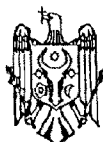




MD/EP 3728207 T2 2023.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3728207 (13) T2

(51) Int. Cl.:C07D 239/88 (2006.01.01)
C07D 405/12 (2006.01.01)
C07D 401/12 (2006.01.01)
C07D 401/14 (2006.01.01)
C07D 405/14 (2006.01.01)
C07D 417/14 (2006.01.01)
C07D 413/14 (2006.01.01)
A61K 31/517 (2006.01.01)
A61P 29/00 (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2020 1102 (22) Data de depozit: 2018.12.20 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 18833588.9, 2018.12.20 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european:3728207, 2020.10.28 (31) Numărul cererii prioritare: 201762608747 P; 201862691025 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2017.12.21; 2018.06.28 (33) Țara cererii prioritare: US; US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 09/2023, 2023.09.30 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 05/2023, 2023.02.01 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 11/2020, 2020.11.30
(71) Solicitant: RIBON THERAPEUTICS INC., US (72) Inventatori: SCHENKEL Laurie B., US; VASBINDER Melissa Marie, US; KUNTZ Kevin Wayne, US; SWINGER Kerren Kalai, US (73) Titular: RIBON THERAPEUTICS INC., US (74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru	

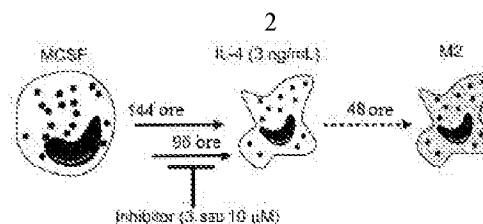
(54) Chinazolinone ca inhibitori PARP14

(57) Rezumat:

1
Prezenta invenție se referă la chinazolinone și la compuși înrudiți care sunt inhibitori ai PARP14 și sunt utili, de exemplu, în tratamentul cancerului și al bolilor inflamatorii.

Revendicări: 22

Figuri: 4



(54) Quinazolinones as PARP14 inhibitors**(57) Abstract:**

1

The present invention relates to quinazolinones and related compounds which are inhibitors of PARP14 and are useful, for example, in the treatment of cancer and inflammatory diseases.

2

Claims: 22

Fig.: 4

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****DOMENIUL INVENȚIEI**

5 Prezentă invenție se referă la chinazolinone și compuși înrudiți care sunt inhibitori ai PARP14 și sunt utili în tratamentul cancerului.

BAZELE INVENȚIEI

10 Polimerazele poli(ADP-riboză) (PARP-uri) sunt membri ai unei familii de șaptesprezece enzime care reglează procesele celulare fundamentale incluzând expresia genei, degradarea proteinei, și multiple răspunsuri la stres celular (Vyas S, și colab. Nat Rev Cancer. 5 iunie 2014;14(7):502-509). Abilitatea celulelor canceroase de a supraviețui sub stres este un mecanism fundamental al cancerului și o abordare în curs de dezvoltare pentru noi terapii. S-a arătat deja că un membru al familiei PARP, PARP1, este o țintă eficientă a cancerului în legătură cu stresul celular indus de deteriorarea ADN-ului, indiferent dacă este indus de o mutație genetică sau cu chimioterapie citotoxică, cu trei medicamente aprobate clinic și alte câteva în stadiu avansat de dezvoltare (Ohmoto A, și colab. OncoTargets and Therapy. 2017;volumul 10:5195).

20 Cei șaptesprezece membri ai familiei PARP au fost identificați în genomul uman pe baza omologiei din domeniile lor catalitice (Vyas S, și colab. Nat Commun. 7 august 2013;4:2240). Totuși, activitățile lor catalitice se încadrează în 3 categorii diferite. Majoritatea membrilor PARP ai familiei catalizează transferul de unități de mono-ADP-riboză pe substraturile lor (monoPARP-uri), în timp ce alții (PARP1, PARP2, TNKS, TNKS2) catalizează transferul de unități de poli-ADP-riboză pe substraturi (poliPARP-uri). În final, PARP13 este până acum singura PARP pentru care activitatea catalitică nu ar putea fi demonstrată nici *in vitro* și nici *in vivo*. PARP14 este un monoPARP citosolic precum și nuclear. Ea a fost identificată inițial ca BAL2 (limfom agsiv B 2), o genă asociată cu rezultatul inferior al limfomului difuz cu celule B mari (DLBCL), împreună cu alte două monoPARP-uri (PARP9 sau BAL1 și PARP15 sau BAL3) (Aguilar RC, și colab. Blood. 9 decembrie 2000;96(13):4328-4334 și Juszczynski P, și colab. Mol Cell Biol. 1 iulie 2006;26(14):5348-5359). PARP14, PARP9 și PARP15 sunt referite de asemenea ca macro-PARP-uri din cauza prezenței de macrodomenii în N-terminalul lor. Genele pentru cele trei macroPARP-uri sunt situate în același locus genomic sugerând coreglarea. Într-adevăr, expresia genetică a PARP14 și PARP9 este puternic corelată între țesuturile normale și tipurile de cancer. PARP14 este supraexprimată în tumori în comparație cu țesuturile normale, incluzând liniile celulare stabilite de cancer în comparație cu omologii lor normali. Exemplele de cancere din literatură cu expresie ridicată de PARP14 sunt DLBCL (Aguilar RCT, și colab. J Biol Chem. 1 august 2005;280(40):33756-33765), mielom multiplu (MM) (Barbarulo A, și colab. Oncogene. 8 octombrie 2012;32(36):4231-4242) și carcinom hepatocelular (HCC) (Iansante V, și colab. Nat Commun. 10 august 2015;6:7882). În liniile celulare MM și HCC, interferența ARN (ARNi) mediată de distrugerea PARP14 inhibă proliferarea celulară și supraviețuirea. Alte studii arată că activitatea enzimatică a PARP14 este necesară pentru supraviețuirea liniilor celulare de cancer la prostată *in vitro* (Bachmann SB, și colab. Mol Cancer. 27 mai 2014;13:125).

40 PARP14 a fost identificată ca regulator în aval al semnalizării IFN- γ și IL-4, influențând transcripția în aval a STAT1 (în cazul IFN- γ) (Iwata H, și colab. Nat Commun. 31 octombrie 2016;7:12849) sau a STAT6 (în cazul IL-4) (Goenka S, și colab. Proc Natl Acad Sci SUA. 6 martie 2006;103(11):4210-4215; Goenka S, și colab. J Biol Chem. 3 mai 2007;282(26):18732-18739; și Mehrotra P, și colab. J Biol Chem. 16 noiembrie 2010;286(3):1767-1776). Șoarecii Parp14 *-/-* knockout (KO) au redus celulele B din zona marginală, și abilitatea IL-4 de a conferi supraviețuirea celulei B *in vitro* a fost redusă ca și în setarea Parp14 KO (Cho SH, și colab. Blood. 15 ianuarie 2009;113(11):2416-2425). Această scădere a semnalizării de supraviețuire a fost legată mecanicistic de abilitățile scăzute ale celulelor B Parp14 KO de a susține capacitatea metabolică și de a crește expresia Mcl-1. Parp14 KO poate extinde supraviețuirea în modelul de limfom E μ -Myc, sugerând un rol al PARP14 în limfogeneza condusă de Myc (Cho SH, și colab. Proc Natl Acad Sci SUA. 12 septembrie 2011;108(38):15972-15977). Datele referitoare la expresia genei indică de asemenea roluri ale PARP14 în limfomul uman cu celule B. Proteinele BAL, incluzând PARP14, sunt puternic exprimate în DLBCL-urile de răspuns al gazdei (ORE), un subtip de limfom cu celule B definit genomic, caracterizat cu un infiltrat inflamator energetic de celule T și dendritice și prezența unei semnături genetice IFN- γ (Molecular profiling of diffuse large B-cell lymphoma identifies robust subtypes including one characterized by host inflammatory response. Monti S, și colab. Blood. 2005;105(5):1851). Într-adevăr, se crede că PARP14 este o genă stimulată de interferon cu ARNm-ul său crescut prin stimularea diverselor sisteme celulare cu toate tipurile de interferon (I, II și III; www.interferome.org).

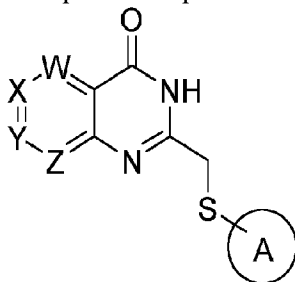
Din cauza rolului său în aval de căile de semnalizare IL-4 și IFN- γ , PARP14 a fost implicată în diferențierea celulelor T ajutătoare și a macrofagelor. Inactivarea genetică a PARP14 în macrofage înclină spre un fenotip M1 proinflamator asociat cu imunitatea antitumorală în timp ce reduce un fenotip M2 protumoral. Expresia genei M1, în aval de IFN- γ , a fost găsită ca fiind crescută în timp ce expresia genei M2, în aval de IL-4, a fost scăzută cu knockout-ul sau distrugerea PARP14 în modelele macrofage umane și de șoarece. În mod similar, s-a arătat că knockout-ul genetic al PARP14 reduce un fenotip al celulei ajutătoare T Th2 în setarea inflamației pielii și a căilor aeriene, din nou care aparține rolului regulator al PARP14 în transducția semnalului IL-4 (Mehrotra P, și colab. J Allergy Clin Immunol. 25 iulie 2012;131(2):521 și Krishnamurthy P, și colab. Immunology. 27 iulie 2017;152(3):451-461).

