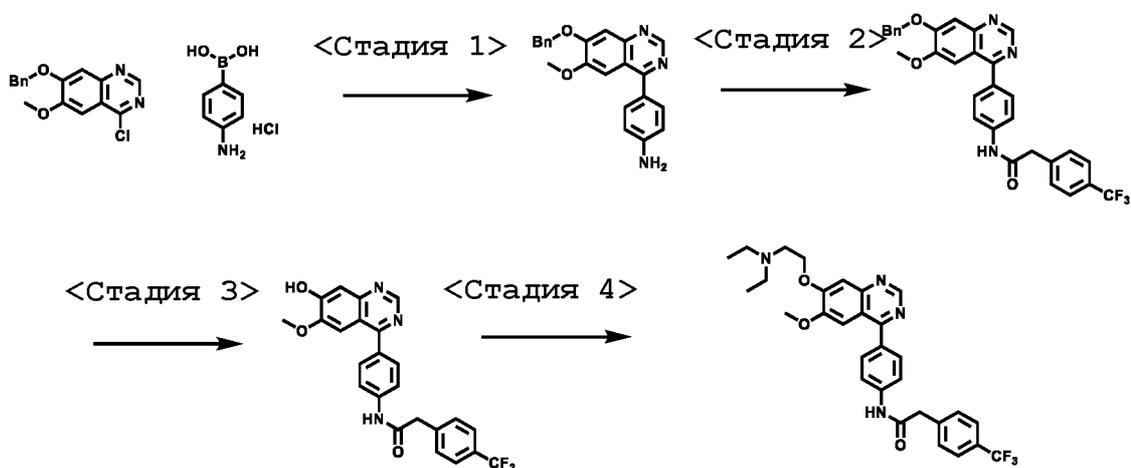
### 3. Анализ методом ЯМР

Спектр ЯМР регистрировали и анализировали с использованием AVANCE

III 400 или AVANCE III 400 HD от Bruker, а полученные данные выражали в ppm (частях на миллион, δ).

Примеры получения приведены ниже. Хотя в фактическом способе получения использовали соль (например, с TFA, HCl), она может быть исключена из схемы реакции каждого из примеров получения.

**<Пример 1> Получение N-(4-(7-(2-(диэтиламино)этокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида**



Стадия 1: После растворения 4-аминофенилбороновой кислоты  
10 пинаколинового эфира гидрохлорида (0,50 г, 2,88 ммоль), 7-(бензилокси)-4-хлор-  
6-метоксихиназолина (0,87 г, 2,88 ммоль),  
тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,30 г, 0,87 ммоль) и карбоната натрия  
(0,61 г, 5,77 ммоль) в 1,4-диоксане (11,1 мл) и дистиллированной воде (3,3 мл) в  
атмосфере азота проводили удаление кислорода в течение 10 минут. После того,  
15 как реакционная смесь прореагировала при 80°C в течение 3 часов, к реакционной  
смеси добавляли дистиллированную воду, и затем органическое вещество  
экстрагировали этилацетатом (x3). После промывки собранного органического

слоя соевым раствором оставшуюся воду удаляли с использованием сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Концентрированный органический слой кристаллизовали с использованием дихлорметана и затем фильтровали с получением целевого соединения 4-(7-(бензилокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)анилина (0,80 г, 78%).

МС(m/z): 358,3 [M+H]<sup>+</sup>; СВЭЖХ r.t.(время удерживания, мин): 1,37

Стадия 2: После растворения 2-(4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (1,62 г, 7,93 ммоль), 1-[бис(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5,-b]пиридина 3-оксида гексафторфосфата (НАТУ) (4,02 г, 10,58 ммоль) в диметилформамиде (13,2 мл) по каплям добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (2,73 г, 21,15 ммоль). К реакционной смеси по каплям добавляли 4-(7-(бензилокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)анилин (2,70 г, 5,29 ммоль), полученный на стадии 1, и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После добавления дистиллированной воды к реагенту органическое вещество экстрагировали этилацетатом (x3). После промывки собранного органического слоя соевым раствором оставшуюся воду удаляли с использованием сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Концентрированную смесь очищали с помощью ЖХСД (EtOAc:Hex= 10-100%) с получением твердого целевого соединения *N*-(4-(7-(бензилокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида (2,30 г, 80%).

МС(m/z): 544,3 [M+H]<sup>+</sup>; СВЭЖХ r.t.(мин): 1,83

Стадия 3: После растворения *N*-(4-(7-(бензилокси)-6-метоксихиназолин-4-

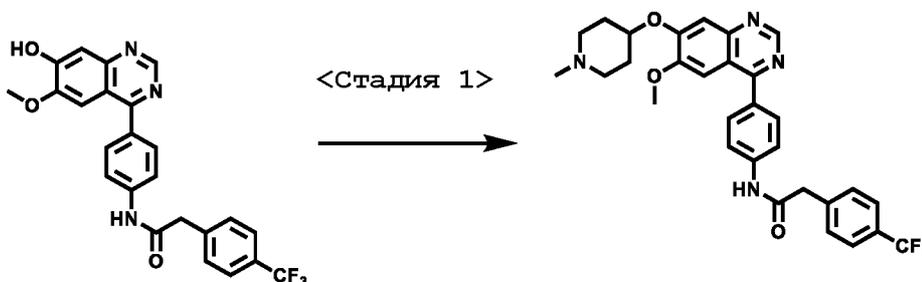
ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида (1,20 г, 2,21 ммоль), полученного на стадии 2, в метаноле (11,0 мл) добавляли Pd/C (0,20 г, 0,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа в атмосфере водорода. Реагент фильтровали с помощью целитового фильтра, промывали метанолом и затем концентрировали при пониженном давлении. После концентрирования его очищали с помощью ЖХСД (ДХМ:MeOH= 0-10%) с получением целевого соединения *N*-(4-(7-гидрокси-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида (0,78 г, 78%).

МС(m/z): 454,1 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 1,47

10 Стадия 4: После растворения *N*-(4-(7-гидрокси-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида (0,09 г, 0,20 ммоль), полученного на стадии 3, 2-хлор-*N,N*-диэтилэтан-1-амин гидрохлорида (0,04 г, 0,24 ммоль) и карбоната калия (0,05 г, 0,40 ммоль) в диметилформамиде (2,0 мл), по каплям добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,05 г, 0,40 ммоль) с  
15 последующим перемешиванием при 90°С в течение 6 часов. После подтверждения завершения реакции и добавления дистиллированной воды органическое вещество экстрагировали этилацетатом (x3). После промывки собранного органического слоя солевым раствором оставшуюся воду удаляли с использованием сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении.  
20 После концентрирования его очищали с помощью ЖХСД (ДХМ:MeOH=0-10%) с получением целевого соединения *N*-(4-(7-(2-(диэтиламино)этокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида (0,05 г, 45,6%).

МС(m/z): 553,4 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 1,35

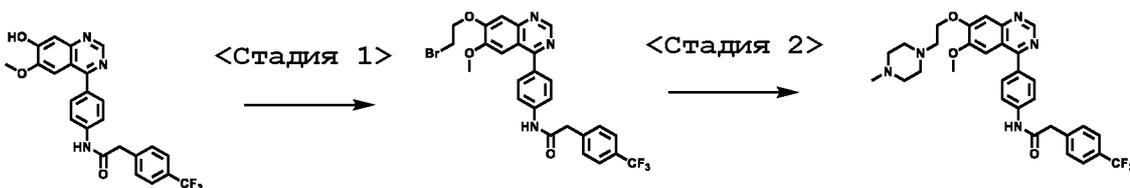
**<Пример 2> Получение *N*-(4-(6-метокси-7-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида**



5 Стадия 1: После растворения *N*-(4-(7-гидрокси-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида (0,05 г, 0,11 ммоль), полученного на стадии 3 Примера 1, 1-метилпиперидин-4-ола (0,02 г, 0,17 ммоль) и трифенилфосфина (0,09 г, 0,33 ммоль) в дихлорметане (1,1 мл) по каплям добавляли диизопропила азодикарбоксилат (0,07 г, 0,33 ммоль). После  
10 перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, когда реакция была завершена, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью ЖХСД (ДХМ:MeOH=0-10%), в результате чего получали целевое соединение *N*-(4-(6-метокси-7-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид (0,02 г, 33%).

15 МС(m/z): 551,3 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 1,32

**<Пример 3> Получение *N*-(4-(6-метокси-7-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида**



Стадия 1: После растворения *N*-(4-(7-гидрокси-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида (80,0 мг, 0,18 ммоль), полученного на стадии 3 Примера 1, 2-бромэтанола (35,3 мг, 0,28 ммоль) и трифенилфосфина (64,8 мг, 0,25 ммоль) в дихлорметане (1,7 мл) по каплям добавляли диизопропила азодикарбоксилат (42,8 мг, 0,21 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью ЖХСД (EtOAc:Hex=30-100%) с получением целевого соединения *N*-(4-(7-(2-бромэтокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида (80,0 мг, 81%).

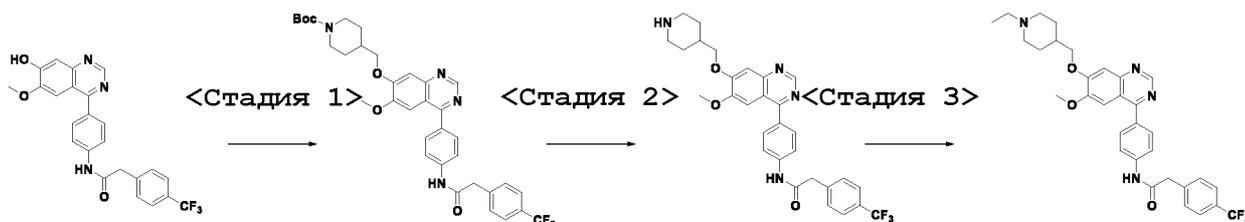
МС(m/z): 562,1 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 1,71

Стадия 2: После растворения *N*-(4-(7-(2-бромэтокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида (0,05 г, 0,09 ммоль), полученного на стадии 1, и 1-метилпиперазина (0,04 г, 0,36 ммоль) в диметилформамиде (0,9 мл) по каплям добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,02 г, 0,18 ммоль) и затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции добавляли дистиллированную воду и экстрагировали органическое вещество этилацетатом (x3). После промывки собранного органического слоя солевым раствором оставшуюся воду удаляли с использованием сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Концентрированную смесь очищали с помощью ЖХСД (EtOAc:Hex=30-100%) и получали целевое соединение *N*-(4-(6-метокси-7-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид (11,0 мг,

65,5%).

МС(m/z): 580,4 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 1,26

**<Пример 4> Получение N-(4-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида**



Стадия 1: После растворения *N*-(4-(7-гидрокси-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида (0,10 г, 0,22 ммоль), полученного на стадии 3 Примера 1, и *tert*-бутил-4-((тозилокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,12 г, 0,33 ммоль) в диметилформамиде (1,1 мл) по каплям добавляли карбонат калия (0,06 г, 0,44 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при 70°C в течение ночи, когда реакция была завершена, целевое соединение *tert*-бутил-4-(((6-метокси-4-(4-(2-(4-(трифторметил)фенил)ацетида)фенил)хиназолин-7-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (0,08 г, 55,7%) получали очисткой с помощью ЖХСД (DMC:MeOH= 0-10%).

10

15

МС(m/z): 651,4 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 1,99

Стадия 2: После растворения *tert*-бутил-4-(((6-метокси-4-(4-(2-(4-(трифторметил)фенил)ацетида)фенил)хиназолин-7-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,08 г, 0,12 ммоль), полученного на стадии 1, в дихлорметане (1,2 мл) медленно по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (0,14 г, 1,229 ммоль) при 0°C. После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в

20

течение ночи ее концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения *N*-(4-(6-метокси-7-(пиперидин-4-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида 2,2,2-трифторацетата (7,5 мг, 92%).

5            MS(m/z): 551,3 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 1,40

Стадия 3: После растворения *N*-(4-(6-метокси-7-(пиперидин-4-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида 2,2,2-трифторацетата (0,03 г, 0,05 ммоль), полученного на стадии 2, триацетоксигидробората натрия (0,02 г, 0,09 ммоль), ацетальдегида (2,98 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) по каплям добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,03 г, 0,23 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение ночи, когда реакция была завершена, ее очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения *N*-(4-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида (0,01 г, 38%).

10

15

MS(m/z): 595,4 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 1,50

### **Примеры 1-54**

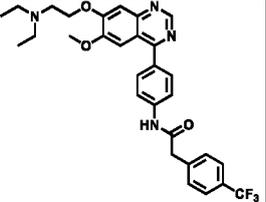
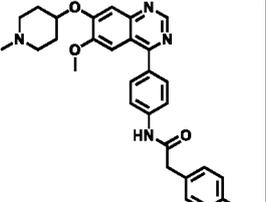
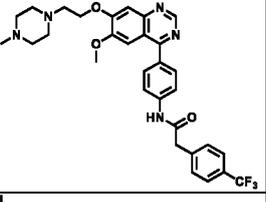
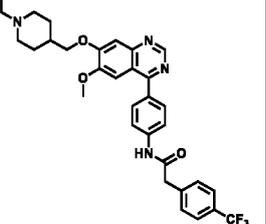
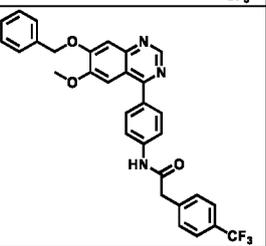
Примеры 5-54 получали аналогично примерам 1-4, и названия соединений, ЯМР, массы и результаты анализа СВЭЖХ для примеров 1-54 приведены ниже в

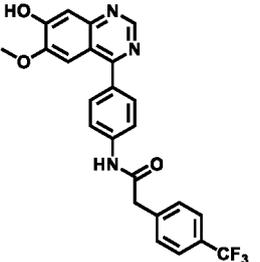
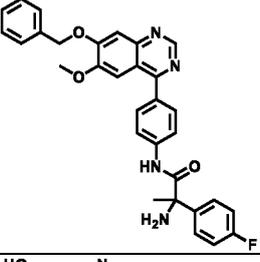
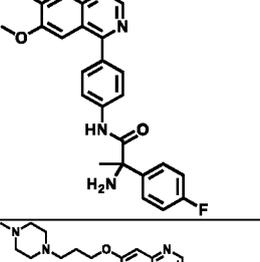
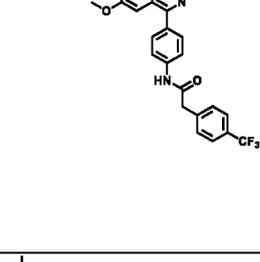
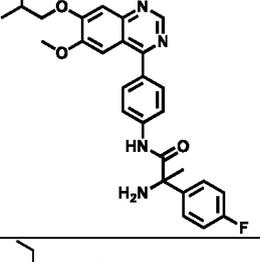
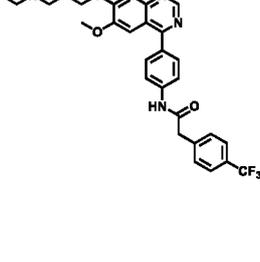
20    таблице 1.

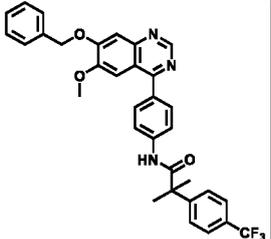
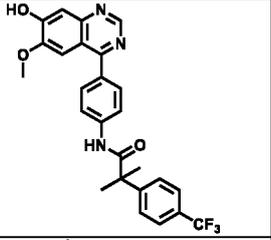
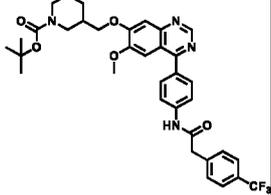
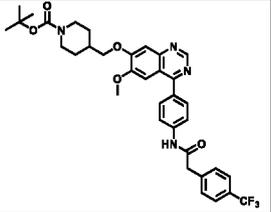
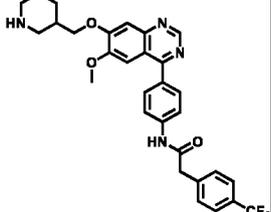
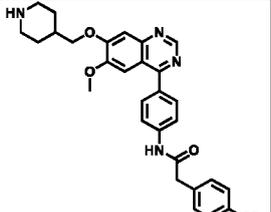
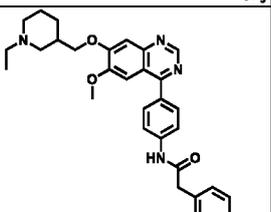
В приведенном выше примере получения, даже если соединение получено в форме соли, оно указано в таблице в свободной форме. Таким образом, соль, на практике используемая в способе получения, может быть добавлена в

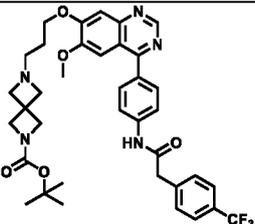
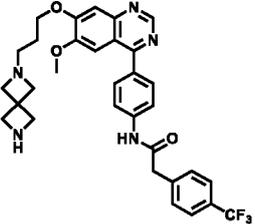
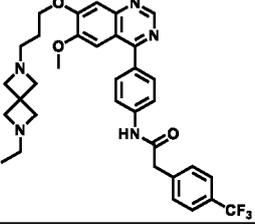
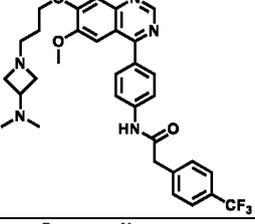
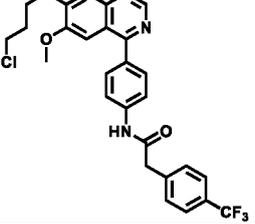
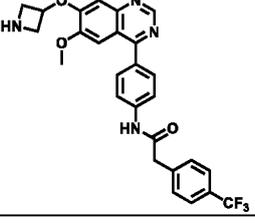
соединение, в которое не добавлена соль, или могут быть добавлены другие соли.