S-a arătat că PARP14, reglează transcripția STAT6 (activator al transcripției 6) și promovează răspunsuri Th2 în celulele T și celulele B, care sunt cunoscute pentru promovarea bolilor alergice ale căilor respiratorii (afecțiune astmatică). Depleția genetică a PARP14 și activitatea sa enzimatică într-un model de boală alergică a căilor respiratorii a condus la o inflamație a plămânului și la niveluri IgE reduse, care sunt citirile cheie ale procesului astmatic în acest model. În plus, activitatea enzimatică a PARP14 a promovat o diferențiere a fenotipului Th2 într-o manieră dependentă de STAT6. (Mehrotra P, și colab. J Allergy Clin Immunol. 25 iulie 2012;131(2):521) Prin urmare, inhibarea activității catalitice a PARP14 poate fi o potențială nouă terapie pentru bolile alergice ale căilor respiratorii.

Există o necesitate constantă pentru noi medicații care pot trata boli cum ar fi anumite cancere și afecțiuni inflamatorii caracterizate prin expresia sau activitatea anormală a PARP14. Compușii, compozițiile, și metodele descrise aici ajută la îndeplinirea acestora și a altor necesități.

REZUMATUL INVENȚIEI

Prezenta invenție este direcționată spre un compus cu Formula II:



II

sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care membri constituenți sunt definiți mai jos.

Prezenta invenție este mai departe direcționată spre o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus cu Formula II, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic.

Prezenta invenție este mai departe direcționată spre compuși cu Formula II, sau săruri acceptabile farmaceutice ale acestora, pentru utilizare într-o metodă de tratare a cancerului la un pacient care are nevoie de tratament, metoda cuprinzând administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula II, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

Prezenta invenție este mai departe direcționată spre compuși cu Formula II, sau săruri acceptabile farmaceutice ale acestora, pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei boli inflamatorii la un pacient care are nevoie de tratament, metoda cuprinzând administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula II, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

Prezenta invenție este mai departe direcționată spre compuși pentru utilizare cum s-a descris aici, sau spre o sare acceptabilă farmaceutică a acestora, pentru terapie cum ar fi tratamentul cancerului.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

Figura 1 ilustrează nivelurile de expresie ARNm ale PARP14 în diferite tipuri de cancer, în comparație cu țesutul lor normal potrivit.

Figurile 2A și 2 B ilustrează că tratamentul *in vitro* cu diferiți inhibitori PARP14 scade producția de IL-10 în macrofagele asemănătoare cu M2 stimulate cu IL-4.

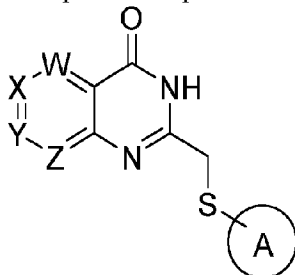
Figura 3A ilustrează că un inhibitor al PARP14 reduce creșterea tumorii într-un model singeneic murin 4T1. Figura 3B prezintă concentrația în plasmă a inhibitorului PARP14 după ultima doză la finalul studiului.

Figura 4A ilustrează că un inhibitor al PARP14 reduce creșterea tumorii într-un model singeneic murin LL/2. Figura 4B prezintă beneficiul de supraviețuire al administrării inhibitorului PARP14 în modelul

singeneic LL/2. Figura 4C prezintă concentrația în plasmă a inhibitorului PARP14 după ultima doză la finalul studiului.

DESCRIERE DETALIATĂ

Prezenta invenție este direcționată spre un compus cu Formula II:



II

sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care:

W este CR^W sau N;

X este CR^X sau N;

Y este CR^Y sau N;

Z este CR^Z sau N;

în care nu mai mult de doi dintre W, X, Y, și Z sunt simultan N;

inel A este cicloalchil C₃₋₁₄ monociclic sau policiclic sau inelul A este heterocicloalchil monociclic sau policiclic cu 4-18 membri, în care inelul A este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 R^A, și inelul A este atașat la radicalul -S- al Formulei II printr-un inel nearomatic când inelul A este policiclic;

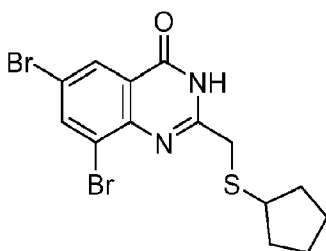
fiecare R^A este selectat în mod independent dintre halo, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₇, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄, cicloalchil C₃₋₇-alchil C₁₋₄, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C₁₋₄, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, și S(O)₂NR^{c1}R^{d1}; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₇, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄, cicloalchil C₃₋₇-alchil C₁₋₄, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C₁₋₄, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C₁₋₄ ai R^A sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți selectați în mod independent dintre Cy¹, Cy¹-alchil C₁₋₄, halo, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, și S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

R^W, R^X, R^Y, și R^Z sunt fiecare, în mod independent, selectați dintre H, halo, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₇, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄, cicloalchil C₃₋₇-alchil C₁₋₄, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C₁₋₄, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, și S(O)₂NR^{c2}R^{d2}; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₇, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄, cicloalchil C₃₋₇-alchil C₁₋₄, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C₁₋₄, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C₁₋₄ ai R^W, R^X, R^Y, sau R^Z sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți selectați în mod independent dintre Cy², Cy²-alchil C₁₋₄, halo, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄, cicloalchil C₃₋₇-alchil C₁₋₄, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C₁₋₄, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, și S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

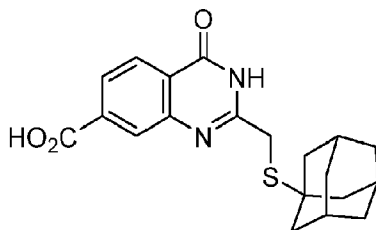
în care când W este CR^W, X este CR^X, Y este CR^Y, și Z este CR^Z, atunci cel puțin unul dintre R^W, R^X, R^Y, și R^Z este altul decât H;

fiecare Cy¹ este selectat în mod independent dintre aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₇, heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri, fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre halo, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄, cicloalchil C₃₋₇-alchil C₁₋₄, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C₁₋₄, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil

- C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, și $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;
- 5 fiecare Cy^2 este selectat în mod independent dintre aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-7} , heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri, fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-7} -alchil C_{1-4} , heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4} , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$,
- 10 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, și $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; fiecare R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , și R^{d2} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-7} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-7} -alchil C_{1-4} , heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4} , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} , în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-7} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-7} -alchil C_{1-4} , heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4} , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} ai R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , sau R^{d2} sunt substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți selectați în mod independent dintre Cy^3 , Cy^3 -alchil C_{1-4} , halo, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$,
- 20 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, și $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; fiecare Cy^3 este aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-7} , heteroaril cu 5-10 membri, sau heterocicloalchil cu 4-10 membri, fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre halo,
- 25 alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, și $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , și R^{d3} sunt selectați în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-7} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-7} -alchil C_{1-4} , heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4} , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} , în care respectivii alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-7} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-7} -alchil C_{1-4} , heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4} , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți selectați în mod independent dintre
- 30 OH, CN, amino, halo, alchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , și haloalcoxi C_{1-6} ; sau R^{c1} și R^{d1} împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4-7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți selectați în mod independent dintre halo, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$,
- 40 $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, și $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; sau R^{c2} și R^{d2} împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4-7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți selectați în mod independent dintre halo, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$,
- 45 $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, și $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; fiecare R^{e1} , R^{e2} , și R^{e3} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-4} , și CN; în care orice grupare heteroaril sau heterocicloalchil anterior menționată cuprinde 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre O, N, și S;
- 50 în care unul sau mai mulți atomi de C sau N care formează inelul oricărei grupări heterocicloalchil anterior menționate sunt substituiți opțional cu o grupare oxo ($=O$); în care unul sau mai mulți atomi de S care formează inelul oricărei grupări heterocicloalchil anterior menționate sunt substituiți opțional cu una sau două grupări oxo ($=O$); în care compusul este altul decât:



și



în care heteroatomii se referă la un radical hidrocarbură aromatică monociclic sau policiclic, având unul sau mai mulți membri heteroatomii în inel selectați în mod independent dintre azot, sulf și oxigen;

în care heterocicloalchil se referă la un sistem inelar nearomatic sau inelar, care poate conține opțional una sau mai multe grupări alchenilen sau alchinilen ca parte a structurii inelului, care are cel puțin un membru heteroatom în inel selectat în mod independent dintre azot, sulf, oxigen, și fosfor.

În unele realizări, W este CR^W; X este CR^X; Y este CR^Y; și Z este CR^Z.

În unele realizări, W este N; X este CR^X; Y este CR^Y; și Z este CR^Z.

În unele realizări, W este CR^W; X este N; Y este CR^Y; și Z este CR^Z.

În unele realizări, W este CR^W; X este CR^X; Y este N; și Z este CR^Z.

În unele realizări, W este CR^W; X este CR^X; Y este CR^Y; și Z este N.

În unele realizări, inelul A este cicloalchil C₃₋₁₄ monociclic sau policiclic substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 R^A, în care inelul A este atașat la radicalul -S- al Formulei II printr-un inel nearomatic când inelul A este policiclic.

În unele realizări, inelul A este cicloalchil C₃₋₇ monociclic substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 R^A.

În unele realizări, inelul A este ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, sau cicloheptil substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 R^A.

În unele realizări, inelul A este ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, sau cicloheptil.

În unele realizări, inelul A este ciclohexil sau cicloheptil substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 R^A.

În unele realizări, inelul A este ciclohexil sau cicloheptil.

În unele realizări, inelul A este ciclohexil substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 R^A. În unele realizări, inelul A este ciclohexil.

În unele realizări, inelul A este heterocicloalchil monociclic sau policiclic cu 4-18 membri substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 R^A, și în care inelul A este atașat la radicalul -S- al Formulei II printr-un inel nearomatic când inelul A este policiclic.

În unele realizări, inelul A este heterocicloalchil monociclic cu 4-7 membri substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 R^A.

În unele realizări, inelul A este heterocicloalchil monociclic cu 4-7 membri.

În unele realizări, inelul A este oxetani, tetrahidropirani, oxepani, azetidini, pirolidini, piperidini, sau azepani, substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 R^A.

În unele realizări, inelul A este oxetani, tetrahidropirani, oxepani, azetidini, pirolidini, piperidini, sau azepani.

În unele realizări, inelul A este oxetani, tetrahidropirani, oxepani, azetidini, pirolidini, piperidini, azepani, sau tetrahidrotiropirani substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 R^A.

În unele realizări, inelul A este oxetani, tetrahidropirani, oxepani, azetidini, pirolidini, piperidini, azepani, sau tetrahidrotiropani.

În unele realizări, inelul A este piperidini substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 R^A.

În unele realizări, inelul A este piperidini.

În unele realizări, inelul A este piperidin-4-il substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 R^A.

În unele realizări, inelul A este piperidin-4-il.

În unele realizări, inelul A este tetrahidropirani substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 R^A.

În unele realizări, inelul A este tetrahidropirani.

În unele realizări, inelul A este tetrahidropiran-4-il substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 R^A.

În unele realizări, inelul A este tetrahidropiran-4-il.

În unele realizări, fiecare R^A este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , OR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, și $S(O)_2R^{b1}$, în care respectivul alchil C_{1-6} este substituit opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți selectați în mod independent dintre Cy^1 , Cy^1 -alchil C_{1-4} , halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, și $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

În unele realizări, fiecare R^A este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , halo, haloalchil C_{1-6} , OR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}R^{a1}$, $S(O)_2R^{b1}$, heterocicloalchil cu 4-10 membri, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} și heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} și heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți selectați în mod independent dintre Cy^1 , Cy^1 -alchil C_{1-4} , halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, și $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

În unele realizări, fiecare R^A este selectat în mod independent dintre halo, haloalchil C_{1-6} , OR^{a1} , $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, și $C(O)OR^{a1}$.

În unele realizări, R^A este OR^{a1} .

În unele realizări, fiecare R^A este selectat în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4} , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} , CN, OR^{a1} , $NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $C(O)R^{b1}$, $C(O)OR^{a1}$, și $S(O)_2R^{b1}$, în care respectivii alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4} , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți selectați în mod independent dintre halo, CN, OR^{a1} , $NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)R^{b1}$, și $NR^{c1}C(O)R^{b1}$.

În unele realizări, fiecare R^W , R^X , R^Y , și R^Z este selectat în mod independent dintre H, halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , CN, OR^{a2} , $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, și $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, în care respectivii alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, și aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} ai R^W , R^X , R^Y , și R^Z sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți selectați în mod independent dintre Cy^2 , Cy^2 -alchil C_{1-4} , halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, și $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

În unele realizări, fiecare R^W , R^X , R^Y , și R^Z este selectat în mod independent dintre H, halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , CN, OR^{a2} , $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, și $NR^{c2}C(O)R^{b2}$; în care respectivii alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, și aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} ai R^W , R^X , R^Y , și R^Z sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți selectați în mod independent dintre Cy^2 , Cy^2 -alchil C_{1-4} , halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, și $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

În unele realizări, W este CR^W și R^W este altul decât H.

În unele realizări, W este CR^W și R^W este H.

În unele realizări, R^W este halo.

În unele realizări, R^W este F.

În unele realizări, R^W este selectat dintre alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , halo, și OR^{a2} , în care respectivii alchil C_{1-6} și haloalchil C_{1-6} sunt fiecare substituiți opțional cu OR^{a2} .

În unele realizări, R^W este selectat dintre alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , CN, halo, și OR^{a2} , în care respectivii alchil C_{1-6} și haloalchil C_{1-6} sunt fiecare substituiți opțional cu OR^{a2} .

În unele realizări, R^X și R^Z nu sunt ambii halogeni.

În unele realizări, R^Z este H.

În unele realizări, când W este CR^W , X este CR^X , Y este CR^Y , și Z este CR^Z și când m este 1 sau 2, atunci R^X și R^Y nu sunt ambii alcoxi C_{1-6} .

În unele realizări, când W este CR^W , X este CR^X , Y este CR^Y , și Z este CR^Z și când m este 1 sau 2, atunci R^X și R^Y nu sunt aceiași.

În unele realizări, X este CR^X și R^X este altul decât H.

În unele realizări, X este CR^X și R^X este H.

În unele realizări, R^X este selectat dintre alchil C_{1-6} , halo, și OR^{a2} .

În unele realizări, Y este CR^Y și R^Y este altul decât H.

5 În unele realizări, Y este CR^Y și R^Y este H.

În unele realizări, Y este CR^Y și R^Y este selectat în mod independent dintre $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, și $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

10 În unele realizări, Y este CR^Y și R^Y este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , OR^{a2} , $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, și $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

În unele realizări, Y este CR^Y și R^Y este selectat în mod independent dintre $NR^{c2}R^{d2}$ și $NR^{c2}C(O)R^{b2}$.

15 În unele realizări, R^Y este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-7} -alchil C_{1-4} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, halo, CN, OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, și $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, în care respectivii alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-7} -alchil C_{1-4} , heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri ai R^Y sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți selectați în mod independent dintre halo, alchil

20 C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^{a2} , $NR^{c2}R^{d2}$, și $S(O)_2R^{b2}$.

În unele realizări, Y este CR^Y și R^Y este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} și OR^{a2} .

În unele realizări, Y este CR^Y și R^Y este OR^{a2} .

În unele realizări, Z este CR^Z și R^Z este altul decât H.

În unele realizări, Z este CR^Z și R^Z este H.

25 În unele realizări, Z este CR^Z și R^Z este alchil C_{1-6} .

În unele realizări, Z este CR^Z și R^Z este alchil C_{1-6} , halo, sau CN.

În unele realizări, fiecare R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , și R^{d2} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , și haloalchil C_{1-6} , în care alchil C_{1-6} este substituit opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți selectați în mod independent dintre Cy^3 , Cy^3 -alchil C_{1-4} , halo, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, și $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

30 În unele realizări, fiecare R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , și R^{d2} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , și haloalchil C_{1-6} .

În unele realizări, fiecare R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , și R^{d2} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-7} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-7} -alchil C_{1-4} , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} , în care respectivii alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-7} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-7} -alchil C_{1-4} , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , halo, CN, OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)OR^{a3}$ și $S(O)_2R^{b3}$.

45 În unele realizări, R^{a2} este selectat dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-7} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-7} -alchil C_{1-4} , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} , în care respectivii alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-7} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-7} -alchil C_{1-4} , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , halo, CN, OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)OR^{a3}$ și $S(O)_2R^{b3}$.

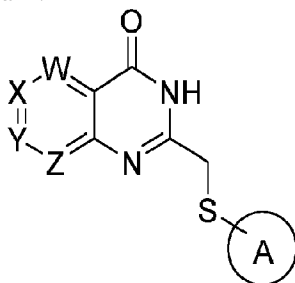
50 În unele realizări, R^{c2} și R^{d2} sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-7} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-7} -alchil C_{1-4} , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} , în care respectivii alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-7} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-7} -alchil C_{1-4} , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , halo, CN, OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)OR^{a3}$ și $S(O)_2R^{b3}$.

55 În unele realizări, Cy^3 este heterocicloalchil cu 4-10 membri substituit opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , halo, CN, OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)OR^{a3}$ și $S(O)_2R^{b3}$.

În unele realizări, Cy³ este heterocicloalchil cu 4-10 membri substituit opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți selectați în mod independent dintre C(O)R^{b3}.

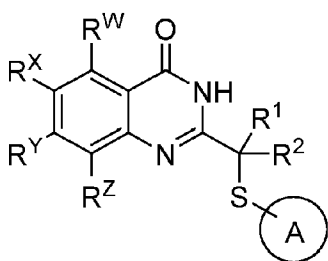
În unele realizări, Cy³ este piperidinil substituit opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți selectați în mod independent dintre halo și C(O)CH₃.

5 Compușii invenției au Formula II:

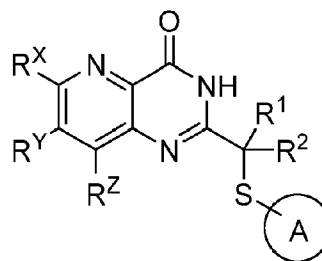


II.

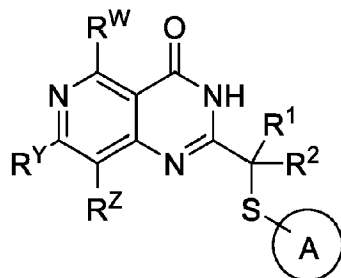
În unele realizări, compușii invenției au Formula IIIA, IIIB, IIIC, IIID, sau IIIE, în care R¹ și R² sunt H:



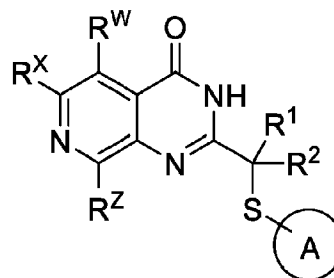
IIIA



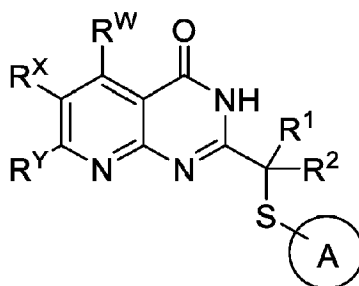
IIIB



IIIC

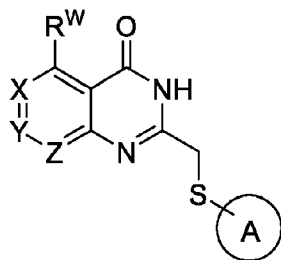


IIID

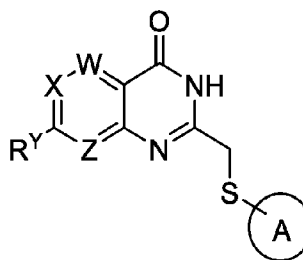


IIIE.