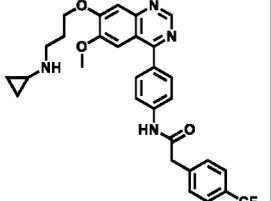
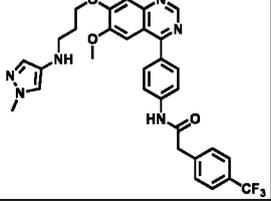
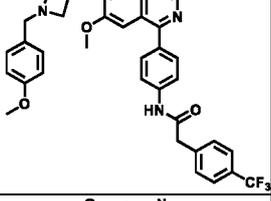
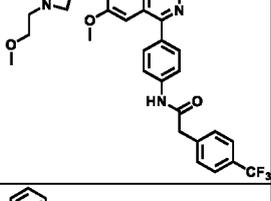
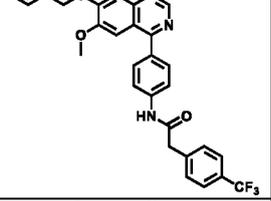
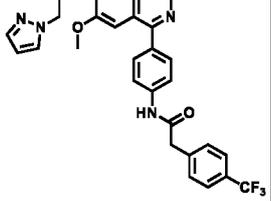
[Таблица 1]

Пример	Структура	Название соединения	<sup>1</sup> H ЯМР; МС(m/z)	СВЭЖ X r.t. (мин)
1		<i>N</i> -(4-(7-(2-(диэтиламино)этокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетами́д	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ 9,02 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 4,36 (t, <i>J</i> = 5,5 Гц, 2H), 3,93 – 3,82 (m, 5H), 3,12 (t, <i>J</i> = 5,4 Гц, 2H), 2,79 (q, <i>J</i> = 7,2 Гц, 4H), 1,15 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 6H) 553,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,35
2		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетами́д	551,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,32
3		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетами́д	580,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,26
4		<i>N</i> -(4-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетами́д	579,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,51
5		<i>N</i> -(4-(7-(бензилокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетами́д	544,2 [M+H] <sup>+</sup>	1,81

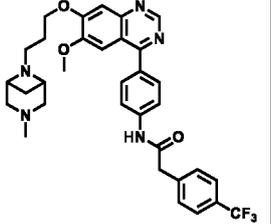
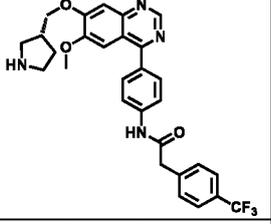
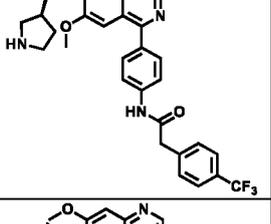
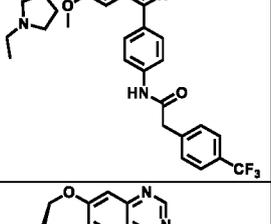
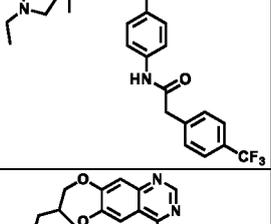
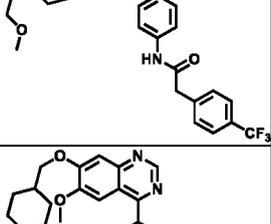
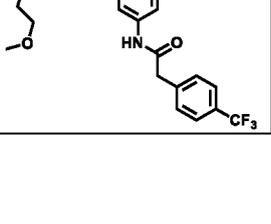
6		<i>N</i> -(4-(7-гидрокси-6-метоксхиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	454,1 [M+H] <sup>+</sup>	1,45
7		2-амино- <i>N</i> -(4-(7-(бензилокси)-6-метоксхиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-фторфенил)пропанамид	523,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,33
8		2-амино-2-(4-фторфенил)- <i>N</i> -(4-(7-гидрокси-6-метоксхиназолин-4-ил)фенил)пропанамид	433,2 [M+H] <sup>+</sup>	0,96
9		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,15 (s, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 4H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8 Гц, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,30-7,29 (m, 2H), 4,35 (t, <i>J</i> = 6, 6,4 Гц, 2H), 3,86-3,84 (m, 5H), 2,96 (t, <i>J</i> = 6 Гц, 2H), 2,67 (brs, 4H), 2,48 (brs, 4H), 2,30 (s, 1H) 594,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,22
10		2-амино-2-(4-фторфенил)- <i>N</i> -(4-(7-изобутокси-6-метоксхиназолин-4-ил)фенил)пропанамид	498,2 [M+H] <sup>+</sup>	1,34
11		<i>N</i> -(4-(7-(3-(диэтиламино)пропокси)-6-метоксхиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ 9,00 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 4,26 (t, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 3,90 – 3,81 (m, 5H), 2,86 – 2,78 (m, 2H), 2,69 (q, <i>J</i> = 7,2 Гц, 4H), 2,10 (dd, <i>J</i> = 9,5, 5,8 Гц, 2H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 6H)	1,36

12		<i>N</i> -(4-(7-(бензилокси)-6-метоксиназолин-4-ил)фенил)-2-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)пропанамида	567,3 [M+H] <sup>+</sup> 572,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,99
13		<i>N</i> -(4-(7-гидрокси-6-метоксиназолин-4-ил)фенил)-2-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)пропанамида	482,2 [M+H] <sup>+</sup>	1,63
14		<i>tert</i> -бутил-3-(((6-метокси-4-(4-(2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида)фенил)хиназолин-7-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат	651,4 [M+H] <sup>+</sup>	2,00
15		<i>tert</i> -бутил-4-(((6-метокси-4-(4-(2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида)фенил)хиназолин-7-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат	651,4 [M+H] <sup>+</sup>	2,00
16		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(пиперидин-3-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида	551,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,41
17		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(пиперидин-4-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида	551,2 [M+H] <sup>+</sup>	1,40
18		<i>N</i> -(4-(7-((1-этилпиперидин-3-ил)метокси)-6-метоксиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ 8,99 (с, 1H), 7,86 (д, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 7,75 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 7,66 (д, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,58 (д, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,35 – 7,28 (м, 2H), 4,20 (дд, <i>J</i> = 9,7, 5,0 Гц, 1H), 4,11 (дд, <i>J</i> = 9,7, 6,7 Гц, 1H), 3,90 – 3,82 (м, 5H), 3,71 – 3,63 (м,	1,51

			1H), 3,56 – 3,46 (м, 1H), 3,14 (кд, J = 7,3, 2,4 Гц, 2H), 2,87 – 2,76 (м, 2H), 2,54 – 2,41 (м, 1H), 2,08 – 1,98 (м, 2H), 1,92 – 1,85 (м, 1H), 1,56 – 1,44 (м, 1H), 1,34 (т, J = 7,3 Гц, 3H) 579,3 [M+H] <sup>+</sup>	
19		трет-бутил-6-(3-((6-метокси-4-(4-(2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамидо)фенил)хиназолин-7-ил)окси)пропокси)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат	692,5 [M+H] <sup>+</sup>	1,58
20		N-(4-(7-(3-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пропокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида	592,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,23
21		N-(4-(7-(3-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пропокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида	620,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,33
22		N-(4-(7-(3-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)пропокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида	594,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,27
23		N-(4-(7-(3-(3-хлорпропокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида	530,2 [M+H] <sup>+</sup>	1,77
24		N-(4-(7-(3-(азетидин-3-илокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида	509,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,63

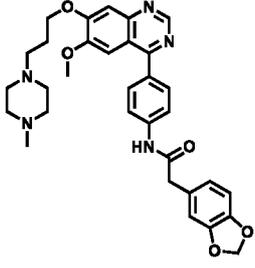
25		<i>N</i> -(4-(7-(3-(циклопропиламино)пропокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетами́д	551,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,68
26		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(3-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)амино)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетами́д	591,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,68
27		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-((1-(4-метоксибензил)азетидин-3-ил)окси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетами́д	629,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,45
28		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-((1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)окси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетами́д	571,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,36
29		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(пиридин-3-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетами́д	545,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,45
30		<i>N</i> -(4-(7-(2-(1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)этокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетами́д	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ 8,99 (s, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 7,79 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 7,77 – 7,72 (m, 2H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,51 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 6,29 (t, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 4,67 (t, <i>J</i> = 5,0 Гц, 2H), 4,55 (t, <i>J</i> = 5,0 Гц, 2H), 3,90 – 3,78 (m, 5H) 548,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,60

31		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(3-((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	606,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,21
32		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(3-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	606,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,29
33		<i>N</i> -(4-(7-(3-(гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1 <i>H</i> )-ил)пропокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	620,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,29
34		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(3-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазол[4,3-а]пиразин-7(8 <i>H</i> )-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	686,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,60
35		<i>трет</i> -бутил-( <i>R</i> )-3-(((6-метокси-4-(4-(2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамидо)фенил)хиназолин-7-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат	637,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,86
36		<i>трет</i> -бутил-( <i>S</i> )-3-(((6-метокси-4-(4-(2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамидо)фенил)хиназолин-7-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ 9,01 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,36 (s, 2H), 4,29 – 4,22 (m, 1H), 4,21 – 4,14 (m, 1H), 3,92 – 3,84 (m, 5H), 3,67 – 3,60 (m, 1H), 3,57 – 3,48 (m, 1H), 3,43 – 3,35 (m, 1H), 3,29 – 3,24 (m, 1H), 2,86 – 2,76 (m, 1H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 1,97 – 1,82 (m, 1H), 1,47 (s, 9H) 637,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,86

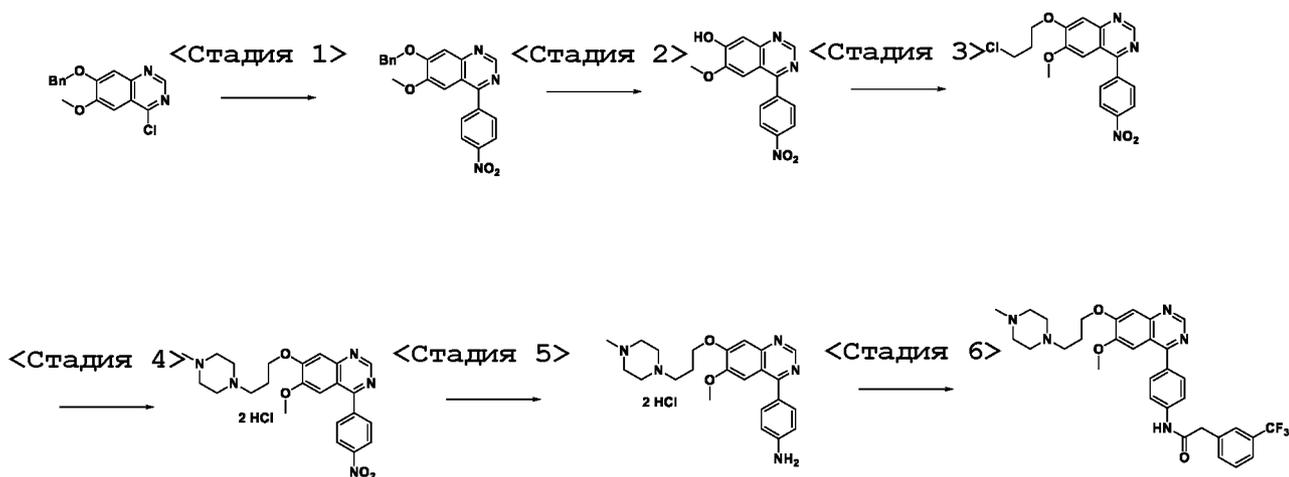
37		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(3-(3-метил-3,6-диазабicyкло[3.1.1]гептан-6-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	606,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,23
38		( <i>R</i> )- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(пирролидин-3-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	537,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,30
39		( <i>S</i> )- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(пирролидин-3-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	537,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,30
40		( <i>R</i> )- <i>N</i> -(4-(7-((1-этилпирролидин-3-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	565,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,34
41		( <i>S</i> )- <i>N</i> -(4-(7-((1-этилпирролидин-3-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	565,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,34
42		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-3-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	609,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,36
43		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	609,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,35

44		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперидин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида	593,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,39
45		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-1-фенилметансульфонамида	561,2 [M+H] <sup>+</sup>	
46		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-1-(4-(трифторметил)фенил)метансульфонамида	629,2 [M+H] <sup>+</sup>	
47		1-(4-бромфенил)- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)метансульфонамида	639,1 [M+H] <sup>+</sup>	
48		2-(фуран-2-ил)- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)пропанамида	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,34 (д, <i>J</i> = 4,4 Гц, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,45 (д, <i>J</i> = 4,5 Гц, 1H), 8,27 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,83 (к, <i>J</i> = 8,6 Гц, 4H), 7,60 (д, <i>J</i> = 3,1 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,27 (дд, <i>J</i> = 8,3, 4,3 Гц, 1H), 4,26 (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,78 (к, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 2,62-2,53 (м, 8H), 2,30 (с, 3H), 1,98 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 1,41 (д, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H). 530,1 [M+H] <sup>+</sup>	1,28
49		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)-2-метилфенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,16 (с, 1H), 7,95 (д, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,65 (д, <i>J</i> = 7,9 Гц, 2H), 7,57-7,48 (м, 4H), 7,37 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 4,28 (т, <i>J</i> = 6,6 Гц, 2H), 3,88 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,88-2,33 (м, 10H), 2,30 (с, 3H), 2,14 (д, <i>J</i> = 6,7 Гц, 5H). 608,2 [M+H] <sup>+</sup>	1,36

50		<i>N</i> -(2-фтор-4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,15 (s, 1H), 8,51 (t, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 3,3 Гц, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,60-7,49 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,29 (t, <i>J</i> = 6,6 Гц, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,86-2,32 (m, 10H), 2,31 (s, 3H), 2,13 (p, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H) . 612,2 [M+H] <sup>+</sup>	1,44
51		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(тиазол-4-ил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,57 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,07 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 7,58 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,25 (t, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,47 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 2,44-2,37 (m, 8H), 2,20 (s, 3H), 1,98 (q, <i>J</i> = 6,7 Гц, 2H). 533,1 [M+H] <sup>+</sup>	1,10
52		2-(бензо[ <i>d</i> ][1,3]диоксол-5-ил)- <i>N</i> -(2-фтор-4-(6-метокси-7-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9,15 (s, 1H), 8,56 (t, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 7,63 – 7,51 (m, 3H), 7,27 (d, <i>J</i> = 5,5 Гц, 2H), 6,90 – 6,79 (m, 3H), 6,01 (s, 2H), 4,07 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,10 (s, 1H), 2,66 (s, 2H), 2,09 (d, <i>J</i> = 40,1 Гц, 4H), 1,92 (d, <i>J</i> = 13,1 Гц, 2H), 1,59 (d, <i>J</i> = 10,8 Гц, 2H) 603,2 [M+H] <sup>+</sup>	
53		2-(бензо[ <i>d</i> ][1,3]диоксол-5-ил)- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-2-метилфенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9,14 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 7,32 (s, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,93 – 6,82 (m, 3H), 6,02 (s, 2H), 4,06 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,53 (t, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,03 (d, <i>J</i> = 11,1 Гц, 2H), 2,60 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,03 (d, <i>J</i> = 11,7 Гц, 2H), 1,90 (d, <i>J</i> = 13,0 Гц, 2H), 1,58 – 1,45 (m, 3H) 599,2 [M+H] <sup>+</sup>	

54		2-(бензо[ <i>d</i> ][1,3]диоксол-5-ил)- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,40 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 6,82 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,7 Гц, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,25 (t, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,53 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 4H), 2,45 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 4H), 2,15 (s, 4H), 1,97 (t, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 1,24 (s, 3H), 570,2 [M+H] <sup>+</sup>	1,30
----	---	--	---	------

**<Пример 55> Получение *N*-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(3-(трифторметил)фенил)ацетамида**



5 Стадия 1: После растворения 7-(бензилокси)-4-хлор-6-метоксихиназолина (1,0 г, 3,33 ммоль), (4-нитрофенил)бороновой кислоты (0,83 г, 4,99 ммоль) в 1,4-диоксане (12,4 мл), 2М карбонате натрия (4,2 мл), по каплям добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (1,15 г, 0,99 ммоль), после барботирования азотом, а затем перемешивали в течение ночи при 80 °С. После

10 подтверждения завершения реакции и добавления дистиллированной воды органическое вещество экстрагировали дихлорметаном (x3). После промывки собранного органического слоя солевым раствором оставшуюся воду удаляли с

использованием сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Концентрированную смесь отверждали с помощью дихлорметана и получали целевое соединение 7-(бензилокси)-6-метокси-4-(4-нитрофенил)хиназолин (1,25 г, 97%) без дополнительной очистки, и проводили следующую реакцию.

5 MS(m/z): 388,2 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 1,76

Стадия 2: После растворения 7-(бензилокси)-6-метокси-4-(4-нитрофенил)хиназолина (1,27 г, 3,28 ммоль), полученного на стадии 1, в трифторуксусной кислоте (5,0 мл), реакционную смесь перемешивали при 75 °С в течение 2 часов. По завершении реакции после концентрирования при  
10 пониженном давлении получали твердое целевое соединение 6-метокси-4-(4-нитрофенил)хиназолин-7-ол 2,2,2-трифторуксусной кислоты (0,95 г, 70%) и проводили следующую реакцию без дополнительной очистки.

MS(m/z): 298,1 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 1,28

Стадия 3: После растворения 6-метокси-4-(4-нитрофенил)хиназолин-7-ола  
15 2,2,2-трифторуксусной кислоты (2,0 г, 4,86 ммоль), полученной на стадии 2, трифенилфосфина (2,55 г, 9,73 ммоль) в дихлорметане (48,6 мл) по каплям добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (1,25 г, 9,73 ммоль). После добавления по каплям к реакционной смеси диизопропила азодикарбоксилата (1,97 г, 9,73 ммоль), ее перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После  
20 завершения реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью ЖХСД (ЕА:HEX=30-100%) с получением целевого соединения 7-(3-хлорпропокси)-6-метокси-4-(4-нитрофенил)хиназолина (1,82 г, чистота 80% и выход 100%).

МС(m/z): 374,1 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 1,66

Стадия 4: После растворения 7-(3-хлорпропокси)-6-метокси-4-(4-нитрофенил)хиназолина (1,5 г, 4,01 ммоль), полученного на стадии 3, и 1-метилпиперазина (2,0 г, 20,06 ммоль) в диметилацетамиде (20,0 мл), реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С. После подтверждения завершения реакции и добавления дистиллированной воды органическое вещество экстрагировали этилацетатом (x3). После промывки собранного органического слоя солевым раствором оставшуюся воду удаляли с использованием сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Концентрированную смесь растворяли в ацетоне (10,0 мл), подкисляли 4М раствором HCl в эфире и фильтровали твердый фильтрат с получением целевого соединения 6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)-4-(4-нитрофенил)хиназолина дигидрохлорида (1,77 г, 86%).

МС(m/z): 438,3 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 1,04

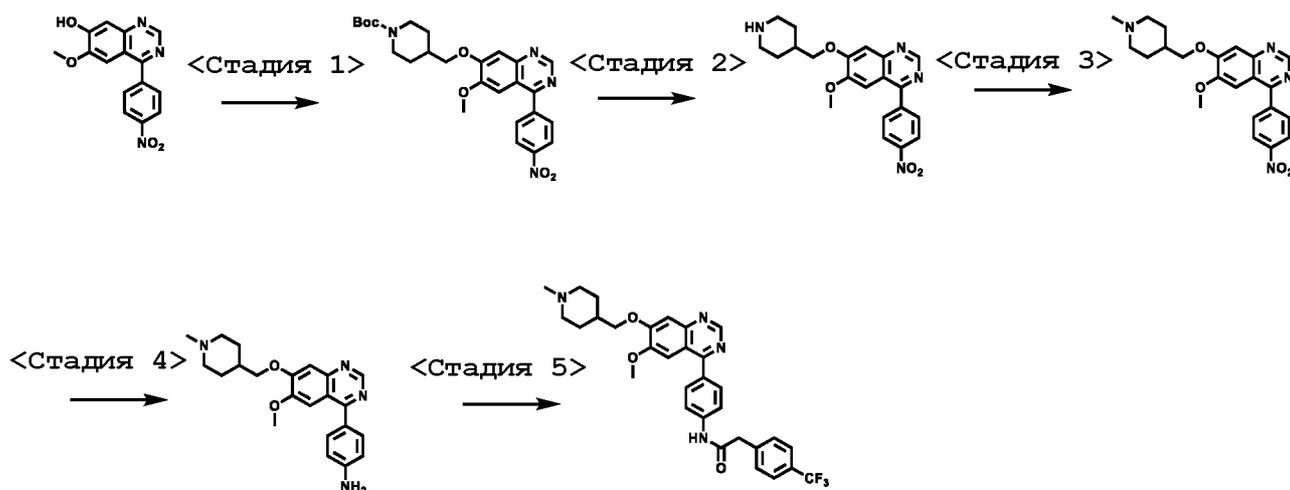
Стадия 5: После растворения 6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)-4-(4-нитрофенил)хиназолина дигидрохлорида (1,77 г, 3,47 ммоль), полученного на стадии 4, в метаноле (34 мл) добавляли Pd/C (0,19 г, 1,734 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 часа в атмосфере водорода. Реагент фильтровали через целитовый фильтр, промывали метанолом и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения 4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)анилина дигидрохлорида (1,6 г, 50%).