În unele realizări, compușii invenției au Formula IVA sau IVB:



IVA



IVB.

Este de apreciat în plus că anumite caracteristici ale invenției, care sunt, pentru claritate, descrise în contextul unor realizări separate, pot fi de asemenea furnizate în combinație într-o singură realizare. Invers, diferite caracteristici invenției care sunt, pentru concizie, descrise în contextul unei singure realizări, pot fi de asemenea furnizate separat sau în orice subcombinație adecvată.

În diferite locuri din prezenta descriere, substituenții compușilor invenției sunt divulgați în grupuri sau în intervale. Se intenționează specific ca invenția să includă fiecare și fiecare subcombinație individuală de membri ai unor astfel de grupuri și intervale. De exemplu, termenul „alchil C₁₋₆” este specific intenționat să divulge individual metil, etil, alchil C₃, alchil C₄, alchil C₅, și alchil C₆.

În diferite locuri din prezenta descriere, sunt descrise diferite inele aril, heteroaril, cicloalchil, și heterocicloalchil. În afară de cazul când este altfel specificat, aceste inele pot fi atașate la restul moleculei la orice membru al inelului în măsura în care este permis de către valență. De exemplu, termenul „piridinil”, „piridil”, sau „un inel piridină” se poate referi la un inel piridin-2-il, piridin-3-il, sau piridin-4-il.

Termenul „cu n membri”, unde „n” este un număr întreg, descrie de obicei numărul de atomi care formează inelul într-un radical unde numărul de atomi care formează inelul este „n”. De exemplu, piperidinil este un exemplu al unui inel heterocicloalchil cu 6 membri, pirazolil este un exemplu al unui inel heteroaril cu 5 membri, piridil este un exemplu al unui inel heteroaril cu 6 membri, și 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenă este un exemplu al unei grupări cicloalchil cu 10 membri.

Pentru compușii invenției în care o variabilă apare mai mult de o dată, fiecare variabilă poate fi un radical diferit selectat în mod independent din grupul care definește variabila. De exemplu, unde este descrisă o structură care are două grupări R care sunt prezente simultan pe același compus, cele două grupări R pot reprezenta radicali diferiți selectați în mod independent din grupul definit pentru R.

Așa cum s-a utilizat în acest document, exprimarea „substituit opțional” înseamnă nesubstituit sau substituit.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „substituit” înseamnă că un atom de hidrogen este înlocuit cu o grupare non-hidrogen. Trebuie să se înțeleagă că substituția la un atom dat este limitată de valență.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „C_{i-j}” unde i și j sunt întregi, utilizat în combinație cu o grupare chimică, desemnează un interval al numărului de atomi de carbon din gruparea chimică cu i-j definind intervalul. De exemplu, alchil C₁₋₆ se referă la o grupare alchil având 1, 2, 3, 4, 5, sau 6 atomi de carbon.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alchil”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare hidrocarbură saturată care poate fi cu catenă liniară sau ramificată. În unele realizări, gruparea alchil conține 1 până la 7, 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon. Exemplele de radicali alchil includ, dar nu sunt limitate la, grupări chimice cum ar fi metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, izobutil, sec-butil, terț-butil, n-pentil, 2-metil-1-butil, 3-pentil, n-hexil, 1,2,2-trimetilpropil, n-heptil, și altele asemenea. În unele realizări, gruparea alchil este metil, etil, sau propil.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „alchenil”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare alchil având una sau mai multe legături duble carbon-carbon. În unele realizări, radicalul alchenil conține 2 până la 6 sau 2 până la 4 atomi de carbon. Exemplele de grupări alchenil includ, dar nu sunt limitate la, etenil, n-propenil, izopropenil, n-butenil, sec-butenil, și altele asemenea.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „alchinil”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare alchil având una sau mai multe legături triple carbon-carbon. Exemplele de grupări alchinil includ, dar nu sunt limitate la, etinil, propin-1-il, propin-2-il, și altele asemenea. În unele realizări, radicalul alchinil conține 2 până la 6 sau 2 până la 4 atomi de carbon.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „halo” sau „halogen”, utilizate singure sau în combinație cu alți termeni, includ fluoro, cloro, bromo, și iodo. În unele realizări, halo este F sau Cl.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „haloalchil”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare alchil având până la întreaga valență a substituenților atomului de halogen, care poate fi aceeași sau diferită. În unele realizări, atomii de halogen sunt atomi de fluor. În unele realizări, gruparea alchil are 1 până la 6 sau 1 până la 4 atomi de carbon. Exemplele de grupări haloalchil includ CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , CHCl_2 , C_2Cl_5 , și altele asemenea.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alcoxi”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare cu formula -O-alchil. Exemplele de grupări alcoxi includ metoxi, etoxi, propoxi (de exemplu, n-propoxi și izopropoxi), t-butoxi, și altele asemenea. În unele realizări, gruparea alchil are 1 până la 6 sau 1 până la 4 atomi de carbon.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „haloalcoxi”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare cu formula -O-(haloalchil). În unele realizări, gruparea alchil are 1 până la 6 sau 1 până la 4 atomi de carbon. Un exemplu de grupare haloalcoxi este $-\text{OCF}_3$.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „amino”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la NH_2 .

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alchilamino”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare cu formula -NH(alchil). În unele realizări, gruparea alchilamino are 1 până la 6 sau 1 până la 4 atomi de carbon. Exemplele de grupări alchilamino includ metilamino, etilamino, propilamino (de exemplu, n-propilamino și izopropilamino), și altele asemenea.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „dialchilamino”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare cu formula -N(alchil)₂. Exemplele de grupări dialchilamino includ dimetilamino, dietilamino, dipropilamino (de exemplu, di(n-propil)amino și di(izopropil)amino), și altele asemenea. În unele realizări, fiecare grupare alchil are în mod independent 1 până la 6 sau 1 până la 4 atomi de carbon.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „cicloalchil”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o hidrocarbură ciclică nearomatică incluzând grupări alchil și alchenil ciclizate. Grupările cicloalchil pot include sisteme inelare mono sau policiclice (de exemplu, având 2, 3, sau 4 inele fuzionate, în punte, sau spiro). De asemenea incluși în definiția cicloalchilului sunt radicalii care au unul sau mai multe inele aromatice (de exemplu, inele aril sau heteroaril) fuzionate (adică, având o legătură în comun cu) la inelul cicloalchil, de exemplu, derivați benzo de ciclopentan, ciclohexen, ciclohexan, și altele asemenea, sau derivați pirido de ciclopentan sau ciclohexan. Atomii de carbon care formează inelul unei grupări cicloalchil pot fi substituiți opțional cu oxo. Grupările cicloalchil includ de asemenea cicloalchilidene. Termenul „cicloalchil” include de asemenea grupări cicloalchil cap de punte (de exemplu, radicali de hidrocarbură ciclică nearomatică conținând cel puțin un carbon cap de punte, cum ar fi admantan-1-il) și grupări spirocicloalchil (de exemplu, radicali de hidrocarbură nearomatică conținând cel puțin două inele fuzionate la un singur atom de carbon, cum ar fi spiro[2,5]octan și altele asemenea). În unele realizări, gruparea cicloalchil are 3 până la 10 membri în inel, sau 3 până la 7 membri în inel. În unele realizări, gruparea cicloalchil este monociclică sau biciclică. În unele realizări, gruparea cicloalchil este monociclică. În unele realizări, gruparea cicloalchil este o grupare cicloalchil monociclică C_{3-7} . Exemplele de grupări cicloalchil includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclopentenil, ciclohexenil, ciclohexadienil, cicloheptatrienil, norbornil, norpinil, norcarnil, tetrahidronaftalinil, octahidronaftalinil, indanil, și altele asemenea. În unele realizări, gruparea cicloalchil este ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, sau ciclohexil.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „cicloalchilalchil”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare cu formula cicloalchil-alchil-. În unele realizări, porțiunea alchil are 1 până la 4, 1 până la 3, 1 până la 2, sau 1 atom (atomi) de carbon. În unele realizări, porțiunea alchil este metilen. În unele realizări, porțiunea cicloalchil are 3 până la 10 membri în inel sau 3 până la 7 membri în inel. În unele realizări, gruparea cicloalchil este monociclică sau biciclică. În unele realizări, porțiunea cicloalchil este monociclică. În unele realizări, porțiunea cicloalchil este o grupare cicloalchil monociclică C_{3-7} .

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „heterocicloalchil”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la un inel nearomatic sau sistem inelar, care poate conține opțional una sau mai multe grupări alchenilen sau alchinilen ca parte a structurii inelului, care are cel puțin un membru heteroatom în inel selectat în mod independent dintre azot, sulf, oxigen, și fosfor. Grupările heterocicloalchil pot include sisteme inelare mono sau policiclice (de exemplu, având 2, 3 sau 4 inele fuzionate, în punte, sau spiro). În unele realizări, gruparea heterocicloalchil este o grupare monociclică sau biciclică având 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi selectați în mod independent dintre azot, sulf și oxigen. De asemenea incluși în definiția heterocicloalchilului sunt radicalii care au unul sau mai multe inele aromatice (de exemplu, inele aril sau heteroaril) fuzionate (adică, având o legătură în comun cu) la inelul heterocicloalchil nearomatic, de exemplu, 1,2,3,4-tetrahidro-chinolină și altele asemenea. Grupările

heterocicloalchil pot include de asemenea grupări heterocicloalchil cu cap în punte (de exemplu, un radical heterocicloalchil conținând cel puțin un atom cu cap în punte, cum ar fi azaadamantan-1-il și altele asemenea) și grupări spiroheterocicloalchil (de exemplu, un radical heterocicloalchil conținând cel puțin două inele fuzionate la un singur atom, cum ar fi [1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-N-il] și altele asemenea). În unele realizări, gruparea heterocicloalchil are 3 până la 10 atomi care formează inelul, 4 până la 10 atomi care formează inelul, sau aproximativ 3 până la 8 atomi care formează inelul. În unele realizări, gruparea heterocicloalchil are 2 până la 20 atomi de carbon, 2 până la 15 atomi de carbon, 2 până la 10 atomi de carbon, sau aproximativ 2 până la 8 atomi de carbon. În unele realizări, gruparea heterocicloalchil are 1 până la 5 heteroatomi, 1 până la 4 heteroatomi, 1 până la 3 heteroatomi, sau 1 până la 2 heteroatomi. Atomii de carbon sau heteroatomii din inel ai grupării heterocicloalchil pot fi oxidați pentru a forma un carbonil, un N-oxid, sau o grupare sulfonil (sau alte legături oxidate) sau un atom de azot poate fi cuaternizat. În unele realizări, porțiunea heterocicloalchil este o grupare heterocicloalchil monociclică C₂₋₇. În unele realizări, gruparea heterocicloalchil este un inel morfolină, un inel pirolidină, un inel piperazină, un inel piperidină, un inel tetrahidropiran, tetrahidropiridină, un inel azetidină, sau un inel tetrahidrofuran.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „heterocicloalchilalchil”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare cu formula heterocicloalchil-alchil-. În unele realizări, porțiunea alchil are 1 până la 4, 1 până la 3, 1 până la 2, sau 1 atom (atomi) de carbon. În unele realizări, porțiunea alchil este metilen. În unele realizări, porțiunea heterocicloalchil are 3 până la 10 membri în inel, 4 până la 10 membri în inel, sau 3 până la 7 membri în inel. În unele realizări, gruparea heterocicloalchil este monociclică sau biciclică. În unele realizări, porțiunea heterocicloalchil este monociclică. În unele realizări, porțiunea heterocicloalchil este o grupare heterocicloalchil monociclică C₂₋₇.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „aril”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la un radical de hidrocarbură aromatică monociclic sau policiclic (de exemplu, un sistem inelar fuzionat), cum ar fi, dar fără a se limita la, fenil, 1-naftil, 2-naftil, și altele asemenea. În unele realizări, grupările aril au de la 6 până la 10 atomi de carbon sau 6 atomi de carbon. În unele realizări, gruparea aril este o grupare monociclică sau biciclică. În unele realizări, gruparea aril este fenil sau naftil.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „arilalchil”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare cu formula aril-alchil-. În unele realizări, porțiunea alchil are 1 până la 4, 1 până la 3, 1 până la 2, sau 1 atom (atomi) de carbon. În unele realizări, porțiunea alchil este metilen. În unele realizări, porțiunea aril este fenil. În unele realizări, gruparea aril este o grupare monociclică sau biciclică. În unele realizări, gruparea arilalchil este benzil.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „heteroaril”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la un radical de hidrocarbură aromatică monociclic sau policiclic (de exemplu, un sistem inelar fuzionat), având unul sau mai mulți membri heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre azot, sulf și oxigen. În unele realizări, gruparea heteroaril este o grupare monociclică sau biciclică având 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi selectați în mod independent dintre azot, sulf și oxigen. Exemplele de grupări heteroaril includ, dar nu sunt limitate la, piridil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, triazinil, furil, tienil, imidazolil, tiazolil, indolil, piril, oxazolil, benzofuril, benzotienil, benzotiazolil, izoxazolil, pirazolil, triazolil, tetrazolil, indazolil, 1,2,4-tiadiazolil, izotiazolil, purinil, carbazolil, benzimidazolil, indolinil, pirolil, azolil, chinolinil, izochinolinil, benzizoxazolil, imidazo[1,2-b]tiazolil sau altele asemenea. Atomii de carbon sau heteroatomii din inel ai grupării heteroaril pot fi oxidați pentru a forma un carbonil, un N-oxid, sau o grupare sulfonil (sau alte legături oxidate) sau un atom de azot poate fi cuaternizat, cu condiția ca natura aromatică a inelului să fie conservată. În unele realizări, gruparea heteroaril are de la 3 până la 10 atomi de carbon, de la 3 până la 8 atomi de carbon, de la 3 până la 5 atomi de carbon, de la 1 până la 5 atomi de carbon, sau de la 5 până la 10 atomi de carbon. În unele realizări, gruparea heteroaril conține 3 până la 14, 4 până la 12, 4 până la 8, 9 până la 10, sau 5 până la 6 atomi care formează inelul. În unele realizări, gruparea heteroaril are 1 până la 4, 1 până la 3, sau 1 până la 2 heteroatomi.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „heteroarilalchil”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare cu formula heteroaril-alchil-. În unele realizări, porțiunea alchil are 1 până la 4, 1 până la 3, 1 până la 2, sau 1 atom (atomi) de carbon. În unele realizări, porțiunea alchil este metilen. În unele realizări, porțiunea heteroaril este o grupare monociclică sau biciclică având 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi selectați în mod independent dintre azot, sulf și oxigen. În unele realizări, porțiunea heteroaril are 5 până la 10 atomi de carbon.

Compușii descriși aici pot fi asimetrici (de exemplu, având unul sau mai mulți stereocentri). Toți stereoizomerii, cum ar fi enantiomerii și diastereomerii, sunt intenționați dacă nu este indicat altfel.

Compușii prezentei invenții care conțin atomi de carbon substituiți asimetric pot fi izolați în forme optic active sau racemice. Metodele despre cum se prepară formele optic active din materii prime optic inactive sunt cunoscute în domeniu, cum ar fi prin rezoluție de amestecuri racemice sau prin sinteză stereoselectivă. Izomerii geometrici de olefine, legături duble C=N, și altele asemenea pot fi de asemenea prezenți în compușii descriși aici, și toți astfel de izomeri stabili sunt avuți în vedere în prezenta invenție. Izomerii geometrici cis și trans ai compușilor din prezenta invenție pot fi izolați ca un amestec de izomeri sau ca forme izomerice separate.

Compușii invenției includ de asemenea forme tautomerice. Formele tautomerice rezultă din schimbarea unei singure legături cu o legătură dublă adiacentă împreună cu migrația concomitentă a unui proton. Formele tautomerice includ tautomeri prototropici care sunt stări de protonare izomerice având aceeași formulă empirică și încărcare totală. Exemplele de tautomeri prototropici includ perechile cetonă - enol, perechile amidă - acid imidic, perechile lactam - lactim, perechile enamină - imină, și formele inelare unde un proton poate ocupa două sau mai multe poziții ale unui sistem heterociclic, de exemplu, 1H- și 3H-imidazol, 1H-, 2H- și 4H-1,2,4-triazol, 1H- și 2H- izoindol, și 1H- și 2H-pirazol. Formele tautomerice pot fi în echilibru sau blocate steric într-o formă printr-o substituție adecvată.

Compușii invenției includ de asemenea toți izotopii atomilor care apar în compușii intermediari sau finali. Izotopii includ acei atomi care au același număr atomic dar numere de masă diferite. De exemplu, izotopii de hidrogen includ tritiu și deuteriu. În unele realizări, compușii invenției includ cel puțin un atom de deuteriu.

Termenul „compus”, așa cum s-a utilizat în acest document, este înțeles că include toți stereoizomerii, izomerii geometrici, tautomerii, și izotopii structurilor reprezentate, în afară de cazul când se specifică altfel.

Toți compușii, și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, pot fi găsiți împreună cu alte substanțe cum ar fi apa și solvenții (de exemplu, în formă de hidrați și solvați) sau pot fi izolați.

În unele realizări, compușii invenției, sau sărurile acestora, sunt substanțial izolați. Prin „substanțial izolat” se înțelege că compusul este cel puțin parțial sau substanțial separat din mediul în care el a fost format sau detectat. Separarea parțială poate include, de exemplu, o compoziție îmbogățită în compușii invenției. Separarea substanțială poate include compoziții conținând cel puțin aproximativ 50%, cel puțin aproximativ 60%, cel puțin aproximativ 70%, cel puțin aproximativ 80%, cel puțin aproximativ 90%, cel puțin aproximativ 95%, cel puțin aproximativ 97%, sau cel puțin aproximativ 99% din masa compușilor invenției, sau a unei săruri a acestora. Metodele pentru izolarea compușilor și sărurilor lor sunt de rutină în domeniu.

Exprimarea „acceptabil farmaceutic” este utilizată aici pentru a se referi la acei compuși, materiale, compoziții, și/sau forme de dozare care sunt, în domeniul raționamentului medical, adecvați pentru utilizare în contact cu țesuturile ființelor umane și animale fără toxicitate excesivă, iritare, răspuns alergic, sau altă problemă sau complicație, proporțional cu un raport rezonabil beneficiu/risc.