МС(m/z): 410,3 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 0,26

Стадия 6: После растворения 2-(3-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (6,0 мг, 0,31 ммоль) и НАТУ (0,16 г, 0,42 ммоль) в дихлорметане (0,7 мл) по каплям добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,11 г, 0,83 ммоль) и по каплям добавляли 4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)анилина дигидрохлорид (0,1 г, 0,21 ммоль), полученный на стадии 5. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, добавляли дистиллированную воду после завершения реакции и экстрагировали органическое вещество этилацетатом (x3). После промывки собранного органического слоя солевым раствором оставшуюся воду удаляли с использованием сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Концентрированную смесь очищали с помощью ЖХСД (ДХМ:MeOH=0-10%) с получением целевого соединения *N*-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(3-(трифторметил)фенил)ацетамида (3,0 мг, 24%).

15 MS(m/z): 594,4 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 1,25

**<Пример 56> Получение *N*-(4-(6-метокси-7-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида**



Стадия 1: После растворения 6-метокси-4-(4-нитрофенил)хиназолин-7-ола 2,2,2-трифторуксусной кислоты (5,0 г, 12,16 ммоль), полученного на стадии 2 примера 55, и трет-бутил-4-((тозилокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (5,84 г, 15,80 ммоль) в диметилформамиде (40,0 мл), по каплям добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (7,86 г, 60,80 ммоль) и карбонат калия (3,36 г, 24,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи, и когда реакция была завершена, твердый фильтрат фильтровали водой с получением целевого соединения трет-бутил-4-(((6-метокси-4-(4-нитрофенил)хиназолин-7-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (6,20 г, неочищенный, 103%). Его использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

МС(m/z): 495,3 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 1,86

Стадия 2: После растворения трет-бутил-4-(((6-метокси-4-(4-нитрофенил)хиназолин-7-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (6,20 г, 12,54 ммоль) в дихлорметане (62,0 мл) по каплям добавляли 4М HCl (31,3 мл, 125,00 ммоль) в диоксане. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре, когда реакция была завершена, твердое соединение фильтровали с

получением целевого соединения 6-метокси-4-(4-нитрофенил)-7-(пиперидин-4-илметокси)хиназолина гидрохлорида (5,0 г, 93%) и использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

МС(m/z): 395,2 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 1,17

5 Стадия 3: После растворения 6-метокси-4-(4-нитрофенил)-7-(пиперидин-4-илметокси)хиназолина гидрохлорида (0,50 г, 1,16 ммоль), полученного на стадии 2, и триацетоксиборгидрида натрия (0,37 г, 1,74 ммоль) в 1,4-диоксане (5,8 мл) по каплям добавляли формальдегид (0,94 г, 11,60 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,30 г, 2,32 ммоль), после чего смесь перемешивали в  
10 течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции добавляли дистиллированную воду и органическое вещество экстрагировали дихлорметаном (x3). После промывки собранного органического слоя солевым раствором оставшуюся воду удаляли с использованием сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения 6-метокси-7-((1-  
15 метилпиперидин-4-ил)метокси)-4-(4-нитрофенил)хиназолина.

Концентрированную смесь (0,45 г, 95%) использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

МС(m/z): 409,2 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 1,14

20 Стадия 4: После растворения 6-метокси-7-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-4-(4-нитрофенил)хиназолина (0,45 г, 1,10 ммоль), полученного на стадии 3, в метаноле (10,9 мл) добавляли Pd/C (0,05 г, 0,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере водорода. Реагент фильтровали через целитовый фильтр, промывали метанолом,

а затем концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения 4-(6-метокси-7-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)анилина 2,2,2-трифторуксусной кислоты (0,30 г, 72,3%).

МС(m/z): 397,3 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 0,84

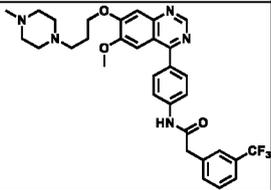
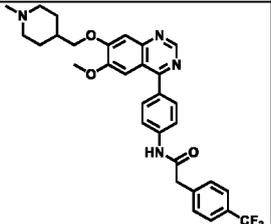
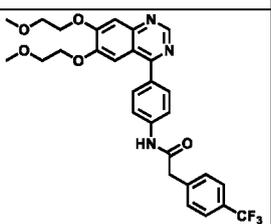
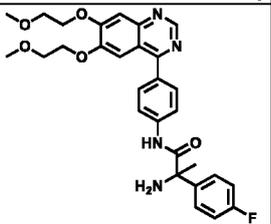
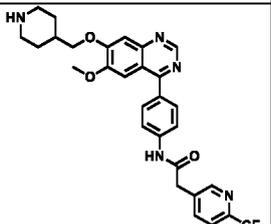
5 Стадия 5: После растворения 2-(4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (22,0 мг, 0,11 ммоль) и НАТУ (54,0 мг, 0,14 ммоль) в дихлорметане (0,7 мл) по каплям добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (3,7 мг, 0,28 ммоль). 4-(6-метокси-7-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)анилин 2,2,2-трифторуксусной кислоты (35,0 мг, 0,07 ммоль), полученный на стадии 4, 10 добавляли в реакционную смесь и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции добавляли дистиллированную воду, а затем органическое вещество экстрагировали этилацетатом (x3). После промывки собранного органического слоя солевым раствором оставшуюся воду удаляли с использованием сульфата натрия и 15 концентрировали при пониженном давлении. После разделения и очистки концентрированной смеси ЖХСД (ДХМ:MeOH=0-20%) получали целевое соединение *N*-(4-(6-метокси-7-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид (20,0 мг, 49,8%).

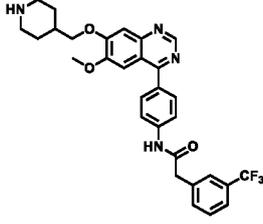
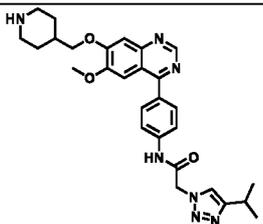
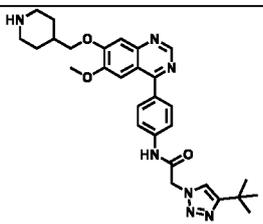
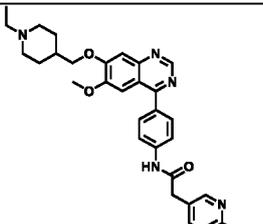
МС(m/z): 565,4 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 1,34

#### 20 **Примеры 55-121**

Примеры 57-121 получали аналогично примерам 55 и 56, и названия соединений, ЯМР, массы и результаты анализа СВЭЖХ для примеров 55-121 приведены ниже в таблице 2.

[Таблица 2]

Пример	Структура	Название соединения	<sup>1</sup> H ЯМР; МС(m/z)	СВЭЖ X r.t. (мин)
55		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(3-(трифторметил)фенил)ацетамида	594,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,25
56		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ 8,98 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,76 – 7,71 (m, 2H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 4,14 – 4,06 (m, 2H), 3,88 – 3,81 (m, 5H), 3,53 – 3,45 (m, 2H), 3,03 – 2,92 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,26 – 2,08 (m, 3H), 1,83 – 1,69 (m, 2H) 565,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,34
57		<i>N</i> -(4-(6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида	556,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,59
58		2-амино- <i>N</i> -(4-(6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-фторфенил)пропанамида	535,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,14
59		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(пиперидин-4-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)ацетамида	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,61 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,83 (s, 4H), 7,38 (d, <i>J</i> = 24,9 Гц, 2H), 4,07 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,61 (s, 2H), 1,99 (s, 1H), 1,79 (d, <i>J</i> = 10,9 Гц, 2H), 1,26 (d, <i>J</i> = 14,7 Гц, 2H). 552,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,17

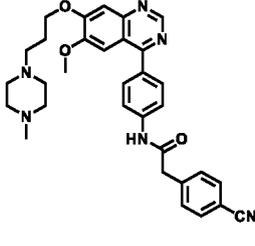
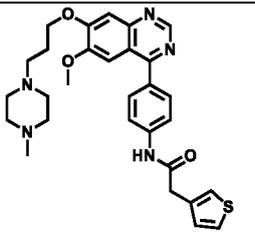
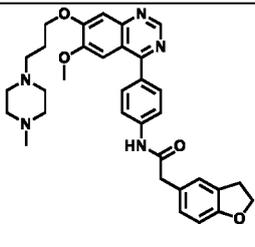
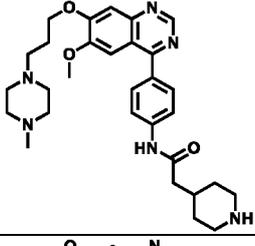
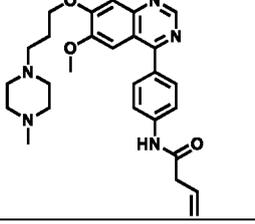
60		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(пиперидин-4-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(3-(трифторметил)фенил)ацетами́д	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,54 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,84 (s, 4H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (dq, <i>J</i> = 15,0, 7,9 Гц, 3H), 7,52-7,41 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,15 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 2H), 3,85 (d, <i>J</i> = 3,6 Гц, 5H), 2,96 (s, 2H), 2,20 (s, 1H), 1,98 (d, <i>J</i> = 13,8 Гц, 2H), 1,52 (d, <i>J</i> = 12,9 Гц, 2H). 551,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,30
61		2-(4-изопропил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(пиперидин-4-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетами́д	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,78 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> = 11,1 Гц, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> = 12,0 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (s, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,15 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,34 (d, <i>J</i> = 12,4 Гц, 2H), 3,00 (ddd, <i>J</i> = 21,2, 13,9, 8,6 Гц, 3H), 2,20 (t, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 1,98 (d, <i>J</i> = 14,0 Гц, 2H), 1,59-1,46 (m, 2H), 1,26 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 6H). 516,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,06
62		2-(4-( <i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(пиперидин-4-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетами́д	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,75 (s, 1H), 9,11 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 21,5 Гц, 5H), 7,42 (d, <i>J</i> = 39,1 Гц, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,15 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,94 (d, <i>J</i> = 14,0 Гц, 2H), 2,21 (s, 1H), 1,98 (d, <i>J</i> = 13,9 Гц, 2H), 1,91 (d, <i>J</i> = 3,1 Гц, 1H), 1,58-1,46 (m, 2H), 1,34-1,27 (m, 9H). 530,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,12
63		<i>N</i> -(4-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)ацетами́д	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,58 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,75 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,07 (от <i>J</i> = 8,0, 2,1 Гц, 1H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 8,0, 0,9 Гц, 1H), 7,83 (s, 4H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,08 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,99-2,85 (m, 2H), 1,88 (с, 2H), 1,79 (d, <i>J</i> = 13,3 Гц, 2H), 1,35 (q, <i>J</i> = 12,0 Гц, 2H), 1,24 (d, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 1,01 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H). 580,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,19

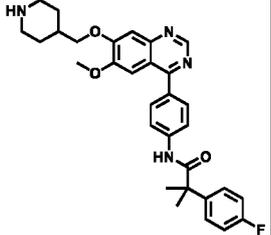
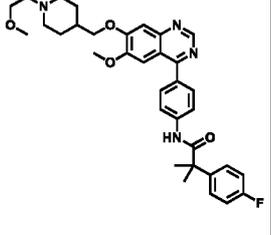
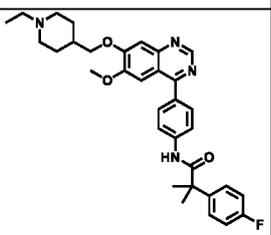
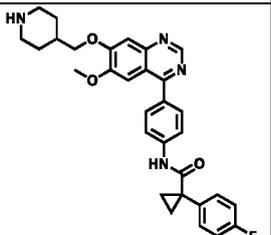
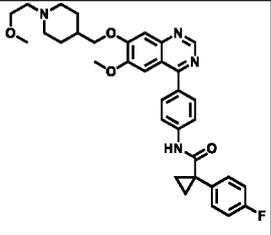
64		<i>N</i> -(4-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(3-(трифторметил)фенил)ацетамида	579,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,30
65		<i>N</i> -(4-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-изопропил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)ацетамида	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,75 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,94-7,76 (m, 5H), 7,38 (d, <i>J</i> = 22,6 Гц, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,08 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,90 (d, <i>J</i> = 10,7 Гц, 2H), 2,32 (q, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 2,09 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 2H), 1,26-1,23 (m, 6H), 1,00 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 4H), 0,91-0,82 (m, 4H). 544,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,07
66		2-(4-( <i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)- <i>N</i> -(4-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)ацетамида	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,75 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,96-7,73 (m, 5H), 7,38 (d, <i>J</i> = 21,8 Гц, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,08 (d, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 3,84 (d, <i>J</i> = 10,5 Гц, 3H), 2,89 (s, 2H), 2,31 (s, 4H), 1,89 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 4H), 1,30 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 9H), 1,00 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 4H). 558,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,13
67		2-(4-изопропил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамида	559,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,02
68		2-(4-( <i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамида	573,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,08
69		2-(6-хлорпиперидин-3-ил)- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(пиперидин-4-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамида	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,19 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 4H), 7,44-7,03 (m, 9H), 3,99 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,71 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 1,24 (s, 2H), 0,85 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 2H). 518,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,10

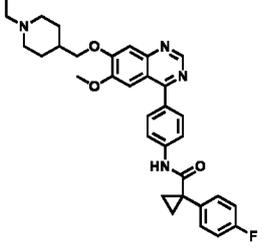
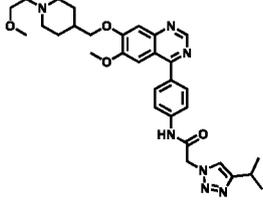
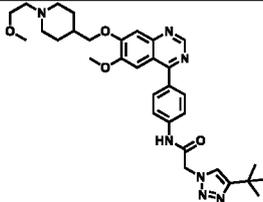
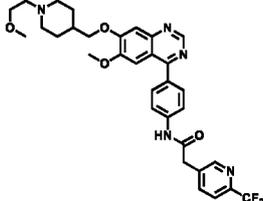
70		2-(6-хлорпиридин-3-ил)- <i>N</i> -(4-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,54 (s, 1H), 9,18-8,96 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,89-7,78 (m, 5H), 7,56-7,44 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 4,16 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 3,83 (d, <i>J</i> = 19,5 Гц, 5H), 3,55 (d, <i>J</i> = 11,8 Гц, 2H), 3,14-3,06 (m, 2H), 2,95 (d, <i>J</i> = 11,6 Гц, 2H), 2,05 (d, <i>J</i> = 14,0 Гц, 2H), 1,57 (d, <i>J</i> = 13,6 Гц, 2H), 1,24 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3H), 0,86 (t, <i>J</i> = 6,7 Гц, 1H). 546,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,13
71		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(пиперидин-4-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)-3-фенилпропанамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,19 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 4H), 7,46-7,03 (m, 9H), 3,99 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,71 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 2,08 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 4H), 1,24 (s, 2H), 0,85 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 2H). 497,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,22
72		<i>N</i> -(4-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-3-фенилпропанамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,20 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,82 (s, 4H), 7,51-7,15 (m, 7H), 4,14 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,96 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 2H), 2,82-2,65 (m, 4H), 2,14-1,88 (m, 5H), 1,60-1,44 (m, 2H), 1,27 (d, <i>J</i> = 17,5 Гц, 1H), 1,14 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 0,90 – 0,78 (m, 1H). 525,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,25
73		( <i>R</i> )- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(пиперидин-3-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,55 (s, 1H), 9,09 (d, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 3H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,11 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 3,85 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 3H), 2,09 (s, 4H), 1,90 (s, 4H), 1,70 (s, 1H), 1,50 (s, 1H), 1,27 (d, <i>J</i> = 19,0 Гц, 2H). 551,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,32

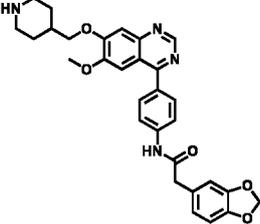
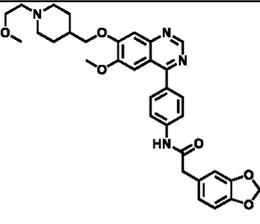
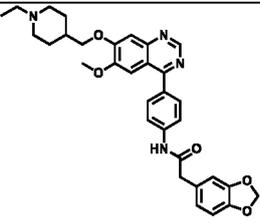
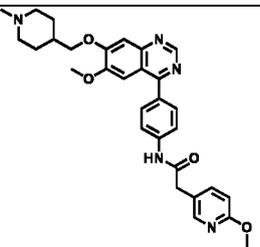
74		( <i>R</i> )- <i>N</i> -(4-(7-((1-этилпиперидин-3-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетами́д	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,54 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 1,4 Гц, 4H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,11 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 2H), 3,85 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 5H), 2,98 (s, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,01 (d, <i>J</i> = 81,3 Гц, 3H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,70 (d, <i>J</i> = 12,9 Гц, 1H), 1,52 (d, <i>J</i> = 12,8 Гц, 1H), 1,29-1,11 (m, 2H), 1,02 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H). 579,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,34
75		( <i>S</i> )- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(пиперидин-3-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетами́д	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,58 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,70 (d, <i>J</i> = 11,4 Гц, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 11,3 Гц, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 3,2 Гц, 3H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,67-7,53 (m, 5H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,28-4,12 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,89-2,79 (m, 2H), 2,41-2,28 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 2H), 1,67 (dt, <i>J</i> = 13,3, 3,6 Гц, 1H), 1,40 (dd, <i>J</i> = 12,1, 3,3 Гц, 1H). 551,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,31
76		( <i>S</i> )- <i>N</i> -(4-(7-((1-этилпиперидин-3-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетами́д	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,53 (с, 1H), 9,08 (д, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 7,83 (т, <i>J</i> = 2,3 Гц, 4H), 7,72 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 7,60 (д, <i>J</i> = 7,9 Гц, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 4,11 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,85 (д, <i>J</i> = 2,8 Гц, 5H), 2,97 (с, 1H), 2,79 (с, 1H), 2,39 (с, 1H), 2,01 (д, <i>J</i> = 80,5 Гц, 3H), 1,81 (д, <i>J</i> = 12,1 Гц, 1H), 1,69 (с, 1H), 1,51 (с, 1H), 1,28-1,05 (м, 2H), 1,02 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H). 579,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,32
77		2-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(пиперидин-4-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетами́д	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,51 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 17,2 Гц, 5H), 7,69 (q, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,10 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 2H), 3,86 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 4H), 2,71 (t, <i>J</i> = 12,3 Гц, 2H), 2,07 (d, <i>J</i> = 11,2 Гц, 2H), 1,89 (s, 4H), 1,36 (d, <i>J</i> = 12,5 Гц, 2H), 1,26 (d, <i>J</i> = 13,5 Гц, 1H). 585,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,37

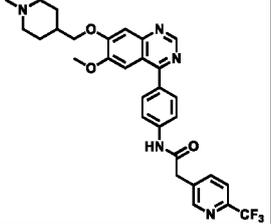
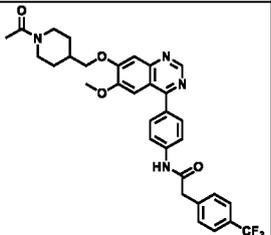
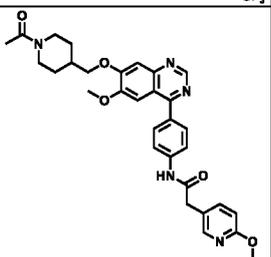
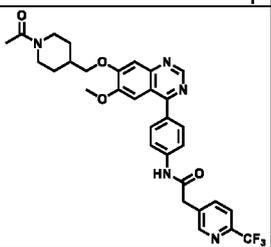
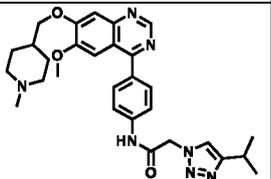
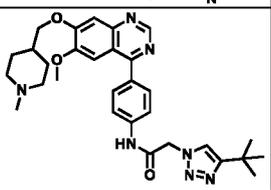
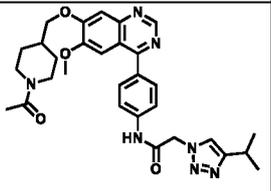
78		2-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)- <i>N</i> -(4-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,53 (с, 1H), 9,06 (д, <i>J</i> = 31,8 Гц, 2H), 7,85 (д, <i>J</i> = 14,6 Гц, 5H), 7,70 (к, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 7,47 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 4,16 (д, <i>J</i> = 6,2 Гц, 2H), 3,86 (д, <i>J</i> = 5,9 Гц, 5H), 3,10 (с, 2H), 2,95 (д, <i>J</i> = 12,0 Гц, 2H), 2,13-2,03 (м, 2H), 1,92 (д, <i>J</i> = 5,5 Гц, 2H), 1,57 (д, <i>J</i> = 11,8 Гц, 2H), 1,23 (т, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H). 613,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,41
79		2-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(пиперидин-4-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,54 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 7,89-7,75 (м, 5H), 7,51 (д, <i>J</i> = 12,1 Гц, 1H), 7,47-7,35 (м, 3H), 4,12 (д, <i>J</i> = 6,2 Гц, 2H), 3,87 (д, <i>J</i> = 13,2 Гц, 5H), 2,82 (д, <i>J</i> = 12,7 Гц, 2H), 2,21-2,03 (м, 2H), 1,95-1,87 (м, 4H), 1,54-1,39 (м, 2H). 569,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,34
80		<i>N</i> -(4-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,55 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 7,84 (с, 4H), 7,78 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,52 (д, <i>J</i> = 11,9 Гц, 1H), 7,42 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 7,36 (с, 1H), 4,10 (д, <i>J</i> = 6,2 Гц, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,05-2,92 (м, 2H), 2,43 (с, 2H), 2,03 (с, 2H), 1,92-1,77 (м, 3H), 1,39 (к, <i>J</i> = 11,1 Гц, 2H), 1,03 (т, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H). 597,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,37
81		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(6-метокси-3-пиридин-3-ил)ацетамид	557,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,02
82		2-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ 9,00 (с, 1H), 7,87 – 7,79 (м, 3H), 7,77 – 7,72 (м, 2H), 7,64 – 7,57 (м, 2H), 7,34 (с, 2H), 4,29 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 3,90 – 3,78 (м, 5H), 3,04 – 2,89 (м, 4H), 2,87 – 2,68 (м, 6H), 2,65 – 2,57 (м, 3H), 2,20 – 2,08 (м, 2H). 628,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,34

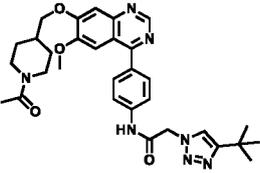
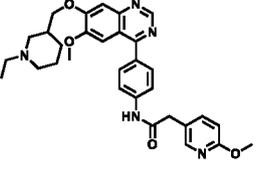
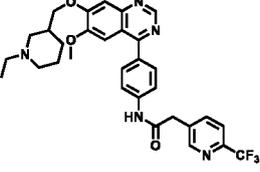
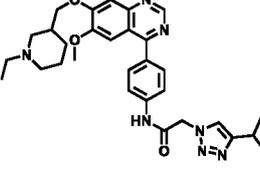
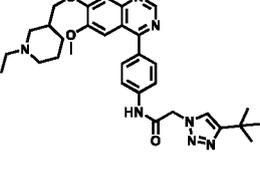
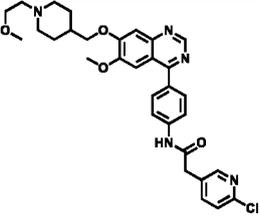
83		2-(4-цианофенил)- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,14 (s, 1H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,69-7,66 (m, 5H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 10$ Гц, 1H), 4,29-4,26 (m, 2H), 3,85-3,81 (m, 5H), 2,58-2,47 (m, 10H), 2,28 (s, 3H), 2,15-2,10 (m, 2H). 551,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$	1,07
84		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(тиофен-3-ил)ацетамид	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,15 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,12 (dd, $J = 4,9, 1,4$ Гц, 1H), 4,29 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 2,84-2,37 (m, 10H), 2,31 (s, 3H), 2,19-2,07 (m, 2H). 532,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$	1,08
85		2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,15 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,66 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (от, $J = 8,1, 2,0$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,62 (т, $J = 8,7$ Гц, 2H), 4,29 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,25 (т, $J = 8,7$ Гц, 2H), 2,81-2,44 (m, 10H), 2,38 (с, 3H), 2,13 (р, $J = 6,6$ Гц, 2H). 568,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$	1,11
86		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(пиперидин-4-ил)ацетамид	533,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$	0,80
87		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)бут-3-енамид	476,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$	0,98

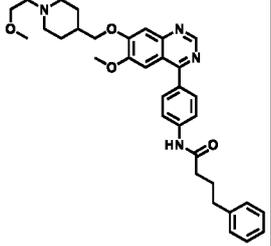
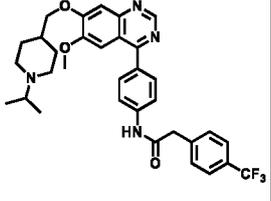
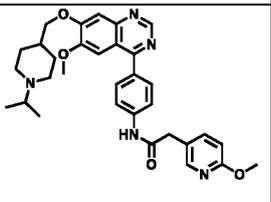
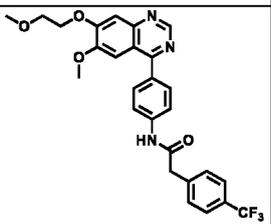
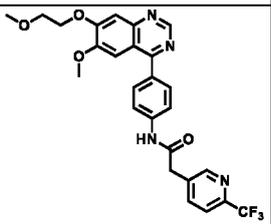
88		2-(4-фторфенил)- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(пиперидин-4-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-метилпропанамид	529,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,34
89		2-(4-фторфенил)- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-метилпропанамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,37 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,90-7,75 (m, 4H), 7,46-7,39 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 4,08 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,43 (t, <i>J</i> = 5,9 Гц, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,91 (d, <i>J</i> = 10,9 Гц, 2H), 2,46 (s, 2H), 1,98 (s, 1H), 1,80 (dd, <i>J</i> = 28,1, 11,3 Гц, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,37 (t, <i>J</i> = 11,2 Гц, 2H). 587,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,35
90		<i>N</i> -(4-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-фторфенил)-2-метилпропанамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,37 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,90-7,75 (m, 4H), 7,46-7,39 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 4,08 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,43 (t, <i>J</i> = 5,9 Гц, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,91 (d, <i>J</i> = 10,9 Гц, 2H), 2,46 (s, 2H), 1,98 (s, 1H), 1,80 (dd, <i>J</i> = 28,1, 11,3 Гц, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,37 (t, <i>J</i> = 11,2 Гц, 2H). 557,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,36
91		1-(4-фторфенил)- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(пиперидин-4-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)циклопропан-1-карбоксамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,27 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 4H), 7,56-7,46 (m, 2H), 7,37 (d, <i>J</i> = 26,0 Гц, 2H), 7,20 (t, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 4,07 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,06 (s, 2H), 2,60 (s, 2H), 2,08 (s, 1H), 1,78 (d, <i>J</i> = 12,4 Гц, 2H), 1,52-1,47 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 3H), 1,14 (dt, <i>J</i> = 8,9, 4,3 Гц, 2H). 527,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,32
92		1-(4-фторфенил)- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)циклопропан-1-карбоксамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,29 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,83-7,76 (m, 4H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 4,08 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,43 (t, <i>J</i> = 5,9 Гц, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,91 (d, <i>J</i> = 10,9 Гц, 2H), 2,46 (s, 2H), 1,97 (d,	1,36

			$J = 13,6$ Гц, 2H), 1,78 (t, $J = 16,1$ Гц, 3H), 1,50 (q, $J = 4,1$ Гц, 2H), 1,35 (q, $J = 11,7$ Гц, 2H), 1,18-1,10 (m, 2H). 585,4 [M+H] <sup>+</sup>	
93		<i>N</i> -(4-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метокси-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-1-(4-фторфенил)циклопропан-1-карбоксамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,28 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 7,79 (с, 4H), 7,54-7,44 (м, 2H), 7,40 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,20 (т, $J = 8,3$ Гц, 2H), 4,09 (д, $J = 6,2$ Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,95 (д, $J = 10,9$ Гц, 2H), 2,38 (с, 2H), 1,98 (с, 2H), 1,80 (д, $J = 13,4$ Гц, 2H), 1,49 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 1,37 (д, $J = 12,4$ Гц, 2H), 1,25 (с, 1H), 1,14 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 1,02 (т, $J = 6,9$ Гц, 3H). 555,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,35
94		2-(4-изопропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,74 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 7,87-7,82 (m, 4H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,09 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,45 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,05-2,89 (m, 3H), 2,05 (d, $J = 28,9$ Гц, 2H), 1,78 (d, $J = 13,4$ Гц, 3H), 1,43-1,33 (m, 2H), 1,26 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H). 574,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,11
95		2-(4-( <i>tert</i> -бутил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,75 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,89-7,81 (m, 4H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,08 (d, $J = 6,1$ Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,43 (t, $J = 5,9$ Гц, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,92 (d, $J = 10,9$ Гц, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,87-1,72 (m, 3H), 1,38 (t, $J = 11,7$ Гц, 2H), 1,31 (s, 9H). 588,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,16
96		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,60 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,07 (от, $J = 8,1, 2,1$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,83 (s, 4H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,09 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,46 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,98 (d, $J = 11,0$ Гц, 2H), 2,61-2,53 (m, 2H), 2,10 (d, $J =$	1,23

			12,8 Гц, 2H), 1,84 (dd, $J = 37,3, 15,6$ Гц, 3H), 1,48-1,31 (m, 2H). 610,4 [M+H] <sup>+</sup>	
97		2-(бензо[ <i>d</i> ][1,3]диоксол-5-ил)- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(пиперидин-4-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 10,51 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,83 (s, 4H), 7,72 (d, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,60 (d, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,39 (d, $J = 21,8$ Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,08 (s, 2H), 1,90 (s, 4H), 1,69 (s, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,28 (d, $J = 26,4$ Гц, 3H), 0,86 (s, 1H). 527,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,17
98		2-(бензо[ <i>d</i> ][1,3]диоксол-5-ил)- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 10,41 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,87-7,80 (m, 4H), 7,37 (d, $J = 17,2$ Гц, 2H), 6,95 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 6,91-6,81 (m, 2H), 6,00 (c, 2H), 4,08 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,95 (dt, $J = 11,9, 3,4$ Гц, 2H), 2,39 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 2H), 1,38 (qd, $J = 12,0, 3,6$ Гц, 2H), 1,02 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). 585,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,21
99		2-(бензо[ <i>d</i> ][1,3]диоксол-5-ил)- <i>N</i> -(4-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 10,41 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,87-7,80 (m, 4H), 7,37 (d, $J = 17,2$ Гц, 2H), 6,95 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 6,91-6,81 (m, 2H), 6,00 (c, 2H), 4,08 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,95 (dt, $J = 11,9, 3,4$ Гц, 2H), 2,39 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 2H), 1,38 (qd, $J = 12,0, 3,6$ Гц, 2H), 1,02 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). 555,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,21
100		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамид	528,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,09

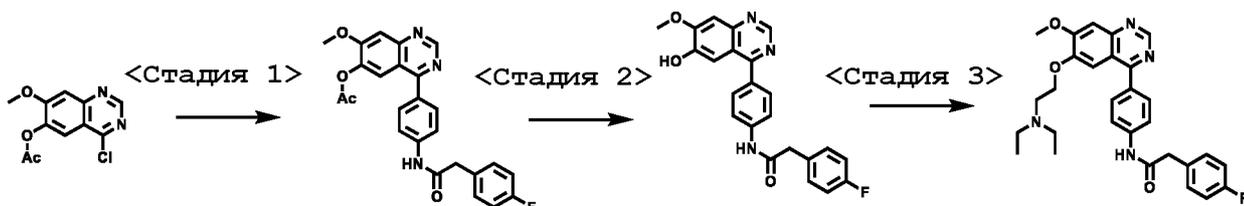
101		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)ацетамид	566,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,20
102		<i>N</i> -(4-(7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	593,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,57
103		<i>N</i> -(4-(7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамид	556,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,29
104		<i>N</i> -(4-(7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)ацетамид	594,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,42
105		2-(4-(изопропил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид	530,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,09
106		2-(4-( <i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид	544,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,13
107		<i>N</i> -(4-(7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-изопропил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)ацетамид	558,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,28

108		<i>N</i> -(4-(7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-( <i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)ацетамид	572,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,34
109		<i>N</i> -(4-(7-((1-этилпиперидин-3-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамид	542,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,12
110		<i>N</i> -(4-(7-((1-этилпиперидин-3-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)ацетамид	580,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,22
111		<i>N</i> -(4-(7-((1-этилпиперидин-3-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-изопропил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)ацетамид	544,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,12
112		2-(4-( <i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)- <i>N</i> -(4-(7-((1-этилпиперидин-3-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ 8,97 (s, 1H), 7,88 – 7,82 (m, 3H), 7,78 – 7,71 (m, 2H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,23 – 4,15 (m, 1H), 4,12 – 4,06 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,72 – 3,63 (m, 1H), 3,58 – 3,50 (m, 1H), 3,22 – 3,12 (m, 2H), 2,91 – 2,78 (m, 2H), 2,55 – 2,40 (m, 1H), 2,08 – 1,98 (m, 2H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,58 – 1,44 (m, 1H), 1,39 – 1,33 (m, 12H). 558,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,16
113		2-(6-хлорпиридин-3-ил)- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,53 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,87-7,77 (m, 5H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,07 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,95 (d, <i>J</i> = 10,6 Гц, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,89-1,74 (m, 3H), 1,39 (t, <i>J</i> = 12,5 Гц, 2H). 576,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,17

114		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)-4-фенилбутанамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,18 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,82 (s, 4H), 7,46-7,14 (m, 12H), 4,09 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,02-2,91 (m, 4H), 2,82 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 2,70 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 2H), 2,09 (s, 2H), 1,79 (d, <i>J</i> = 12,6 Гц, 2H), 1,40 (s, 2H), 1,25 (s, 1H), 0,95-0,79 (m, 1H). 555,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,30
115		<i>N</i> -(4-(7-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,53 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,88-7,77 (m, 4H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,37 (d, <i>J</i> = 17,4 Гц, 2H), 4,07 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 3,85 (s, 5H), 2,88-2,80 (m, 2H), 2,74-2,65 (m, 1H), 2,22-2,11 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 3H), 1,39-1,26 (m, 2H), 0,98 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 6H). 593 [M+H] <sup>+</sup>	1,38
116		<i>N</i> -(4-(7-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамида	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,49 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,23-8,03 (m, 1H), 7,89-7,78 (m, 3H), 7,70 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 18,5 Гц, 2H), 6,81 (dd, <i>J</i> = 8,5, 0,7 Гц, 1H), 4,08 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 3,94-3,76 (m, 6H), 3,68 (s, 2H), 3,08-2,61 (m, 3H), 2,46-2,01 (m, 2H), 1,82 (d, <i>J</i> = 12,8 Гц, 3H), 1,53-1,27 (m, 2H), 1,01 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 6H). 556,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,14
117		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> - <i>d</i> <sub>3</sub> ): δ 9,17 (s, 1H), 7,79-7,73 (m, 2H), 7,71-7,65 (m, 5H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,53-3,45 (m, 4H). 512,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,61
118		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)ацетамида	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> - <i>d</i> <sub>3</sub> ): δ 9,18 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,83-7,76 (m, 2H), 7,75-7,68 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,59-3,40 (m, 4H). 513,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,45

119		2-(4-( <i>tert</i> -бутил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(4-(7-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> -d <sub>3</sub> ): δ 9,15 (s, 1H), 8,57-8,41 (m, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,12-3,99 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,04-2,88 (m, 2H), 2,82-2,66 (m, 1H), 2,32-2,11 (m, 2H), 2,07-1,84 (m, 4H), 1,43-1,38 (m, 9H), 1,14-1,00 (m, 6H). 572,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,20
120		2-(4-изопропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(4-(7-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> -d <sub>3</sub> ): δ 9,14 (s, 1H), 8,54-8,31 (m, 1H), 7,81-7,74 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,13-3,96 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,23-3,09 (m, 1H), 3,05-2,87 (m, 2H), 2,84-2,63 (m, 1H), 2,31-2,10 (m, 2H), 2,05-1,86 (m, 3H), 1,36 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 1,16-0,98 (m, 6H). 558,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,15
121		N-(4-(7-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> -d <sub>3</sub> ): δ 9,15 (s, 1H), 8,75-8,68 (m, 1H), 8,01-7,94 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,74-7,68 (m, 3H), 7,59-7,49 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,06 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,10-2,87 (m, 2H), 2,82-2,66 (m, 1H), 2,33-2,13 (m, 2H), 2,08-1,87 (m, 4H), 1,55-1,38 (m, 2H), 1,18-0,97 (m, 6H). 594,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,26

**<Пример 122> Получение N-(4-(6-(2-(диэтиламино)этокси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-фторфенил)ацетамида**



5 Стадия 1: После растворения 4-хлор-7-метоксихиназолин-6-ил ацетата

(0,10 г, 0,40 ммоль) и (4-(2-(4-фторфенил)ацетамидо)фенил)бороновой кислоты (0,11 г, 0,40 ммоль) в 1,4-диоксане (1,0 мл) и 1М карбонате натрия (0,3 мл), по каплям добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (0,14 г, 0,12 ммоль). После барботирования азотом реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. После завершения реакции реагент фильтровали через целитовый 5 фильтр, промывали метанолом и затем концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения 4-(4-(2-(4-фторфенил)ацетамидо)фенил)-7-метоксихиназолин-6-ил ацетата (250,0 мг, чистота 70%, выход 99%). Его использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

10 MS(m/z): 446,2 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 1,55

Стадия 2: После растворения 4-(4-(2-(4-фторфенил)ацетамидо)фенил)-7-метоксихиназолин-6-ил ацетата (0,25 г, 0,56 ммоль), полученного на стадии 1 в 7N (4,0 мл) раствора аммиака в метаноле затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После завершения реакции 15 реагент фильтровали через целитовый фильтр, промывали дихлорметаном и концентрировали при пониженном давлении. С помощью дихлорметана и простого эфира получали твердое целевое соединение 2-(4-фторфенил)-N-(4-(6-гидрокси-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)ацетамид (0,23 г, 80% чистоты, 81% выхода). Его использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

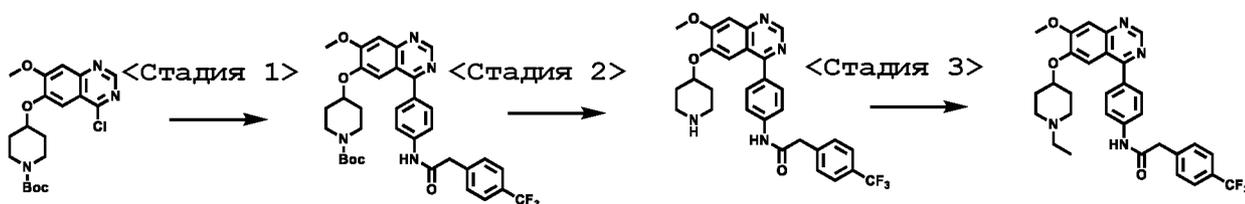
20 MS(m/z): 404,1 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 1,33

Стадия 3: После растворения 2-(4-фторфенил)-N-(4-(6-гидрокси-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)ацетамида (0,04 г, 0,10 ммоль), полученного на стадии 2, 2-хлор-N,N-диэтилэтан-1-амин гидрохлорида (1,9 мг, 0,1 ммоль) и

карбоната калия (3,0 мг, 0,22 ммоль) в ацетонитриле (0,3 мл) и дистиллированной воде (0,3 мл), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. После завершения реакции добавляли дистиллированную воду, и органическое вещество экстрагировали этилацетатом (x3). После промывки собранного органического слоя солевым раствором оставшуюся воду удаляли с использованием сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. После разделения и очистки концентрированной смеси с помощью ЖХСД (ДХМ:MeOH=0-10%) получали целевое соединение *N*-(4-(6-(2-(диэтиламино)этокси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-фторфенил)ацетамид (17,0 мг, 34,1%).