Prezenta invenție include de asemenea sărurile acceptabile farmaceutic ale compușilor descriși aici. Așa cum s-a utilizat în acest document, „sărurile acceptabile farmaceutic” se referă la derivați ai compușilor divulgați în care compusul părinte este modificat prin transformarea unui radical acid sau bazic existent în forma sa de sare. Exemplele de săruri acceptabile farmaceutic includ, dar nu sunt limitate la, săruri acide minerale sau organice de reziduuri bazice, cum ar fi aminele; săruri alcaline sau organice de reziduuri acide, cum ar fi acizii carboxilici; și altele asemenea. Sărurile acceptabile farmaceutic din prezenta invenție include săruri netoxice ale compusului părinte formate, de exemplu, din acizi netoxici anorganici sau organici. Sărurile acceptabile farmaceutic din prezenta invenție pot fi sintetizate din compusul părinte care conține un radical bazic sau acid prin metode chimice convenționale. În general, astfel de săruri pot fi preparate prin punerea în reacție a formelor de acid liber sau de bază liberă a acestor compuși cu o cantitate stoechiometrică adecvată de bază sau acid în apă sau într-un solvent organic, sau într-un amestec al celor două. Liste de săruri adecvate sunt găsite în Remington's Pharmaceutical Sciences, ed. a 17-a, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, pag. 1418 și Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

Sinteză

Compușii invenției, incluzând sărurile acestora, pot fi preparați utilizând tehnici cunoscute de sinteză organică și pot fi sintetizați în conformitate cu oricare din numeroasele căi sintetice posibile.

Reacțiile pentru prepararea compușilor invenției pot fi efectuate în solvenți adecvați care pot fi selectați cu ușurință de către o persoană calificată în domeniul sintezei organice. Solvenții adecvați pot fi substanțial nonreactivi cu materiile prime (reactanți), intermediarii, sau produsele la temperaturile la care sunt efectuate reacțiile, de exemplu, temperaturi care pot varia de la temperatura de congelare a solventului până la temperatura de fierbere a solventului. O reacție dată poate fi efectuată într-un solvent

sau într-un amestec de mai mult de un solvent. Depinzând de etapa de reacție particulară, solvenții adecvați pentru o anumită etapă de reacție pot fi selectați de către specialistul calificat.

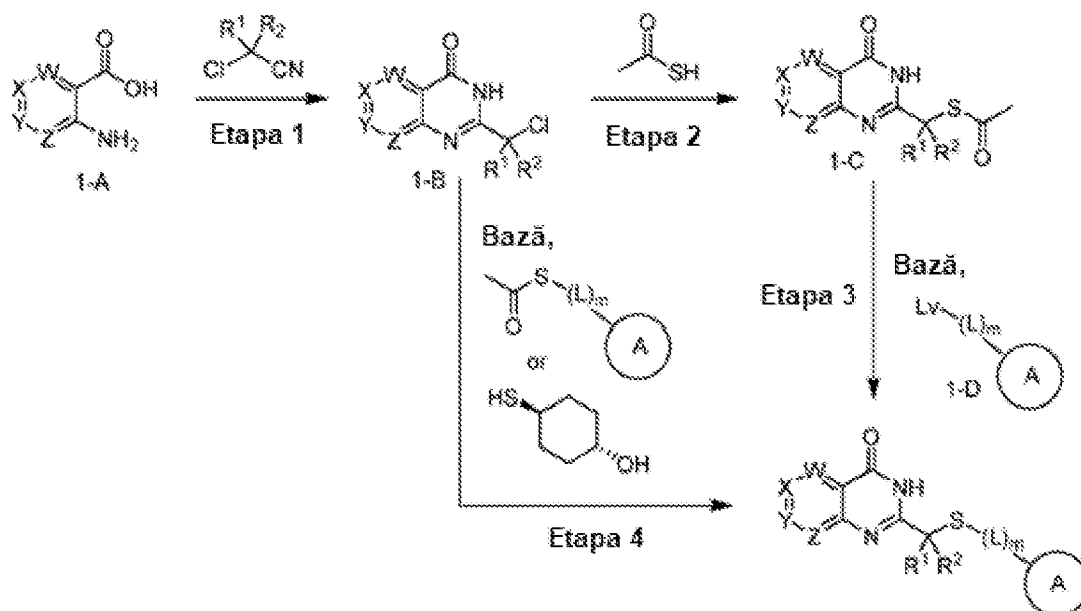
Prepararea compușilor invenției poate implica protejarea și deprotejarea diferitelor grupări chimice. Necesitatea de protejare și deprotejare, și selecția grupărilor de protecție adecvate, pot fi cu ușurință determinate de către o persoană calificată în domeniu. Chimia grupărilor de protecție poate fi găsită, de exemplu, în T.W. Greene și P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, ed. a 3-a, Wiley & Sons, Inc., New York (1999).

Reacțiile pot fi monitorizate în conformitate cu orice metodă adecvată cunoscută în domeniu. De exemplu, formarea produsului poate fi monitorizată prin mijloace spectroscopice, cum ar fi spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară (de exemplu, ^1H sau ^{13}C), spectroscopia cu infraroșii, spectrofotometria (de exemplu, UV-vizibil), sau spectrometria de masă, sau prin cromatografie cum ar fi cromatografia de lichide de înaltă performanță (HPLC) sau cromatografia în strat subțire.

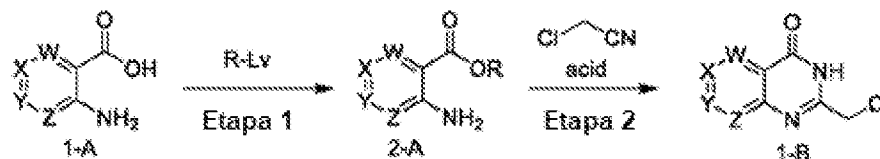
Expresiile, „temperatura ambiantă”, „temperatura camerei”, și „r.t.”, așa cum s-au utilizat în acest document, sunt înțelese în domeniu, și se referă în general la o temperatură, de exemplu o temperatură de reacție, care este aproximativ temperatura din camera în care este efectuată reacția, de exemplu, o temperatură de la aproximativ 20°C până la aproximativ 30°C .

Compușii invenției pot fi preparați în conformitate cu numeroasele căi de preparare cunoscute în literatură. Exemple de metode sintetice pentru prepararea compușilor invenției sunt furnizate în Schemele de mai jos.

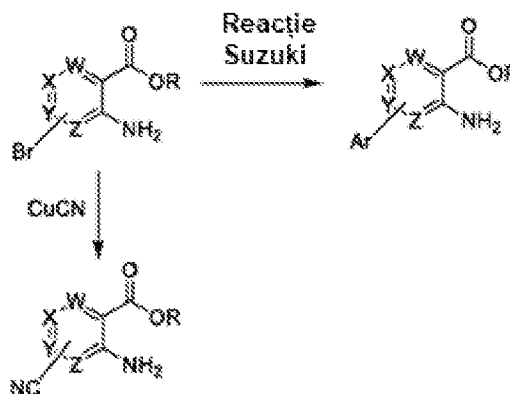
Schema 1



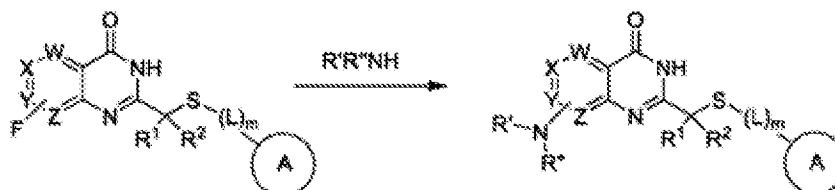
Schema 1 prezintă o sinteză generală a compușilor chinazolinonă ai invenției. În compușii invenției R¹ și R² sunt fiecare H, și m este 0. Acizii aminobenzoici substituiți (1-A), dintre care mulți sunt disponibili comercial sau pot fi făcuți prin căi cunoscute unei persoane calificate în domeniu, pot fi convertiți la clorometilchinazolinonă (1-B) prin tratament cu cloroacetonitril în prezența unei soluții prepreparate a unui metal cum ar fi sodiu într-un solvent protic cum ar fi metanolul la temperatura camerei (Etapa 1). Gruparea cloro a 1-B poate fi convertită la un tioacetat (1-C) prin tratament cu acid tioacetic într-un solvent polar cum ar fi DMF la temperatura camerei (Etapa 2). Introducerea de heterocicluri (inelul A) poate fi făcută prin tratament cu un electrolit adecvat (1-D), unde Lv este o grupare îndepărtabilă adecvată cum ar fi Br, I, metansulfonat, sau para-toluen sulfonat, în prezența unei baze cum ar fi hidroxid apos de sodiu într-un solvent polar cum ar fi DMF la temperatură ridicată cum ar fi de 90°C (Etapa 3). Alternativ, chinazolinona invenției poate fi preparată din clorometilchinazolinonă (1-B) prin tratamentul cu un heterociclu substituit cu tioacetat sau *trans*-4-mercaptociclohexanol în prezența unei baze cum ar fi hidroxid apos de sodiu într-un solvent polar cum ar fi DMF la temperatura camerei (Etapa 4).

Schema 2

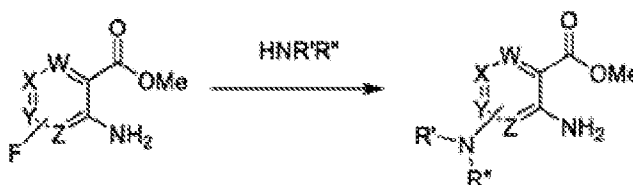
Schema 2 arată că intermediarii de clorometilchinazolinonă substituiți (1-B) pot fi de asemenea preparați din acizi aminobenzoici substituiți (1-A) mai întâi prin conversia la esteri (2-A), cum ar fi unde R este alchil C₁₋₆ cum ar fi metil, prin tratament cu R-Lv, unde Lv este o grupare îndepărtabilă cum ar fi iodură, în prezența unei baze cum ar fi carbonatul de potasiu într-un solvent polar cum ar fi DMF la o temperatură adecvată cum ar fi de 0°C (Etapa 1). Mulți esteri (2-A) pot fi de asemenea achiziționați comercial. Tratamentul esterilor cu cloroacetonitril în prezența unui acid cum ar fi acidul clorhidric într-un solvent cum ar fi dioxan la o temperatură adecvată cum ar fi de 50°C (Etapa 2) dă clorometilchinazolinonă (1-B) care poate fi apoi convertită mai departe la compuși invenției cum s-a reprezentat în Schema 1.