МС(m/z): 503,3 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 1,46

**<Пример 123> Получение *N*-(4-(6-((1-этилпиперидин-4-ил)окси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида**



Стадия 1: После растворения трет-бутил-4-((4-хлор-7-метоксихиназолин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (0,30 г, 0,75 ммоль) и 4-(2-(4-трифторметилфенил)ацетамидо)фенил)бороновой кислоты (0,36 г, 1,12 ммоль) в 1,4-диоксане (2,1 мл) и 2М карбонате натрия (0,9 мл), по каплям добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,26 г, 0,23 ммоль). После барботирования азотом реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. После завершения реакции реагент фильтровали через фильтр из целита и

концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали целевое соединение трет-бутил-4-((7-метокси-4-(4-(2-(4-(трифторметил)фенил)ацетиамидо)фенил)хиназолин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (0,26 г, 54,5%). Его использовали в следующей реакции без  
5 дополнительной очистки.

МС(m/z): 637,4 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 1,87

Стадия 2: После растворения трет-бутил-4-((7-метокси-4-(4-(2-(4-(трифторметил)фенил)ацетиамидо)фенил)хиназолин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (0,26 г, 0,41 ммоль), полученного на стадии 1 в дихлорметане (4,1  
10 мл), по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (0,47 г, 4,08 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении, и затем целевое соединение *N*-(4-(7-метокси-6-(пиперидин-4-илокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетиамид 2,2,2-трифторуксусной кислоты  
15 (0,2 г, 75%) отделяли и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ.

МС(m/z): 537,3 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 1,25

Стадия 3: После растворения *N*-(4-(7-метокси-6-(пиперидин-4-илокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетиамида 2,2,2-трифторуксусной кислоты (0,03 г, 0,05 ммоль), полученного на стадии 2, и  
20 триацетоксиборгидрида натрия (0,02 г, 0,09 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл), по каплям добавляли ацетальдегид (3,05 мг, 0,07 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,03 г, 0,23 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию

смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения N-(4-(6-((1-этилпиперидин-4-ил)окси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида (15,0 мг, 57,6%).

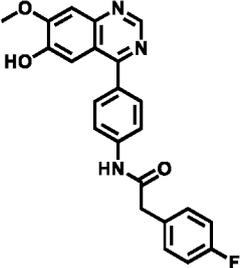
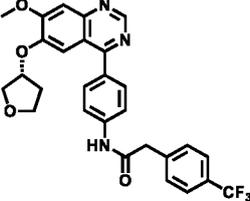
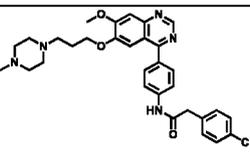
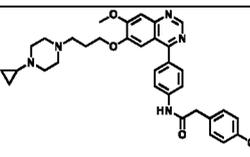
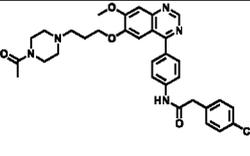
5 MS(m/z): 565,3 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 1,29

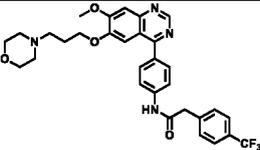
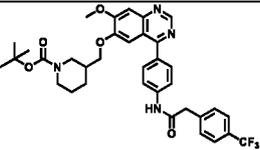
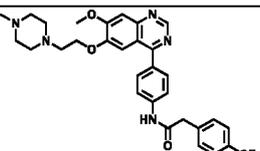
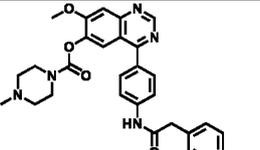
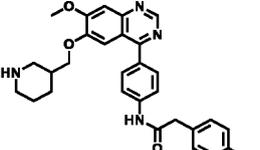
### Примеры 122-164

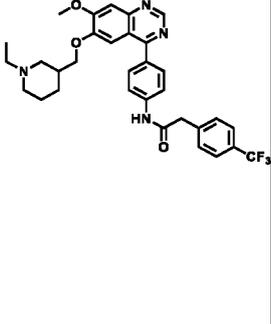
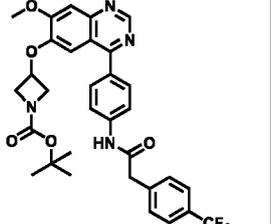
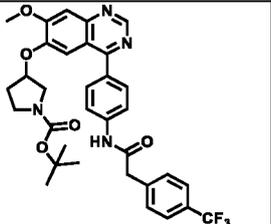
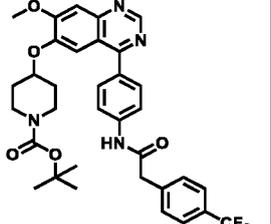
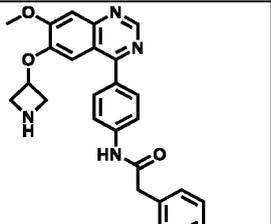
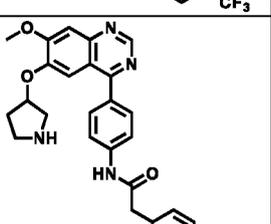
Примеры 124-164 получали аналогично примерам 122 и 123, и названия соединений, ЯМР, масса и результаты анализа СВЭЖХ для примеров 122-164 приведены ниже в таблице 3.

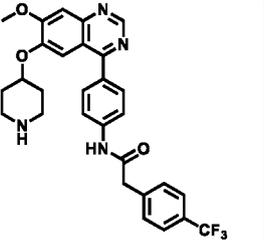
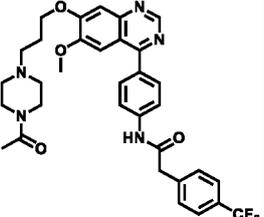
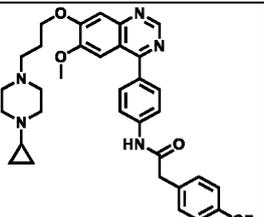
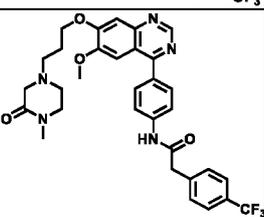
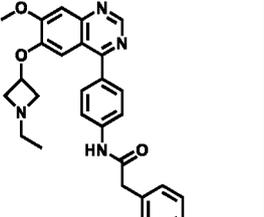
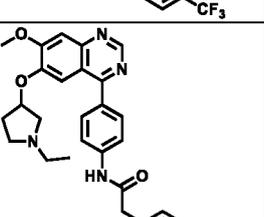
10 [Таблица 3]

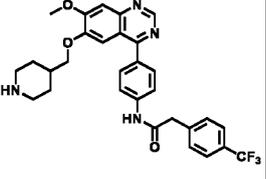
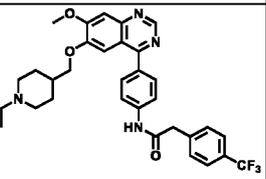
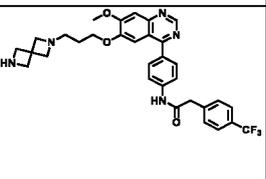
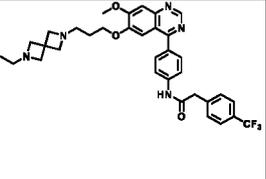
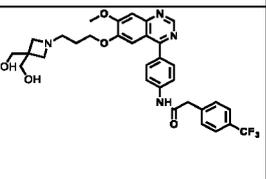
Пример	Структура	Название соединения	<sup>1</sup> H ЯМР; MS(m/z)	СВЭЖХ r.t. (мин)
122		N-(4-(6-(2-(4-фторфенил)ацетамидакси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-фторфенил)ацетамида	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> -d <sub>3</sub> ): δ 9,15 (s, 1H), 7,75-7,63 (m, 4H), 7,39-7,33 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,13 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 4,10-4,05 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 2,93 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,62 (q, J = 7,1 Гц, 4H), 1,04 (t, J = 7,1 Гц, 6H). 503,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,46
123		N-(4-(6-((1-этилпиперидин-4-ил)окси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида	565,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,30

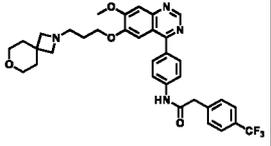
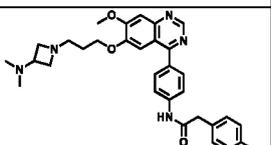
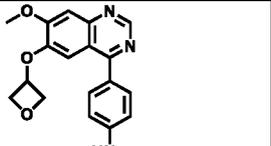
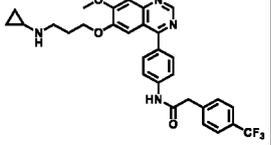
124		2-(4-фторфенил)- <i>N</i> -(4-(6-гидрокси-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)ацетамид	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): $\delta$ 10,44 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,81 (d, $J$ = 8,6 Гц, 2H), 7,71 (d, $J$ = 8,6 Гц, 2H), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,17 (t, $J$ = 8,8 Гц, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,71 (s, 2H). 404,3 [M+H] $^+$	1,43
125		( <i>R</i> )- <i>N</i> -(4-(7-метокси-6-(тетрагидрофуран-3-ил)окси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): $\delta$ 10,56 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,87-7,78 (m, 4H), 7,72 (d, $J$ = 8,1 Гц, 2H), 7,60 (d, $J$ = 8,0 Гц, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,08-4,99 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,92 (d, $J$ = 10,5 Гц, 1H), 3,89-3,79 (m, 4H), 3,73 (td, $J$ = 8,3, 5,0 Гц, 1H), 2,22-2,03 (m, 2H). 524,3 [M+H] $^+$	1,62
126		<i>N</i> -(4-(7-метокси-6-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): $\delta$ 10,53 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,82 (q, $J$ = 8,8 Гц, 4H), 7,72 (d, $J$ = 8,0 Гц, 2H), 7,60 (d, $J$ = 8,0 Гц, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,05 (t, $J$ = 6,4 Гц, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 2,40 (t, $J$ = 7,0 Гц, 8H), 2,12 (s, 3H), 1,92-1,86 (m, 2H). 594,3 [M+H] $^+$	1,22
127		<i>N</i> -(4-(6-(3-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пропокси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): $\delta$ 10,29 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,58 (q, $J$ = 8,7 Гц, 4H), 7,48 (d, $J$ = 8,0 Гц, 2H), 7,36 (d, $J$ = 8,0 Гц, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,81 (t, $J$ = 6,4 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,23 (s, 8H), 2,14 (t, $J$ = 7,1 Гц, 2H), 1,66 (q, $J$ = 6,6 Гц, 2H), 1,31 (tt, $J$ = 6,7, 3,6 Гц, 1H), 0,12 (td, $J$ = 6,4, 4,1 Гц, 2H). 620,4 [M+H] $^+$	1,34
128		<i>N</i> -(4-(6-(3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пропокси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): $\delta$ 10,53 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,82 (q, $J$ = 8,5 Гц, 4H), 7,72 (d, $J$ = 8,0 Гц, 2H), 7,60 (d, $J$ = 7,9 Гц, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,08 (t, $J$ = 6,4 Гц, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,43 (t, $J$ = 7,1 Гц, 2H), 2,34 (t, $J$ = 5,0 Гц, 2H), 2,28 (t, $J$ = 5,1 Гц, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,92 (t, $J$ =	1,28

			6,9 Гц, 2H). 622,4 [M+H] <sup>+</sup>	
129		<i>N</i> -(4-(7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетами́д	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,54 (s, 1H), 9,09 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 1H), 7,82 (q, <i>J</i> = 8,7 Гц, 4H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,06 (t, <i>J</i> = 6,3 Гц, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,53 (t, <i>J</i> = 4,6 Гц, 4H), 2,40 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 2,33 (t, <i>J</i> = 4,5 Гц, 4H), 1,91 (p, <i>J</i> = 6,7 Гц, 2H). 581,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,30
130		<i>трет</i> -бутил-3-(((7-метокси-4-(4-(2-(4-(трифторметил)фенил)ацетами́до)фенил)хиназолин-6-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат	651,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,92
131		<i>N</i> -(4-(7-метокси-6-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетами́д	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,55 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,88-7,79 (m, 4H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,16 (t, <i>J</i> = 5,5 Гц, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 2,94 (s, 1H), 2,82 (d, <i>J</i> = 30,3 Гц, 4H), 1,91 (s, 3H), 1,31-1,21 (m, 2H), 0,98-0,79 (m, 2H). 580,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,34
132		7-метокси-4-(4-(2-(4-(трифторметил)фенил)ацетами́до)фенил)хиназолин-6-ил 4-метилпиперазин-1-карбоксилат	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,55 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,87-7,82 (m, 2H), 7,76-7,70 (m, 5H), 7,62-7,56 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,43-3,38 (m, 2H), 2,35 (s, 4H), 2,22 (s, 3H). 580,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,29
133		<i>N</i> -(4-(7-метокси-6-(пиперидин-3-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетами́д	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,67 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,82 (q, <i>J</i> = 8,8 Гц, 4H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,87 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 4H), 1,91 (s, 2H), 1,55 (s, 2H), 1,46-1,13 (m, 4H), 0,89-0,81 (m, 1H). 551,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,31

134		<i>N</i> -(4-(6-((1-этилпиперидин-3-ил)метокси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,54 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,87-7,76 (m, 4H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,74 (s, 2H), 1,48 (s, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,06-0,93 (m, 3H), 0,90-0,79 (m, 1H). 579,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,34
135		<i>tert</i> -бутил-3-((7-метокси-4-(4-(2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамидо)фенил)хиназолин-6-ил)окси)азетидин-1-карбоксилат	609,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,80
136		<i>tert</i> -бутил-3-((7-метокси-4-(4-(2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамидо)фенил)хиназолин-6-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат	623,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,82
137		<i>tert</i> -бутил-4-((7-метокси-4-(4-(2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамидо)фенил)хиназолин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат	637,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,88
138		<i>N</i> -(4-(6-(азетидин-3-илокси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	509,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,25
139		<i>N</i> -(4-(7-метокси-6-(пирролидин-3-илокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	523,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,25

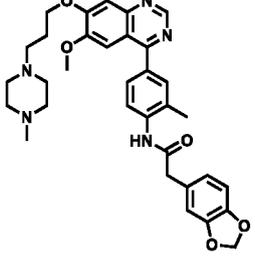
140		<i>N</i> -(4-(7-метокси-6-(пиперидин-4-илокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	537,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,25	
141		<i>N</i> -(4-(7-(3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пропокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	622,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,30	
142		<i>N</i> -(4-(7-(3-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пропокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	620,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,35	
143		<i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(3-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	608,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,32	
144		<i>N</i> -(4-(6-((1-этилазетидин-3-ил)окси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	537,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,30	
145		<i>N</i> -(4-(6-((1-этилпирролидин-3-ил)окси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ 9,03 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,50 – 3,40 (m, 1H), 3,38 – 3,31 (m, 2H), 3,16 – 2,96 (m, 3H), 2,46 – 2,33 (m, 1H), 2,30 – 2,18 (m, 1H), 1,27 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H).	551,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,30

146		<i>N</i> -(4-(7-метокси-6-(пиперидин-4-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ 9,05 (s, 1H), 7,89-7,85 (m, 2H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,41 (d, <i>J</i> = 14,1 Гц, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,98 (d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,48-3,39 (m, 2H), 3,04 (td, <i>J</i> = 12,8, 3,1 Гц, 2H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 2H). 551,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,32
147		<i>N</i> -(4-(6-((1-этилпиперидин-4-ил)метокси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,54 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,86-7,78 (m, 4H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,92-3,80 (m, 4H), 2,90 (d, <i>J</i> = 10,9 Гц, 2H), 2,33 (q, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2H), 1,90 (q, <i>J</i> = 11,2, 8,1 Гц, 2H), 1,73 (d, <i>J</i> = 12,9 Гц, 2H), 1,30 (ddd, <i>J</i> = 23,4, 16,7, 9,5 Гц, 3H), 1,00 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H). 579,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,33
148		<i>N</i> -(4-(6-(3-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пропокси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,63 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,87-7,76 (m, 4H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,00 (s, 5H), 3,85 (s, 2H), 3,53 (s, 4H), 2,41 (t, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 1,85 (s, 5H), 1,74-1,66 (m, 2H). 592,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,26
149		<i>N</i> -(4-(6-(3-(6-этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пропокси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,53 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,87-7,77 (m, 4H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,00 (s, 5H), 3,85 (s, 2H), 2,44 (t, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 2,37-2,30 (m, 2H), 1,91 (s, 5H), 1,72 (q, <i>J</i> = 6,7, 5,4 Гц, 2H), 1,43-1,08 (m, 2H), 0,89-0,79 (m, 4H). 620,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,23
150		<i>N</i> -(4-(6-(3-(3,3-бис(гидроксиметил)азетидин-1-ил)пропокси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,54 (s, 1H), 9,15-9,00 (m, 1H), 7,88-7,67 (m, 6H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,03 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 5H), 3,85 (s, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,09 (d, <i>J</i> = 2,8	1,38

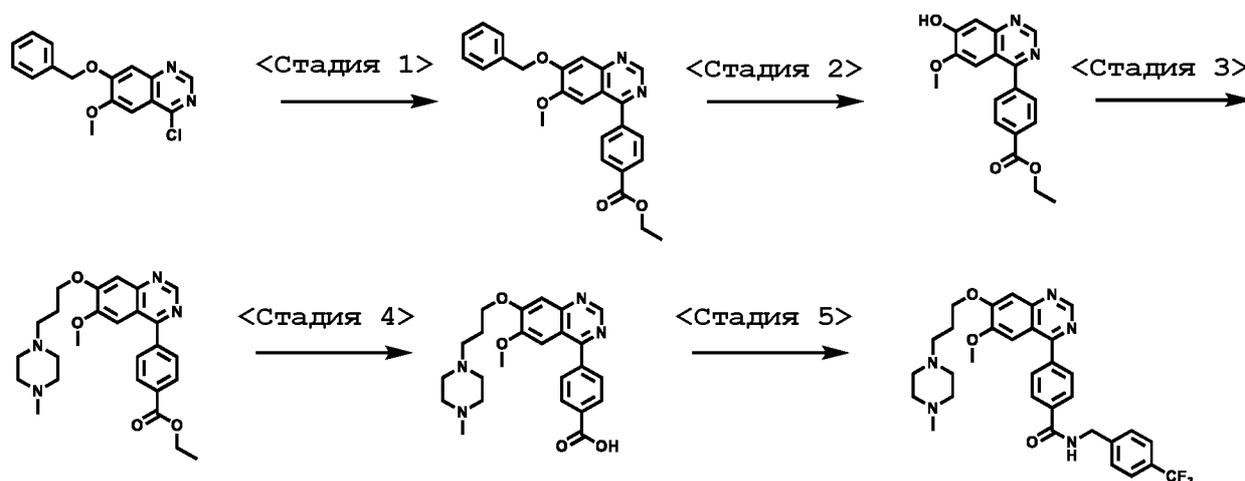
			Гц, 4H), 1,89 (d, $J = 12,4$ Гц, 6H). 611,4 [M+H] <sup>+</sup>	
151		<i>N</i> -(4-(6-(3-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пропокси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,54 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,82 (q, $J = 8,1$ Гц, 4H), 7,73 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,60 (d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,03 (d, $J = 17,4$ Гц, 5H), 3,85 (s, 2H), 2,09 (s, 4H), 1,88 (d, $J = 25,3$ Гц, 6H), 1,65 (s, 4H), 1,25 (s, 1H), 0,85 (dt, $J = 10,7, 6,3$ Гц, 1H). 621,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,37
152		<i>N</i> -(4-(6-(3-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)пропокси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,55 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,89-7,67 (m, 6H), 7,60 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,05 (d, $J = 22,0$ Гц, 6H), 3,85 (s, 2H), 2,10-2,08 (m, 8H), 1,98-1,90 (m, 4H), 1,25 (s, 1H), 0,85 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H). 594,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,24
153		<i>N</i> -(4-(7-метокси-6-(оксетан-3-илокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,59 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,79-7,68 (m, 4H), 7,60 (d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,42-5,31 (m, 1H), 4,82 (t, $J = 7,0$ Гц, 2H), 4,75-4,58 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,86 (s, 2H). 510,2 [M+H] <sup>+</sup>	1,71
154		<i>N</i> -(4-(6-(3-(циклопропиламино)пропокси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,52 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 9,09 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,82 (qd, $J = 8,8, 2,5$ Гц, 4H), 7,72 (от, $J = 8,4, 2,5$ Гц, 2H), 7,60 (dd, $J = 8,4, 2,5$ Гц, 2H), 7,42 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 4,07 (td, $J = 6,5, 2,6$ Гц, 2H), 4,01 (d, $J = 2,6$ Гц, 3H), 3,85 (s, 1H), 2,71 (dt, $J = 9,0, 4,6$ Гц, 2H), 2,03 (dq, $J = 6,6, 3,3$ Гц, 1H), 1,90 (d, $J = 2,6$ Гц, 4H), 0,32 (tq, $J = 6,3, 3,7, 3,2$ Гц, 2H), 0,19-0,11 (m, 2H). 551,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,41

155		<i>N</i> -(4-(7-метокси-6-(3-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)амино)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,57 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,81 (t, <i>J</i> = 9,1 Гц, 4H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,10 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 1,98 (s, 2H). 591,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,44
156		( <i>S</i> )- <i>N</i> -(4-(7-метокси-6-((тетрагидрофуран-2-ил)окси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,58 (s, 1H), 9,09 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,93-7,65 (m, 6H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,9 Гц, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,91-3,80 (m, 4H), 2,18 (q, <i>J</i> = 6,7 Гц, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,27 (d, <i>J</i> = 18,1 Гц, 1H), 0,86 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H). 524,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,61
157		<i>N</i> -(4-(7-метокси-6-(пиридин-3-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,55 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,67 (dd, <i>J</i> = 2,3, 0,8 Гц, 1H), 8,58 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,7 Гц, 1H), 7,89-7,82 (m, 3H), 7,72 (td, <i>J</i> = 7,3, 1,4 Гц, 4H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 3H), 5,27 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,85 (s, 2H). 561,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,45
158		<i>N</i> -(4-(7-метокси-6-(3-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ 9,10 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,41 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 2H), 4,13 (t, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 4,09 (d, <i>J</i> = 4,9 Гц, 3H), 3,89 (d, <i>J</i> = 5,0 Гц, 2H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,03-2,92 (m, 3H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,71 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,03 (q, <i>J</i> = 4,9, 3,3 Гц, 4H), 1,35-1,29 (m, 1H). 606,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,16
159		<i>N</i> -(4-(7-метокси-6-(3-((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ 9,03 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,78-7,73 (m, 2H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,37 (d, <i>J</i> = 10,2 Гц, 2H), 4,12 (t, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 4,07 (d, <i>J</i> = 1,3 Гц, 3H), 3,89 (d, <i>J</i> = 10,3 Гц,	1,16

			3H), 3,73 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 3,06 (d, $J = 11,8$ Гц, 1H), 2,97 (ddd, $J = 11,6, 8,9, 2,4$ Гц, 3H), 2,82 (dt, $J = 11,9, 7,0$ Гц, 1H), 2,05 (d, $J = 3,7$ Гц, 3H), 1,96 (s, 4H), 1,33-1,28 (m, 1H). 606,4 [M+H] <sup>+</sup>	
160		<i>N</i> -(4-(7-метокси-6-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,52 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,87-7,77 (m, 4H), 7,72 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,60 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,07 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 2,56 (s, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,69-1,61 (m, 4H). 565,3 [M+H] <sup>+</sup>	1,31
161		<i>N</i> -(4-(6-(3-(гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)пропокси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,57 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,83 (q, $J = 8,1, 7,7$ Гц, 4H), 7,73 (d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,60 (d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,09 (t, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,86 (s, 5H), 2,00 (d, $J = 70,5$ Гц, 9H), 1,25 (s, 1H), 0,86 (s, 1H). 620,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,24
162		<i>N</i> -(4-(6-(3-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пропокси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,54 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,88-7,76 (m, 4H), 7,75-7,68 (m, 2H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,55 (s, 4H), 4,05-3,93 (m, 5H), 3,85 (s, 2H), 3,20 (s, 4H), 2,41 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H), 1,77-1,66 (m, 2H). 593,4 [M+H] <sup>+</sup>	1,30
163		2-(бензо[ <i>d</i> ][1,3]диоксол-5-ил)- <i>N</i> -(2-фтор-4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамида	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9,15 (s, 1H), 8,56 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,70 – 7,65 (m, 2H), 7,48 (dd, $J = 7,7, 2,8$ Гц, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,91 – 6,79 (m, 3H), 6,01 (s, 2H), 4,29 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 2,59 (t, $J = 7,1$ Гц, 10H), 2,33 (s, 3H), 2,15 – 2,10 (m, 2H). 588,2 [M+H] <sup>+</sup>	1,38

164		2-(бензо[ <i>d</i> ][1,3]диоксол-5-ил)- <i>N</i> -(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)-2-метилфенил)ацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9,14 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 7,35 (d, <i>J</i> = 16,8 Гц, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,92 – 6,83 (m, 3H), 6,02 (s, 2H), 4,29 (t, <i>J</i> = 6,6 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 2,62 – 2,36 (m, 10H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 2,07 (s, 3H). 584,2 [M+H] <sup>+</sup>	1,33
-----	---	--	--	------

**<Пример 165> Получение 4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)-*N*-(4-(трифторметил)бензил)бензамида**



5 Стадия 1: После растворения 7-(бензилокси)-4-хлор-6-метоксихиназолина (1 г, 3,33 ммоль) и (4-(этоксикарбонил)фенил)бороновой кислоты (0,774 г, 3,99 ммоль) в 1,4-диоксане (11,08 мл) и 1М карбонате натрия (7,32 мл) по каплям добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,19 г, 0,17 ммоль). После барботирования азотом реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение

10 2,5 часов. После завершения реакции реагент фильтровали через целитовый фильтр, промывали метанолом, концентрировали при пониженном давлении, а затем разделяли и очищали с помощью ЖХСД (ЕА:HEX=0-80%), и получали

целевое соединение этил-4-(7-(бензилокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)бензоат (850,0 мг, выход 61,7%).

МС(m/z): 414,9 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 2,07

Стадия 2: После растворения этил-4-(7-(бензилокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)бензоата (1,34 г, 3,23 ммоль), полученного на стадии 1, в трифторуксусной кислоте (4,74 мл) реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. После завершения реакции после концентрирования при пониженном давлении получали твердое целевое соединение этил-4-(7-гидрокси-6-метоксихиназолин-4-ил)бензоат 2,2,2-трифторуксусной кислоты (0,9 г, 90 %). Следующую реакцию проводили без дополнительной очистки.

МС(m/z): 325,0 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 1,57

Стадия 3: После растворения этил-4-(7-гидрокси-6-метоксихиназолин-4-ил)бензоата 2,2,2-трифторуксусной кислоты (0,56 г, 1,33 ммоль), полученной на стадии 2, и карбоната калия (0,733 г, 5,30 ммоль) в ацетонитриле (3,79 мл) по каплям добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,857 г, 6,63 ммоль). После добавления 1-(3-хлорпропил)-4-метилпиперазина дигидрохлорида (0,993 г, 3,98 ммоль) по каплям к реакционной смеси ее перемешивали при 70°C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью ЖХСД(ДХМ:MeOH=0-20%), в результате чего получали целевое соединение этил-4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)бензоат (0,29 г, выход 47,1%).

МС(m/z): 465,3 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 1,32

Стадия 4: После растворения этил-4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-

ил)пропокси)хиназолин-4-ил)бензоата (0,29 г, 0,624 ммоль), полученного на стадии 3, и гидрата гидроксида лития (52,4 мг, 1,248 ммоль) в метаноле (1,24 мл) и дистиллированной воде (1,24 мл) реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции добавляли 1N  
5 соляную кислоту и дистиллированную воду, и органическое вещество экстрагировали этилацетатом (x3). После промывки собранного органического слоя солевым раствором оставшуюся воду удаляли с использованием сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. После концентрирования получали целевое соединение 4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-  
10 ил)пропокси)хиназолин-4-ил)бензойную кислоту (180 мг, 66%).

МС(m/z): 437,2 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХг.т.(мин): 1,09

Стадия 5: После растворения (4-(трифторметил)фенил)метанамина (108 мг, 0,61 ммоль) и НАТУ (235,0 мг, 0,61 ммоль) в дихлорметане (0,8 мл) по каплям добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (133 мг, 1,03 ммоль). К реакционной смеси  
15 добавляли 4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)бензойную кислоту (108 мг, 0,619 ммоль), полученную на стадии 4, и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции добавляли дистиллированную воду, а затем органическое вещество экстрагировали этилацетатом (x3). После промывки собранного органического  
20 слоя солевым раствором оставшуюся воду удаляли с использованием сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. После разделения и очистки концентрированной смеси с помощью ЖХСД (ДХМ:MeOH=0-20%) получали целевое соединение 4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-

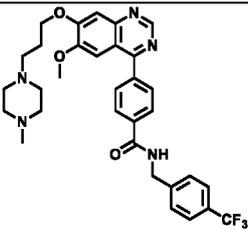
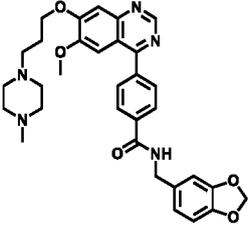
ил)пропокси)хиназолин-4-ил)-*N*-(4-(трифторметил)бензил)бензамид (21 мг, 17,1%).

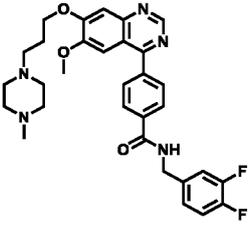
МС(m/z): 594,3 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 1,52

### Примеры 165-167

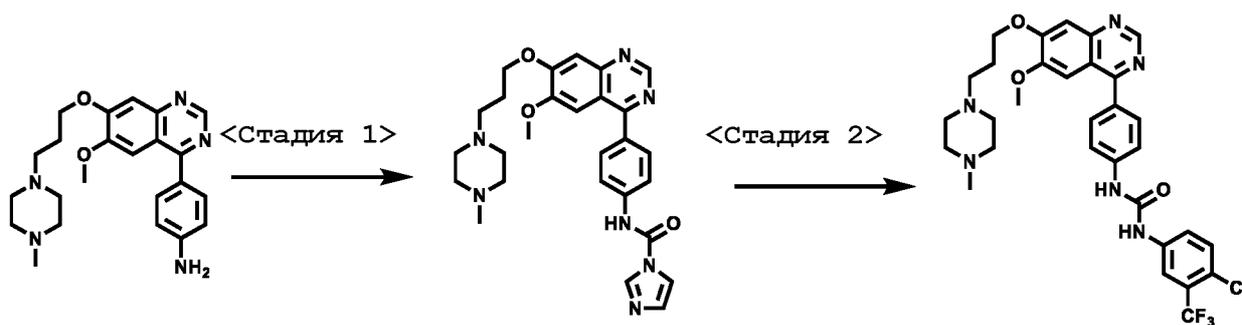
5 Примеры 166-167 получали аналогично примеру 165, и названия соединений, ЯМР, масса и результаты анализа СВЭЖХ для примеров 165-167 приведены ниже в таблице 4.

[Таблица 4]

Пример	Структура	Название соединения	<sup>1</sup> H ЯМР; МС(m/z)	СВЭЖХ X r.t. (мин)
165		4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)- <i>N</i> -(4-(трифторметил)бензил)бензамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,39 (t, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,95 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,61 (d, <i>J</i> = 5,9 Гц, 2H), 4,28 (t, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,94 (d, <i>J</i> = 19,4 Гц, 2H), 2,88-2,72 (m, 8H), 2,61-2,55 (m, 3H), 2,02 (p, <i>J</i> = 6,4, 5,9 Гц, 2H). 594,3[M+H] <sup>+</sup>	1,52
166		<i>N</i> -(бензо[ <i>d</i> ][1,3]диоксол-5-илметил)-4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)бензамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,20 (s, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,92-6,78 (m, 3H), 6,43 (t, <i>J</i> = 5,7 Гц, 1H), 5,98 (s, 2H), 4,61 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 4,30 (t, <i>J</i> = 6,6 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,59 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,14 (t, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 1,25 (s, 3H), 0,92-0,80 (m, 2H). 570,1[M+H] <sup>+</sup>	1,25

167		<i>N</i> -(3,4-дифторбензил)-4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)бензамид	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,19 (s, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,88-7,82 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,24-7,07 (m, 3H), 6,63 (t, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,67 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,30 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,61 (t, $J = 7,2$ Гц, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,14 (p, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,25 (s, 6H), 0,87 (dt, $J = 8,2, 4,2$ Гц, 2H). 562,2[M+H] <sup>+</sup>	1,39
-----	---	--	---	------

**<Пример 168> Получение 1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)мочевины**



5

Стадия 1: После растворения 4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)анилина (128 мг, 0,314 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимдазола(CDI) (102мг, 0,628 ммоль) в дихлорметане (0,8 мл) по каплям добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (60,9 мг, 0,471 ммоль). После

10 перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа и в конце реакции добавляли дистиллированную воду и органическое вещество экстрагировали дихлорметаном (x3). После промывки собранного органического слоя солевым раствором оставшуюся воду удаляли сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали целевое соединение *N*-(4-(6-

метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-1*H*-имидазол-1-карбоксамид (136 мг, 86%). Его использовали в следующей реакции без отдельной очистки.

МС(*m/z*): 466,0 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 1,12

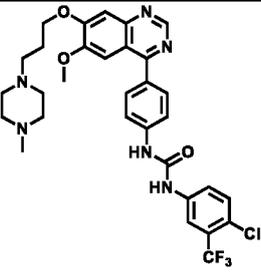
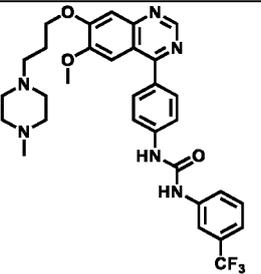
5 Стадия 2: После растворения *N*-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-1*H*-имидазол-1-карбоксамид (136 мг, 0,271 ммоль), полученного на стадии 1 в дихлорметане (0,8 мл) по каплям добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (60,9 мг, 0,471 ммоль) и 4-хлор-3-(трифторметил)анилин (80 мг, 0,407 ммоль). После перемешивания при 50°C в  
10 течение 1 часа и завершения реакции добавляли дистиллированную воду и органическое вещество экстрагировали дихлорметаном (x3). После промывки собранного органического слоя насыщенным солевым раствором оставшуюся воду удаляли с использованием сульфата натрия, концентрировали при  
15 пониженном давлении, а целевое соединение 1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)мочевину (38,7 мг, 22,6%) отделяли и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ.

МС(*m/z*): 629,2 [M+H]<sup>+</sup> СВЭЖХ r.t.(мин): 1,60

### **Примеры 168-169**

20 Пример 169 получали аналогично примеру 168, и названия соединений, ЯМР, масса и результаты анализа СВЭЖХ для примеров 168-169 приведены ниже в таблице 5.

[Таблица 5]

Пример	Структура	Название соединения	<sup>1</sup> H ЯМР; МС(m/z)	СВЭЖ X r.t. (мин)
168		1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)мочевина	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,39 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 7,76-7,62 (m, 4H), 7,41 (d, <i>J</i> = 1,5 Гц, 2H), 4,26 (t, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,65-2,52 (m, 6H), 2,25 (s, 4H), 1,99 (p, <i>J</i> = 6,7 Гц, 2H), 1,25 (q, <i>J</i> = 4,9, 3,8 Гц, 3H). 629,2[M+H] <sup>+</sup>	1,60
169		1-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевина	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,21 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 4,26 (t, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,53 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 6H), 2,21 (s, 4H), 1,98 (t, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 1,24 (s, 3H). 595,2[M+H] <sup>+</sup>	1,50

### Экспериментальный пример 1. Оценка активности ингибирования

#### фермента для киназы PDGFR-α, PDGFR-β, c-KIT

Чтобы оценить ингибирующую активность соединений, синтезированных в соответствии с приведенными выше примерами, на киназах PDGFR-α(wt), PDGFR-β(wt), c-KIT(wt) и c-KIT(D816V), применяли следующий способ. Соединения из примеров подвергали взаимодействию с очищенным ферментом PDGFR-α(wt) человека (Signalchem №P12-18G), ферментом PDGFR-β(wt) человека (Signalchem №P13-11G), ферментом c-KIT(wt) человека (Signalchem №K06-11BG), ферментом c-KIT(D816V) человека (Signalchem №C06-12LG), и способность ингибирования фермента оценивали следующим способом.

Реакционный буфер использовали в виде композиции 40 мМ Tris-HCl pH 7,4, 20 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,5 мг/мл BSA, 50 мкМ DTT, и реакции всех тестов проводили в реакционном буфере. Соединение разбавляли в 12 стадий с использованием метода серийного разбавления из 10 мМ исходного раствора ДМСО, и активность фермента измеряли при конечной концентрации соединения 10~0,00005645 мкМ. Во время испытания активность фермента подтверждали с помощью анализа киназы ADP-Glo™ (Promega) *in vitro* после взаимодействия с надлежащей концентрацией фермента PDGFR-α(wt) человека, PDGFR-β(wt) человека, фермента c-KIT(wt) человека и фермента c-KIT(D816V) человека с очищенным АТФ и ферментным субстратом при 25 °С в течение 1-2 часов. При соотношении 2:2:1 проводили реакцию фермент-активного реакционного раствора, реакционного раствора АДФ-Glo и фермент-активного детектирующего раствора для измерения ингибирования активности фермента с помощью люминесценции. На основании флуоресценции ферментативной активности контрольного растворителя, который не обрабатывали соединением, степень ингибирования ферментативной активности рассчитывали в соответствии с концентрацией обработки каждым соединением, и концентрацию каждого соединения, которая ингибирует 50% ферментативной активности, определяли как значение IC<sub>50</sub>(нМ), и значение получали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8.3.0 (GraphPad software Inc., Сан-Диего). Результаты приведены ниже в таблице 6. (A: IC<sub>50</sub> ≤ 50 нМ; B: 50 нМ < IC<sub>50</sub> ≤ 100 нМ; C: 100 нМ < IC<sub>50</sub> ≤ 500 нМ; D: IC<sub>50</sub> > 500 нМ).