Schema 3

Schema 3 ilustrează că funcționalizarea esterului brominat inițial (de exemplu, unde unul dintre W, X, Y, și Z este C-Br) poate fi obținută prin cuplări mediate de paladiu cum ar fi reacțiile Suzuki pentru a prepara derivați substituiți cu inel aromatic (Ar se referă la un inel aromatic care este sau poate fi derivatizat suplimentar). Alternativ, un substituent nitril poate fi introdus prin tratamentul esterului brominat inițial cu CuCN într-un solvent polar cum ar fi NMP la o temperatură ridicată cum ar fi de 180°C. Esterii funcționalizați pot fi apoi converțiți la clorometilchinazolinonă cum s-a ilustrat în Schema 2.

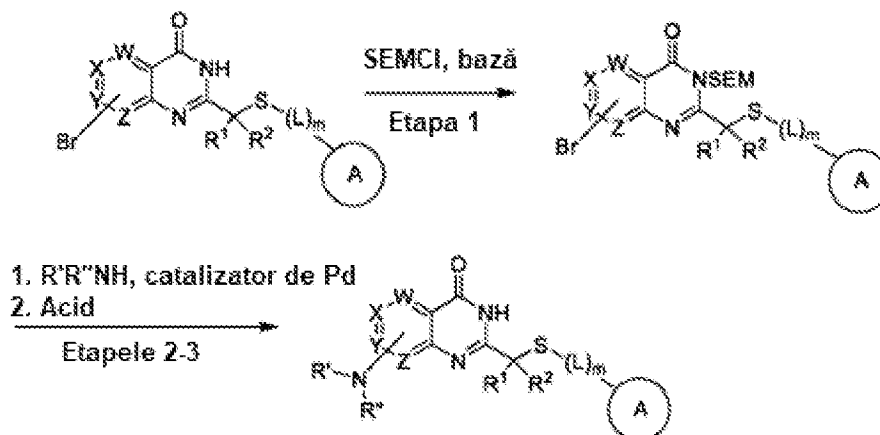
Schema 4

Schema 4 arată că o grupare amino poate fi introdusă prin tratamentul unui derivat fluorinat (de exemplu, unde unul dintre W, X, Y, și Z este C-F) cu amină în exces (R'R''NH, unde R' și R'' pot fi, de exemplu, diferite grupări definite de R^{c2} și R^{d2}) la o temperatură ridicată adecvată cum ar fi de 120°C.

Schema 5

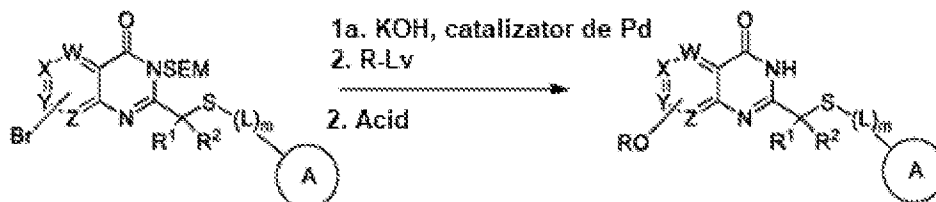
Schema 5 arată că un substituent amino poate fi de asemenea introdus prin tratamentul unui 2-amino-4-fluorobenzoat (de exemplu, unde unul dintre W, X, Y, și Z este C-F) cu o amină într-un solvent polar cum ar fi DMSO la temperatură ridicată cum ar fi de 80°C.

Schema 6



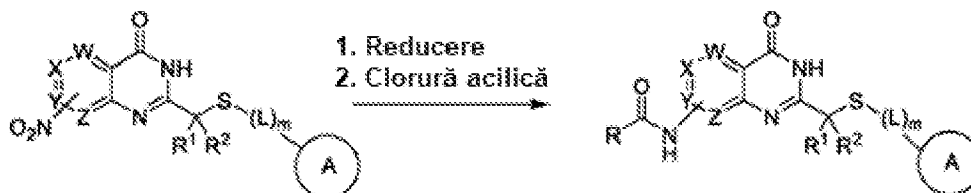
Schema 6 arată că un substituent amino poate fi introdus prin tratamentul unei materii prime brominate cu o bază cum ar fi LiHMDS și SEMCl într-un solvent eteral cum ar fi THF la o temperatură adecvată cum ar fi de 0°C (Etapa 1). Această reacție poate fi urmată de cuplarea cu amine (R'R''NH), de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu cum ar fi Pd₂(dba)₃, un ligand de fosfină cum ar fi BINAP, o bază cum ar fi t-BuONa, într-un solvent nepolar cum ar fi toluenul la o temperatură ridicată cum ar fi de 110°C (Etapa 2). Gruparea de protecție SEM poate fi apoi îndepărtată prin tratamentul cu un acid cum ar fi HCl într-un solvent polar cum ar fi dioxanul la o temperatură puțin ridicată cum ar fi de 40°C (Etapa 3).

Schema 7

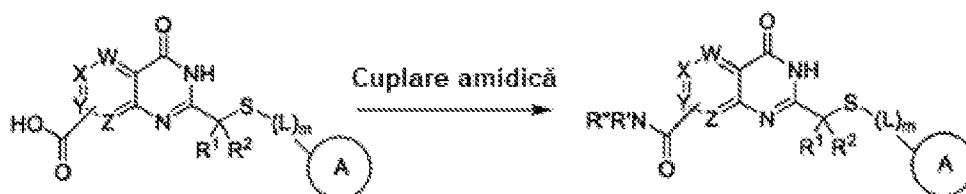


Schema 7 prezintă că o funcționalitate alcoolică poate fi introdusă în chinazolinona brominată protejată cu SEM prin tratamentul mai întâi cu hidroxid de potasiu în prezența unui catalizator de paladiu cum ar fi Pd₂(dba)₃ și a unui ligand de fosfină cum ar fi t-BuXPhos într-un solvent cum ar fi un amestec de dioxan și apă la temperatură ridicată cum ar fi de 90°C, urmată de adăugarea unui electrolit cum ar fi o bromură alchilică împreună cu bromură de tetrabutilamoniu și agitare la temperatura camerei (Etapa 1, Lv este o grupare îndepărtabilă și R este o grupare alchil sau altă grupare selectată dintre R^{a2}). Îndepărtarea grupării SEM poate fi obținută prin tratamentul cu un acid cum ar fi HCl (Etapa 2).

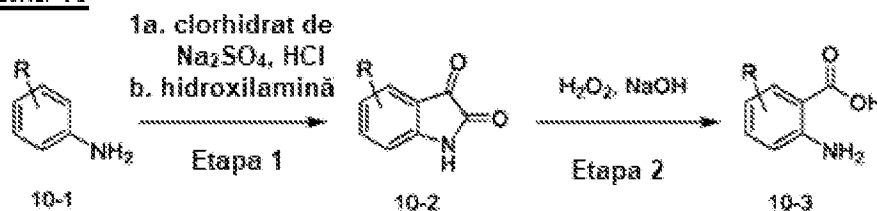
Schema 8



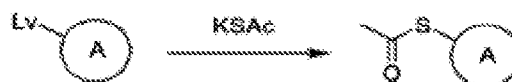
Schema 8 rezumă prepararea compușilor amidici (R este, de exemplu, alchil substituit opțional sau structuri inelare substituite opțional). Derivații nitro pot fi reduși la derivați amină prin tratament cu un agent reducător cum ar fi fierul în prezența clorurii de amoniu într-un amestec de apă cu un solvent protic cum ar fi etanolul la o temperatură ridicată cum ar fi de 80°C. Amina rezultată poate fi apoi convertită la o amidă prin tratament cu o clorură acilică (având gruparea R adecvată) în prezența unei baze amine cum ar fi trietilamina într-un solvent nepolar cum ar fi DCM la temperatura camerei.

Schema 9

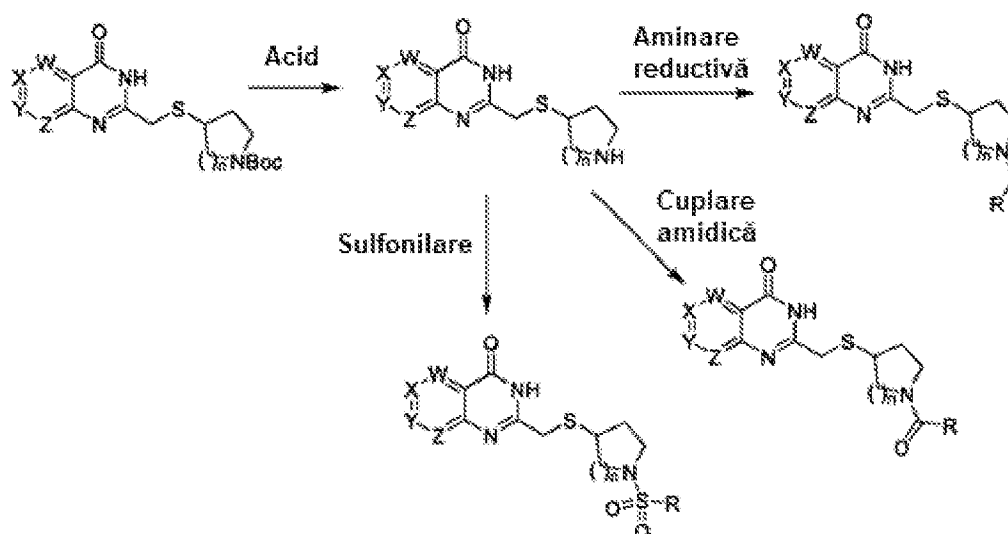
Schema 9 rezumă prepararea carboxamidei prin tratamentul derivaților de acid carboxilic cu o amină în prezența unui reactiv de cuplare amidic cum ar fi EDCI împreună cu HOBt în solvent polar cum ar fi DMF la temperatura camerei.