[Таблица 6]

Пример	PDGFR- $\alpha$	PDGFR- $\beta$	c-KIT (WT)	c-KIT D816V	Пример	PDGFR- $\alpha$	PDGFR- $\beta$	c-KIT (WT)	c-KIT D816V
1	A	A	A	A	2	A	A	A	A
3	A	A	A	A	4	-	A	-	-
9	A	A	A	A	10	A	C	-	-
11	A	A	A	A	30	-	A	-	-
31	-	A	-	-	32	-	A	-	-
37	-	A	-	-	40	-	A	-	-
43	-	A	-	-	48	-	A	-	-
49	-	A	-	-	50	-	A	-	-
51	-	A	-	-	54	-	A	-	-
56	-	A	-	-	57	A	A	A	A
58	A	A	-	-	59	-	A	-	-
63	-	A	-	-	64	-	A	-	-
69	-	A	-	-	70	-	A	-	-
72	A	A	-	-	74	-	A	-	-
75	-	A	-	-	76	-	A	-	-
81	-	A	-	-	82	-	A	-	-
83	A	A	-	-	84	A	A	-	-
85	A	A	-	-	89	A	A	-	-
90	A	A	-	-	96	-	A	-	-
97	-	A	-	-	98	-	A	-	-
99	-	A	-	-	100	-	A	-	-
101	-	A	-	-	109	-	A	-	-
110	-	A	-	-	113	-	A	-	-
115	-	A	-	-	116	-	A	-	-
121	-	A	-	-	122	A	B	A	A
124	A	C	-	-	129	-	A	-	-
130	-	A	-	-	131	-	A	-	-
137	-	A	-	-	140	A	A	-	-
142	-	A	-	-	147	A	A	-	-
149	A	A	-	-	150	-	A	-	-
151	A	A	-	-	158	-	A	-	-
161	-	A	-	-	163	-	A	-	-
164	-	A	-	-	165	-	A	-	-
166	-	A	-	-	167	-	A	-	-
168	-	B	-	-					

Как показано в таблице 6, было подтверждено, что соединения согласно настоящему изобретению обладают эффектами ингибирования активности киназ PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , c-KIT(wt) и c-KIT(D816V). Это означает, что соединения

согласно настоящему изобретению можно эффективно применять для предотвращения или лечения заболеваний, связанных с PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , c-KIT(wt) или c-KIT(D816V).

## **Экспериментальный пример 2. Оценка активности ингибирования**

### **5 пролиферации на клетках Ba/F3**

Ba/F3-TEL-PDGFR $\alpha$ (WT), Ba/F3-TEL-PDGFR $\beta$ (WT), Ba/F3-c-KIT (D816V)(Kyinno, № KC-0138), c-KIT V560G/D816V, c-KIT D814Y высевали в количестве  $3 \times 10^3/100$  мкл/лунку в белый 96-луночный планшет с прозрачным дном. Каждый из культурального раствора, содержащего соединения в 12  
10 концентрациях (0,00001-2 мМ), последовательно разбавленные в 3 раза, и группы контроля ДМСО добавляли по 0,5 мкл/лунку до конечной концентрации 0,00005-10 мкМ, а затем инкубировали в инкубаторе с CO<sub>2</sub> при 37 °С в течение 72 часов. Через 72 часа планшет, обработанный соединением, вынимали, обрабатывали раствором CellTiter-Glo<sup>®</sup> Assay (Promega) в количестве 100 мкл/лунку, после чего  
15 хорошо перемешивали. После тщательного перемешивания в течение около 10 минут при комнатной температуре измеряли флуоресценцию с помощью устройства для прочтения микропланшетов. Данные представляли в виде процентов относительно клеток, обработанных носителем, значения GI<sub>50</sub> (нМ) рассчитывали с использованием GraphPad Prism 8.3.0 (GraphPad software Inc.,  
20 Сан-Диего).

Ингибирующие активности на Ba/F3, экспрессирующие PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , c-KIT(D816V), c-KIT V560G/D816V и c-KIT D814Y, измеренные, как описано выше, приведены в таблице 7 ниже (A: GI<sub>50</sub>  $\leq$  200 нМ; B: 200 нМ < GI<sub>50</sub>  $\leq$  500 нМ; C:

GI<sub>50</sub> > 500 нМ).

[Таблица 7]

Пример	Ba/F3(нМ)			Клетка(нМ)		Пример	Ba/F3(нМ)			Клетка(нМ)	
	Tel-PDGFR α	Tel-PDGFR β	c-KIT D816V	c-KIT V560G/D816V	c-KIT D814Y		Tel-PDGFR α	Tel-PDGFR β	c-KIT D816V	c-KIT V560G/D816V	c-KIT D814Y
1	A	A	A	A		2	A	A	A	B	
3	A	A	A	A	A	4		A	A	A	A
9	A	A	A	A	A	10	A	B	A	C	
11	A	A	A	A	A	14			C		
15				C		16			A		
17				A		18		A	A	A	A
19			A			20			C		
21			A			22			A	A	A
23			A	B		24			A	C	
25			A	A		26			A		
27			A	C		28			A	C	
29			A	A		30			A	A	A
31			A	A	A	32			A	A	
33			A	A		34			A	A	
35			A	C		36			A	C	
37			A	A		38			A		
39			A	B		40			A	A	A
41			A	A		42			A	A	
43			A	A	A	44			A	A	
45						48		A			
49		A				50		A			
51		A				52		A			
53		A				54		A			
55			A	A		56				A	
57	A	A		A		58	A	A	A	C	
59			B			60			A	B	
61			C			62			C		
63			A	A		64			A	A	
65			A			66			A		
67			A			68			A		
69			A			70			A	A	
71			A	B		72	A	A	A	A	
73			A	A		74			A	A	
75			A	A		76			A	A	
77			A	B		78			A	A	
79			A			80			A	A	

81			A	A		82			A	A	
83	A	A	A	A		84	A	A	A	A	
85	A	A	A	B		86			C		
87			A			88				B	
89	A	A		A		90	A	A		A	
91				B		92				B	
93				B		94				C	
95				C		96				A	
97		A		C		98		A		A	
99		A		A		100		A		A	
101				A		102				A	
103				B		104				B	
105				C		106				C	
107				C		108				C	
109		A		A		110		A		A	
111				C		112				C	
113		A		A		114				B	
115		A		A		116		A		A	
117				A		118		A		A	
119				C		120				C	
121		A		A		122	A	A			
123			A	A		124	A	A			
125			A	C	C	126			A	A	A
127			A	B		128			A		
129			A	B		130			B		
131			A	B	B	132		A	A	C	
133			A	B	C	134			A	A	A
135			B			136			A		
137			B			138			A	B	A
139			A	C		140	A	A	A	C	C
141			A	A		142		A	A	A	
143			A	A		144			A	B	A
145			A	B	A	146			C		
147	A	A	A			148			C		
149	A	A	C			150			C		
151	A	A	A			152			A		
153			A			154			A		
155			A			156			A	B	
157			A	C		158		A	A	B	
159			A	B		160			A	A	
161		A	A	A		163		A			
164		A				165		A			
166		A				167		A			

169		A								
-----	--	---	--	--	--	--	--	--	--	--

Как показано в таблице 7, соединения согласно настоящему изобретению продемонстрировали активность ингибирования пролиферации сверхактивированных клеточных линий PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , c-KIT(D816V), c-KIT V560G/D816V и c-KIT D814Y.

**Экспериментальный пример 3. Оценка ингибирующей активности в отношении различных киназ**

Оценивали активность соединений согласно настоящему изобретению в отношении различных ферментов. В частности, было поручено DiscoverX измерить селективность ферментов для соединений из примеров 3, 9 и 83 выше, и проводили эксперимент с использованием панели для анализа киназы scanMAX™. В данном примере раствор, полученный путем растворения в ДМСО в концентрации 1 мкМ, использовали в качестве лекарственного средства, обработанного ферментом, и определяли контрольный процент (контрольный %) методом согласно уравнению 1 ниже, и результаты приведены в таблице 8 ниже.

[Уравнение 1]

Контрольный процент(контрольный %)

$$= \frac{(\text{Соединение примера} - \text{положительный контроль})}{(\text{отрицательный контроль} - \text{положительный контроль})} \times 100$$

В уравнении группа положительного контроля и группа отрицательного контроля означают соединение, демонстрирующее процент контроля, равный 0%, и ДМСО, демонстрирующее процент контроля, равный 100%, соответственно. При этом, когда расчетное процентное значение для каждого фермента составляло

менее 35%, было определено, что фермент обладает ингибирующей активностью. Соответственно, среди протестированных серий ферментов ферменты, демонстрирующие ингибирующую активность соединений согласно настоящему изобретению, обобщены и приведены в таблице 8 ниже вместе с их контрольными 5 процентами. (□: менее 10%; ○: от 10% или более до менее 35%).

[Таблица 8]

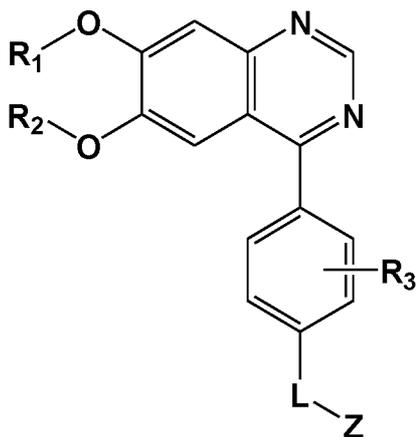
Киназа	Пример			Киназа	Пример		
	3	9	83		3	9	83
KIT	□	□	□	KIT(A829P)	□	□	□
KIT(D816H)	□	□	□	KIT(D816V)	□	□	□
KIT(L576P)	□	○	□	KIT(V559D)	□	○	□
KIT(V559D,T670I)	○		○	KIT(V559D,V654A)	□		○
KIT-аутоингибируемый	○			PDGFRA	□		□
PDGFRB	□		□				

Поскольку конкретная часть настоящего изобретения была подробно описана выше, специалистам в данной области техники будет ясно, что конкретная технология является лишь предпочтительным вариантом 10 осуществления, и объем настоящего изобретения не ограничивается перечисленным. Соответственно, реальный объем настоящего изобретения будет определен прилагаемой формулой изобретения и ее эквивалентами.

### 【ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ】

1. Соединение, представленное Химической Формулой 1, приведенной ниже, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль:

[Химическая Формула 1]



5

где в Химической Формуле 1:

каждый из R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо представляет собой -H, -(C1-C6)алкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>x</sub> или -(C=O)-R<sub>x</sub>, где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> одновременно не могут представлять собой метил;

10 R<sub>x</sub> представляет собой -(C1-C6)алкокси, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -галоген, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил или гетерогидроарил, где по меньшей мере один H в циклоалкильном или гетероциклоалкильном кольце может быть замещен -(C1-C6)алкилом, -(C1-C6)гидроксиалкилом, -(C1-C6)алкил-O-(C1-C6)алкилом, -(C=O)-(C1-C6)алкилом, -(C=O)-O-(C1-C6)алкилом, -NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>, -(=O)-, циклоалкилом  
15 или бензилом, где по меньшей мере один H в бензильном кольце может быть замещен -(C1-C6)алкилом, -(C1-C6)алкокси, -(C1-C6)галогеналкилом или галогеном; по меньшей мере один H в арильном, гетероарильном или

гетерогидроарильном кольце может быть замещен -(C1-C6)алкилом, -(C1-C6)галогеналкилом или галогеном;

каждый из R<sup>A</sup> и R<sup>B</sup> независимо представляет собой -H, -(C1-C6)алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, где по меньшей мере один

5 H в циклоалкильном, гетероциклоалкильном, арильном или гетероарильном кольце может быть замещен -(C1-C6)алкилом;

каждый из R<sup>C</sup> и R<sup>D</sup> независимо представляет собой -H или -(C1-C6)алкил;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

R<sub>3</sub> представляет собой -H, -(C1-C6)алкил, -(C1-C6)алкокси или -галоген;

10 L представляет собой -NH(C=O)-L<sub>1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-L<sub>2</sub>-, -NH-S(=O)<sub>2</sub>-L<sub>1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-L<sub>2</sub>-, -(C=O)NH-L<sub>1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-L<sub>2</sub>-, -L<sub>1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-L<sub>2</sub>-(C=O)NH- или -NH(C=O)NH-;

каждый из L<sub>1</sub> и L<sub>2</sub> независимо представляет собой -CR<sup>E</sup>R<sup>F</sup>-, -C(=O)NH- или отсутствует;

каждый из R<sup>E</sup> и R<sup>F</sup> независимо представляет собой -H, -(C1-C6)алкил, -NH<sub>2</sub>,

15 -NH(C=O)O-(C1-C6)алкил, -OH или -галоген, или R<sup>E</sup> и R<sup>F</sup> вместе с атомом углерода образуют -(C3-C6)циклоалкил;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

Z представляет собой арил, гетероарил, гетерогидроарил, циклоалкил, гетероциклоалкил или -(C2-C6)алкенил, где по меньшей мере один H в арильном,

20 гетероарильном или гетерогидроарильном кольце может быть замещен -(C1-C6)алкилом, -(C1-C6)галогеналкилом, -(C1-C6)гидроксиалкилом, -(C1-C6)цианоалкилом, -CN, -NR<sup>G</sup>R<sup>H</sup>, -(C1-C6)алкокси или -галогеном; по меньшей мере один H в циклоалкильном или гетероциклоалкильном кольце может быть

замещен -(C1-C6)алкилом;

каждый из R<sup>G</sup> и R<sup>H</sup> независимо представляет собой H или -(C1-C6)алкил.

2. Соединение, представленное Химической Формулой 1, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где

5            каждый из R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо представляет собой -H, -(C1-C6)алкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>x</sub> или -(C=O)-R<sub>x</sub>, где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> одновременно не могут представлять собой метил;

R<sub>x</sub> представляет собой -(C1-C6)алкокси, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -галоген, гетероциклоалкил, арил, гетероарил или гетерогидроарил, где по меньшей мере  
10    один H в гетероциклоалкильном кольце может быть замещен -(C1-C6)алкилом, -(C1-C6)гидроксиалкилом, -(C1-C6)алкил-O-(C1-C6)алкилом, -(C=O)-(C1-C6)алкилом, -(C=O)-O-(C1-C6)алкилом, -NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>, -(=O)-, циклоалкилом или бензилом, где по меньшей мере один H в бензильном кольце может быть замещен -(C1-C6)алкилом, -(C1-C6)алкокси, -(C1-C6)галогеналкилом или галогеном; по  
15    меньшей мере один H в арильном, гетероарильном или гетерогидроарильном кольце может быть замещен -(C1-C6)галогеналкилом;

каждый из R<sup>A</sup> и R<sup>B</sup> независимо представляет собой -H, -(C1-C6)алкил, циклоалкил или гетероарил, где по меньшей мере один H в циклоалкильном или гетероарильном кольце может быть замещен -(C1-C6)алкилом;

20            каждый из R<sup>C</sup> и R<sup>D</sup> независимо представляет собой -H или -(C1-C6)алкил;  
m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

R<sub>3</sub> представляет собой -H, -(C1-C6)алкил или -галоген;

L представляет собой -NH(C=O)-L<sub>1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-L<sub>2</sub>-, -NH-S(=O)<sub>2</sub>-L<sub>1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-L<sub>2</sub>-, -

(C=O) NH-L<sub>1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-L<sub>2</sub>- или -NH(C=O)NH-;

каждый из L<sub>1</sub> и L<sub>2</sub> независимо представляет собой -CR<sup>E</sup>R<sup>F</sup>- или отсутствует;

каждый из R<sup>E</sup> и R<sup>F</sup> независимо представляет собой -H, -(C1-C6)алкил или -NH<sub>2</sub>, или R<sup>E</sup> и R<sup>F</sup> вместе с атомом углерода образуют -(C3-C6)циклоалкил;

5 n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

Z представляет собой фенил, 5-10-членный гетероарил, 5-10-членный гетерогидроарил, 5-10-членный гетероциклоалкил или -(C2-C6)алкенил, где по меньшей мере один H в фенильном, 5-10-членном гетероарильном или 5-10-членном гетерогидроарильном кольце может быть замещен -(C1-C6)алкилом, -(C1-C6)галогеналкилом, -CN, -(C1-C6)алкокси или -галогеном; по меньшей мере один H в 5-10-членном гетероциклоалкильном кольце может быть замещен -(C1-C6)алкилом.

3. Соединение, представленное Химической Формулой 1, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где

15 каждый из R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо представляет собой -H, -(C1-C6)алкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>x</sub> или -(C=O)-R<sub>x</sub>, где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> одновременно не могут представлять собой метил;

R<sub>x</sub> представляет собой -(C1-C6)алкокси, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -галоген, гетероциклоалкил, арил, гетероарил или гетерогидроарил, где гетероциклоалкил представляет собой моноциклическое кольцо, спирокольцо, кольцо с мостиковой связью или конденсированное кольцо, по меньшей мере один H в гетероциклоалкильном кольце может быть замещен -(C1-C6)алкилом, -(C1-C6)гидроксиалкилом, -(C1-C6)алкил-O-(C1-C6)алкилом, -(C=O)-(C1-C6)алкилом, -

(C=O)-O-(C1-C6)алкилом,  $-NR^C R^D$ ,  $-(=O)-$ , циклоалкилом или бензилом, где по меньшей мере один Н в бензильном кольце может быть замещен  $-(C1-C6)$ алкилом,  $-(C1-C6)$ алкокси,  $-(C1-C6)$ галогеналкилом или галогеном; по меньшей мере один Н в арильном, гетероарильном или гетерогидроарильном

5 кольцо может быть замещен  $-(C1-C6)$ галогеналкилом;

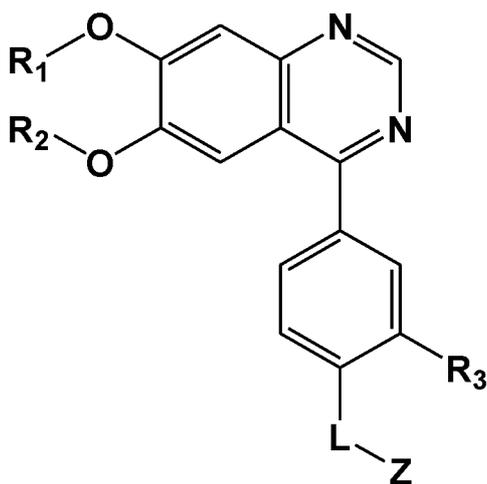
каждый из  $R^A$  и  $R^B$  независимо представляет собой  $-H$ ,  $-(C1-C6)$ алкил, циклоалкил или гетероарил, где по меньшей мере один Н в циклоалкильном или гетероарильном кольце может быть замещен  $-(C1-C6)$ алкилом;

каждый из  $R^C$  и  $R^D$  независимо представляет собой  $-H$  или  $-(C1-C6)$ алкил;

10  $m$  равно 0, 1, 2 или 3.

4. Соединение, представленное Химической Формулой 1, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где соединение, представленное Химической Формулой 1, представлено Химической Формулой 2 ниже:

[Химическая Формула 2]



15

где в Химической Формуле 2

$R_3$  представляет собой  $-H$ ,  $-(C1-C6)$ алкил или  $-$ галоген.

5. Соединение, представленное Химической Формулой 1, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где

L представляет собой  $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})-\text{L}_1-(\text{CH}_2)_n-\text{L}_2-$ ,  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{L}_1-(\text{CH}_2)_n-\text{L}_2-$ ,  $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}-\text{L}_1-(\text{CH}_2)_n-\text{L}_2-$  или  $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$ ;

каждый из  $\text{L}_1$  и  $\text{L}_2$  независимо представляет собой  $-\text{C}^{\text{R}^{\text{E}}}\text{R}^{\text{F}}-$  или отсутствует;

каждый из  $\text{R}^{\text{E}}$  и  $\text{R}^{\text{F}}$  независимо представляет собой  $-\text{H}$ ,  $-(\text{C}1-\text{C}6)$ алкил или  $-\text{NH}_2$ , или  $\text{R}^{\text{E}}$  и  $\text{R}^{\text{F}}$  вместе с атомом углерода образуют  $-(\text{C}3-\text{C}6)$ циклоалкил;

n равно 0, 1, 2 или 3.

6. Соединение, представленное Химической Формулой 1, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где

Z представляет собой фенил, 5-10-членный гетероарил, 5-10-членный гетерогидроарил, 5-10-членный гетероциклоалкил или  $-(\text{C}2-\text{C}6)$ алкенил, где по меньшей мере один H в фенильном, 5-10-членном гетероарильном или 5-10-членном гетерогидроарильном кольце может быть замещен  $-(\text{C}1-\text{C}6)$ алкилом,  $-(\text{C}1-\text{C}6)$ галогеналкилом,  $-\text{CN}$ ,  $-(\text{C}1-\text{C}6)$ алкокси или -галогеном; по меньшей мере один H в 5-10-членном гетероциклоалкильном кольце может быть замещен  $-(\text{C}1-\text{C}6)$ алкилом.

7. Соединение, представленное Химической Формулой 1, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где соединение, представленное

Химической Формулой 1, выбрано из группы, состоящей из следующих соединений:

(1) *N*-(4-(7-(2-(диэтиламино)этокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

- (2) *N*-(4-(6-метокси-7-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;
- (3) *N*-(4-(6-метокси-7-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;
- 5 (4) *N*-(4-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;
- (5) *N*-(4-(7-(бензилокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;
- (6) *N*-(4-(7-гидрокси-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-  
10 (трифторметил)фенил)ацетамид;
- (7) 2-амино-*N*-(4-(7-(бензилокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-фторфенил)пропанамид;
- (8) 2-амино-2-(4-фторфенил)-*N*-(4-(7-гидрокси-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)пропанамид;
- 15 (9) *N*-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;
- (10) 2-амино-2-(4-фторфенил)-*N*-(4-(7-изобутокси-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)пропанамид;
- (11) *N*-(4-(7-(3-(диэтиламино)пропокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-  
20 2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;
- (12) *N*-(4-(7-(бензилокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)пропанамид;
- (13) *N*-(4-(7-гидрокси-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-метил-2-(4-

(трифторметил)фенил)пропанамида;

(14) *трет*-бутил-3-(((6-метокси-4-(4-(2-(4-

(трифторметил)фенил)ацетидами)фенил)хиназолин-7-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат;

5 (15) *трет*-бутил-4-(((6-метокси-4-(4-(2-(4-

(трифторметил)фенил)ацетидами)фенил)хиназолин-7-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат;

(16) *N*-(4-(6-метокси-7-(пиперидин-3-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

10 (17) *N*-(4-(6-метокси-7-(пиперидин-4-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(18) *N*-(4-(7-((1-этилпиперидин-3-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(19) *трет*-бутил-6-(3-((6-метокси-4-(4-(2-(4-

15 (трифторметил)фенил)ацетидами)фенил)хиназолин-7-ил)окси)пропокси)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат;

(20) *N*-(4-(7-(3-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пропокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

20 (21) *N*-(4-(7-(3-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пропокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(22) *N*-(4-(7-(3-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)пропокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(23) *N*-(4-(7-(3-хлорпропокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-

(трифторметил)фенил)ацетамид;

(24) *N*-(4-(7-(азетидин-3-илокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-

(трифторметил)фенил)ацетамид;

(25) *N*-(4-(7-(3-(циклопропиламино)пропокси)-6-метоксихиназолин-4-

5 ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(26) *N*-(4-(6-метокси-7-(3-((1-метил-1*H*-пиразол-4-

ил)амино)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(27) *N*-(4-(6-метокси-7-((1-(4-метоксибензил)азетидин-3-

ил)окси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

10 (28) *N*-(4-(6-метокси-7-((1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)окси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(29) *N*-(4-(6-метокси-7-(пиридин-3-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-

(трифторметил)фенил)ацетамид;

(30) *N*-(4-(7-(2-(1*H*-пиразол-1-ил)этокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-

15 2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида;

(31) *N*-(4-(6-метокси-7-(3-((1*R*,4*R*)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-

2-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(32) *N*-(4-(6-метокси-7-(3-((1*S*,4*S*)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-

2-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

20 (33) *N*-(4-(7-(3-(гексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-2(1*H*)-ил)пропокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(34) *N*-(4-(6-метокси-7-(3-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазол[4,3-

*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-

(трифторметил)фенил)ацетамид;

(35) *трет*-бутил-(*R*)-3-(((6-метокси-4-(4-(2-(4-

(трифторметил)фенил)ацетамидо)фенил)хиназолин-7-

ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат;

5 (36) *трет*-бутил-(*S*)-3-(((6-метокси-4-(4-(2-(4-

(трифторметил)фенил)ацетамидо)фенил)хиназолин-7-

ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат;

(37) *N*-(4-(6-метокси-7-(3-(3-метил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-

ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

10 (38) (*R*)-*N*-(4-(6-метокси-7-(пирролидин-3-илметокси)хиназолин-4-

ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(39) (*S*)-*N*-(4-(6-метокси-7-(пирролидин-3-илметокси)хиназолин-4-

ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(40) (*R*)-*N*-(4-(7-((1-этилпирролидин-3-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-

15 ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(41) (*S*)-*N*-(4-(7-((1-этилпирролидин-3-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-

ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(42) *N*-(4-(6-метокси-7-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-3-

ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

20 (43) *N*-(4-(6-метокси-7-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-

ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(44) *N*-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперидин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-

ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

- (45) *N*-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-1-фенилметансульфонамид;
- (46) *N*-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-1-(4-(трифторметил)фенил)метансульфонамид;
- 5 (47) 1-(4-бромфенил)-*N*-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)метансульфонамид;
- (48) 2-(фуран-2-ил)-*N*-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)пропанамида;
- (49) *N*-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)-2-метилфенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;
- 10 (50) *N*-(2-фтор-4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;
- (51) *N*-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(тиазол-4-ил)ацетамид;
- 15 (52) 2-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-*N*-(2-фтор-4-(6-метокси-7-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид;
- (53) 2-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-*N*-(4-(6-метокси-7-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-2-метилфенил)ацетамид;
- (54) 2-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-*N*-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид;
- 20 (55) *N*-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(3-(трифторметил)фенил)ацетамид;
- (56) *N*-(4-(6-метокси-7-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-

ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(57) *N*-(4-(6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-

(трифторметил)фенил)ацетамид;

(58) 2-амино-*N*-(4-(6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-

5 фторфенил)пропанамида;

(59) *N*-(4-(6-метокси-7-(пиперидин-4-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-

(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)ацетамид;

(60) *N*-(4-(6-метокси-7-(пиперидин-4-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-

(3-(трифторметил)фенил)ацетамид;

10 (61) 2-(4-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-*N*-(4-(6-метокси-7-(пиперидин-4-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид;

(62) 2-(4-(*трет*-бутил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-*N*-(4-(6-метокси-7-(пиперидин-4-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид;

(63) *N*-(4-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-

15 ил)фенил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)ацетамид;

(64) *N*-(4-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(3-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(65) *N*-(4-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетамид;

20 (66) 2-(4-(*трет*-бутил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-*N*-(4-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)ацетамид;

(67) 2-(4-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-*N*-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид;

- (68) 2-(4-(*mpem*-бутил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-*N*-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид;
- (69) 2-(6-хлорпиридин-3-ил)-*N*-(4-(6-метокси-7-(пиперидин-4-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид;
- 5 (70) 2-(6-хлорпиридин-3-ил)-*N*-(4-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)ацетамид;
- (71) *N*-(4-(6-метокси-7-(пиперидин-4-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)-3-фенилпропанамид;
- (72) *N*-(4-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-3-фенилпропанамид;
- 10 (73) (*R*)-*N*-(4-(6-метокси-7-(пиперидин-3-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;
- (74) (*R*)-*N*-(4-(7-((1-этилпиперидин-3-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;
- 15 (75) (*S*)-*N*-(4-(6-метокси-7-(пиперидин-3-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;
- (76) (*S*)-*N*-(4-(7-((1-этилпиперидин-3-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;
- (77) 2-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-*N*-(4-(6-метокси-7-(пиперидин-4-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид;
- 20 (78) 2-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-*N*-(4-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)ацетамид;
- (79) 2-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-*N*-(4-(6-метокси-7-(пиперидин-4-

илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид;

(80) *N*-(4-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

5 (81) *N*-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамид;

(82) 2-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-*N*-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид;

(83) 2-(4-цианофенил)-*N*-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид;

10 (84) *N*-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(тиофен-3-ил)ацетамид;

(85) 2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-*N*-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид;

15 (86) *N*-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(пиперидин-4-ил)ацетамид;

(87) *N*-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)бут-3-енамид;

(88) 2-(4-фторфенил)-*N*-(4-(6-метокси-7-(пиперидин-4-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-метилпропанамида;

20 (89) 2-(4-фторфенил)-*N*-(4-(6-метокси-7-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-метилпропанамида;

(90) *N*-(4-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-фторфенил)-2-метилпропанамида;

- (91) 1-(4-фторфенил)-*N*-(4-(6-метокси-7-(пиперидин-4-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)циклопропан-1-карбоксамид;
- (92) 1-(4-фторфенил)-*N*-(4-(6-метокси-7-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)циклопропан-1-карбоксамид;
- 5 (93) *N*-(4-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-1-(4-фторфенил)циклопропан-1-карбоксамид;
- (94) 2-(4-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-*N*-(4-(6-метокси-7-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид;
- (95) 2-(4-(*трет*-бутил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-*N*-(4-(6-метокси-7-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид;
- 10 (96) *N*-(4-(6-метокси-7-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)ацетамид;
- (97) 2-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-*N*-(4-(6-метокси-7-(пиперидин-4-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид;
- 15 (98) 2-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-*N*-(4-(6-метокси-7-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид;
- (99) 2-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-*N*-(4-(7-((1-этилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)ацетамид;
- (100) *N*-(4-(6-метокси-7-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамид;
- 20 (101) *N*-(4-(6-метокси-7-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)ацетамид;
- (102) *N*-(4-(7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-

ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(103) *N*-(4-(7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-

ил)фенил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамид;

(104) *N*-(4-(7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-

5 ил)фенил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)ацетамид;

(105) 2-(4-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-*N*-(4-(6-метокси-7-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид;

(106) 2-(4-(*трет*-бутил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-*N*-(4-(6-метокси-7-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид;

10 (107) *N*-(4-(7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетамид;

(108) *N*-(4-(7-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(*трет*-бутил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетамид;

15 (109) *N*-(4-(7-((1-этилпиперидин-3-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамид;

(110) *N*-(4-(7-((1-этилпиперидин-3-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)ацетамид;

(111) *N*-(4-(7-((1-этилпиперидин-3-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетамид;

20 (112) 2-(4-(*трет*-бутил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-*N*-(4-(7-((1-этилпиперидин-3-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)ацетамид;

(113) 2-(6-хлорпиридин-3-ил)-*N*-(4-(6-метокси-7-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид;

- (114) *N*-(4-(6-метокси-7-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метокси)хиназолин-4-ил)фенил)-4-фенилбутанамид;
- (115) *N*-(4-(7-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;
- 5 (116) *N*-(4-(7-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамид;
- (117) *N*-(4-(6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;
- (118) *N*-(4-(6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(6-10 (трифторметил)пиридин-3-ил)ацетамид;
- (119) 2-(4-(*трет*-бутил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-*N*-(4-(7-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)ацетамид;
- (120) 2-(4-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-*N*-(4-(7-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)ацетамид;
- 15 (121) *N*-(4-(7-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)-6-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)ацетамид;
- (122) *N*-(4-(6-(2-(диэтиламино)этокси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-фторфенил)ацетамид;
- (123) *N*-(4-(6-((1-этилпиперидин-4-ил)окси)-7-метоксихиназолин-4-20 (ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;
- (124) 2-(4-фторфенил)-*N*-(4-(6-гидрокси-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)ацетамид;
- (125) (*R*)-*N*-(4-(7-метокси-6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)хиназолин-4-

ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(126) *N*-(4-(7-метокси-6-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(127) *N*-(4-(6-(3-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пропокси)-7-

5 метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(128) *N*-(4-(6-(3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пропокси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(129) *N*-(4-(7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

10 (130) *трет*-бутил-3-(((7-метокси-4-(4-(2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамидо)фенил)хиназолин-6-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат;

(131) *N*-(4-(7-метокси-6-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этоксид)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

15 (132) 7-метокси-4-(4-(2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамидо)фенил)хиназолин-6-ил 4-метилпиперазин-1-карбоксилат;

(133) *N*-(4-(7-метокси-6-(пиперидин-3-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

20 (134) *N*-(4-(6-((1-этилпиперидин-3-ил)метокси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(135) *трет*-бутил-3-(((7-метокси-4-(4-(2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамидо)фенил)хиназолин-6-ил)окси)азетидин-1-

карбоксилат;

(136)

*трет*-бутил-3-((7-метокси-4-(4-(2-(4-

(трифторметил)фенил)ацетамидо)фенил)хиназолин-6-ил)окси)пирролидин-1-

карбоксилат;

5 (137) *трет*-бутил-4-((7-метокси-4-(4-(2-(4-

(трифторметил)фенил)ацетамидо)фенил)хиназолин-6-ил)окси)пиперидин-1-

карбоксилат;

(138) *N*-(4-(6-(азетидин-3-илокси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-

(трифторметил)фенил)ацетамид;

10 (139) *N*-(4-(7-метокси-6-(пирролидин-3-илокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-

(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(140) *N*-(4-(7-метокси-6-(пиперидин-4-илокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-

(трифторметил)фенил)ацетамид;

(141) *N*-(4-(7-(3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пропокси)-6-метоксихиназолин-4-

15 ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(142) *N*-(4-(7-(3-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пропокси)-6-

метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(143) *N*-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метил-3-оксопиперазин-1-

ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

20 (144) *N*-(4-(6-((1-этилазетидин-3-ил)окси)-7-метоксихиназолин-4-

ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(145) *N*-(4-(6-((1-этилпирролидин-3-ил)окси)-7-метоксихиназолин-4-

ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

- (146) *N*-(4-(7-метокси-6-(пиперидин-4-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;
- (147) *N*-(4-(6-((1-этилпиперидин-4-ил)метокси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;
- 5 (148) *N*-(4-(6-(3-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пропокси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;
- (149) *N*-(4-(6-(3-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пропокси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;
- (150) *N*-(4-(6-(3-(3,3-бис(гидроксиметил)азетидин-1-ил)пропокси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;
- 10 (151) *N*-(4-(6-(3-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пропокси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;
- (152) *N*-(4-(6-(3-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)пропокси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;
- 15 (153) *N*-(4-(7-метокси-6-(оксетан-3-илокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;
- (154) *N*-(4-(6-(3-(циклопропиламино)пропокси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;
- (155) *N*-(4-(7-метокси-6-(3-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;
- 20 (156) (*S*)-*N*-(4-(7-метокси-6-((тетрагидрофуран-2-ил)окси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;
- (157) *N*-(4-(7-метокси-6-(пиридин-3-илметокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-

(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(158) *N*-(4-(7-метокси-6-(3-((1*S*,4*S*)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

5 (159) *N*-(4-(7-метокси-6-(3-((1*R*,4*R*)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(160) *N*-(4-(7-метокси-6-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(161) *N*-(4-(6-(3-(гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1*H*)-ил)пропокси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

10 (162) *N*-(4-(6-(3-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пропокси)-7-метоксихиназолин-4-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамид;

(163) 2-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-*N*-(2-фтор-4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)ацетамид;

15 (164) 2-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-*N*-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)-2-метилфенил)ацетамид;

(165) 4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)-*N*-(4-(трифторметил)бензил)бензамид;

(166) *N*-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметил)-4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)бензамид;

20 (167) *N*-(3,4-дифторбензил)-4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)бензамид;

(168) 1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)мочевина; и

(169) 1-(4-(6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-ил)фенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевина.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-7.

5 9. Фармацевтическая композиция для предотвращения или лечения одного или более заболеваний, выбранных из группы, состоящей из рака, заболеваний, связанных с тучными клетками, фиброзных заболеваний, неврологических заболеваний, атеросклероза и легочной гипертензии, содержащая в качестве активного ингредиента соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-7.

10 10. Фармацевтическая композиция по п. 9, где рак представляет собой любой один или более, выбранный из группы, состоящей из плоскоклеточной карциномы, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы легкого, плоскоклеточной карциномы легкого, рака брюшины, рака кожи, меланомы кожи или глаза, рака прямой кишки, рака перианальной железы, рака пищевода, рака тонкой кишки, эндокринной опухоли, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечника, саркомы мягких тканей, рака уретры, хронического или острого лейкоза, лимфоцитарной лимфомы, гепатоцеллюлярной карциномы, рака желудочно-кишечного тракта, рака желудка, рака поджелудочной железы, глиобластомы, рака шейки матки, рака яичника, рака печени, рака мочевого пузыря, опухоли печени, рака молочной железы, рака толстой кишки, колоректального рака, рака эндометрия или рака матки, рака слюнной железы, рака почки, рака предстательной железы, рака вульвы, рака

головы и шеи, рака мозга, остеосаркомы, нейробластомы, герминогенной опухоли и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта.

11. Фармацевтическая композиция по п. 9, где фиброз представляет собой любой один или более, выбранный из группы, состоящей из системного склероза, фиброза легких, фиброза печени, цирроза, почечного фиброза, миелофиброза, фиброза миокарда, саркоидоза, келоида, ожогового гипертрофического рубца, пролиферативной ретинопатии, глаукомы, катаракты, помутнения задней капсулы, ангиопластики, сосудистого рестеноза после сосудистой хирургии или сосудистого повреждения, кистозного фиброза и синдрома Марфана.
12. Фармацевтическая композиция для предотвращения или лечения заболеваний, связанных с c-KIT или PDGFR, содержащая в качестве активного ингредиента соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-7.
13. Фармацевтическая композиция по п. 12, где указанная композиция ингибирует любой один или более, выбранный из группы, состоящей из PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , c-KIT(D816V), c-KIT V560G/D816V и c-KIT D814Y.
14. Способ лечения или предотвращения любого одного или более заболеваний, выбранных из группы, состоящей из рака, заболеваний, связанных с тучными клетками, фиброзных заболеваний, неврологических заболеваний, атеросклероза и легочной гипертензии, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-7.
15. Способ лечения или предотвращения заболеваний, связанных с c-KIT или

PDGFR, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-7.

5 16. Применение соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-7 для применения для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения любого одного или более заболеваний, выбранных из группы, состоящей из рака, заболеваний, связанных с тучными клетками, фиброзных заболеваний, неврологических заболеваний, атеросклероза и легочной гипертензии.

10 17. Применение соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-7 для применения для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения заболеваний, связанных с c-KIT или PDGFR.