Schema 10

Substituenții R non-hidrogen pot fi introduși prin procedura în două etape din Schema 10. O 2-metilanilină (10-1) substituită adecvat poate fi tratată cu clorhidrat, sulfat de sodiu și HCl în apă, urmată de adăugarea de hidroxilamină și încălzirea la $70^\circ C$ pentru a da intermediarul metilindolin-2,3-dionă (10-2, Etapa 1). Conversia la acidul aminobenzoic (10-3) poate fi obținută prin tratament cu peroxid de hidrogen și NaOH în apă la $50^\circ C$ (Etapa 2). Acizii aminobenzoici rezultați pot fi apoi convertiți la clorometilchinazolinonă utilizând metodele descrise mai sus.

Schema 11

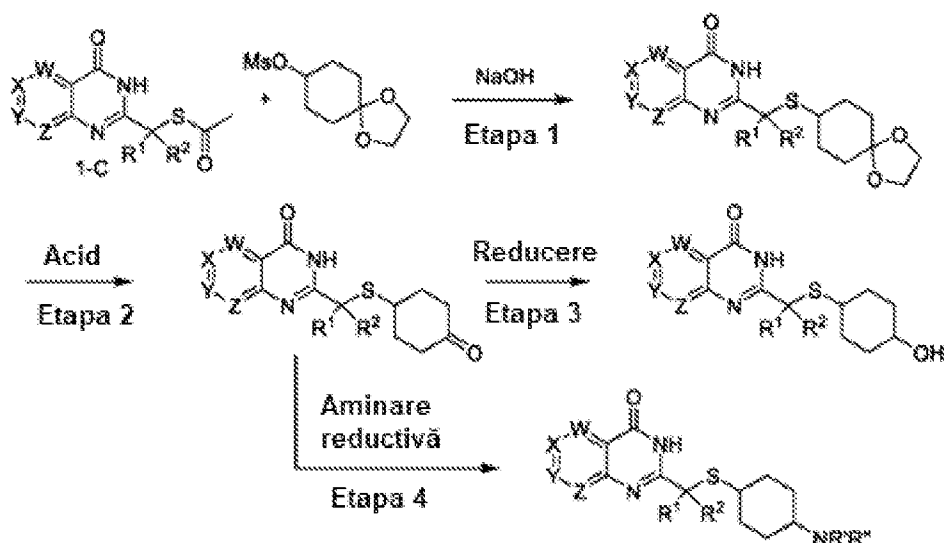
Schema 11 arată că intermediarii tioacetat din Schema 1, Etapa 4 pot fi preparați din electrofile adecvate cum ar fi bromide, iodide, metansulfonați, sau *para*-toluensulfonați prin tratamentul electrofilelor cu tioacetat de potasiu într-un solvent polar cum ar fi DMF la temperatura camerei. În cazurile în care Lv = metansulfonat sau *para*-toluensulfonat, gruparea sulfonat poate fi instalată din alcoolul corespunzător prin tratamentul alcoolului cu clorura de sulfonyl adecvată și o bază amină cum ar fi trietilamina în diclorometan la $0^\circ C$ cu încălzire la temperatura ambiantă.

Schema 12

Schema 12 arată că atunci când inelul A conține o amină ciclică protejată cu Boc el poate fi mai întâi deprotejat prin tratament cu acid pentru a dezvălui o amină liberă, care poate fi apoi funcționalizată

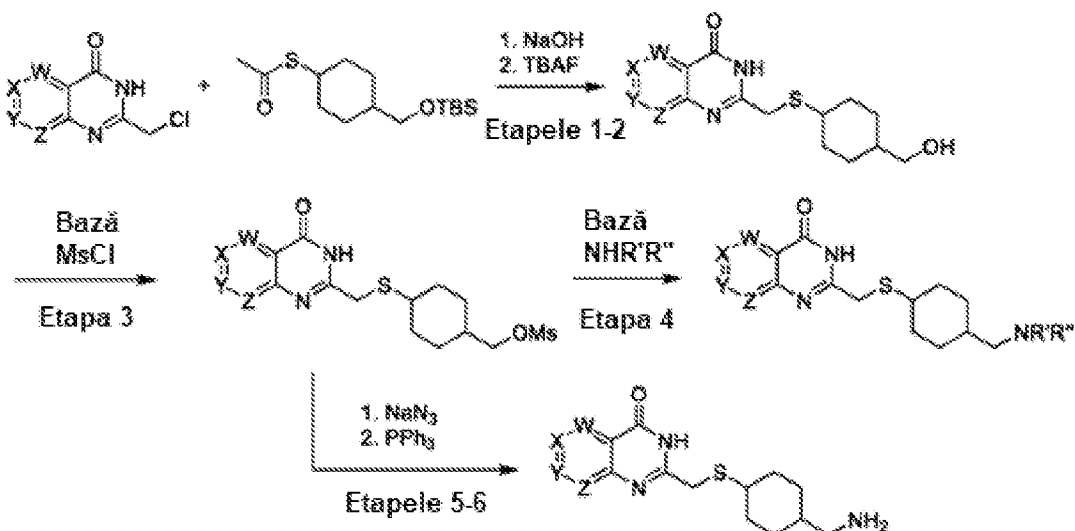
suplimentar. Este ilustrată o eșantionare reprezentativă a unei astfel de modificări, care include reacții de aminare reductivă, reacții de cuplare amidică, și reacții de sulfonilare.

Schema 13



- Schema 13 rezumă metodele pentru prepararea ciclohexiltioeterilor substituiți. Tioacetatul 1-C din Schema 1 poate fi cuplat cu 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il metansulfonat în prezența unei baze cum ar fi hidroxidul de sodiu (Etapa 1). Acetalul poate fi îndepărtat prin tratamentul cu un acid cum ar fi HCl într-un solvent polar cum ar fi THF la temperatura camerei (Etapa 2). Cetona rezultată poate fi apoi funcționalizată suplimentar prin reducere cu o sursă de hidrură cum ar fi borohidru de sodiu într-un solvent protic cum ar fi metanolul la temperatura camerei (Etapa 3). Alternativ, cetona poate fi convertită la o amină prin aminare reductivă, de exemplu prin tratament cu o amină în prezența unei surse de hidrură cum ar fi cianoborohidru de sodiu într-un solvent polar cum ar fi THF la temperatura camerei (Etapa 4).

Schema 14



- Schema 14 rezumă metodele pentru prepararea ciclohexiltioeterilor substituiți. O clorometilchinazolinonă (Schema 1) poate fi cuplată cu S-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)methyl)ciclohexil)etantioat în prezența hidroxidului de sodiu pentru a furniza tioeterul dorit (Etapa 1). Îndepărtarea grupării TBS cu o sursă de fluorură cum ar fi TBAF într-un solvent polar cum ar fi THF la o temperatură ridicată cum ar fi de 50°C furnizează alcoolul primar (Etapa 2). Alcoolul poate fi convertit la un metansulfonat prin tratarea cu clorură de metansulfonil în prezența unei baze amine cum ar fi trietilamina într-un solvent nepolar cum ar fi DCM la temperatura camerei (Etapa 3). Metansulfonatul poate fi apoi înlocuit cu amină secundară în prezența unei baze amine terțiare cum ar fi trietilamina într-un solvent polar cum ar fi THF la temperatură ridicată cum ar fi de 100°C (Etapa 4). Alternativ, mesilatul poate fi convertit la o amină primară, mai întâi prin tratamentul cu azidă de sodiu

într-un solvent polar cum ar fi DMF la 50°C, urmat de tratamentul cu trifenilfosfină într-un amestec THF/apă la temperatura camerei (Etapele 5 și 6).

Metode de utilizare

Compușii invenției pot inhiba activitatea PARP14. De exemplu, compușii invenției pot fi utilizați pentru a inhiba activitatea PARP14 într-o celulă sau la un individ sau pacient care are nevoie de inhibarea enzimei, prin administrarea unei cantități inhibitorie dintr-un compus al invenției la celulă, individ, sau pacient.

Compușii invenției pot inhiba suplimentar producția de IL-10 într-o celulă. De exemplu, compușii prezentei invenții pot fi utilizați în metode de inhibare sau de scădere a producției de IL-10 într-o celulă prin punerea în contact a celulei cu un inhibitor PARP14 al invenției.

Ca inhibitori PARP14, compușii invenției sunt utili în tratamentul diferitelor boli asociate cu expresia sau activitatea anormală a PARP14. De exemplu, compușii invenției sunt utili în tratamentul cancerului. În unele realizări, cancerele tratabile în conformitate cu prezenta invenție includ malignități hematopoietice cum ar fi leucemia și limfomul. Exemplele de limfoame includ limfomul Hodgkin sau non-Hodgkin, mielomul multiplu, limfomul cu celule B (de exemplu, limfomul difuz cu celule B mari (DLBCL)), limfomul limfocitar cronic (CLL), limfomul cu celule T, limfomul cu celule păroase, și limfomul Burkett. Exemplele de leucemii includ leucemia limfocitară acută (ALL), leucemia mielogenă acută (AML), leucemia limfocitară cronică (CLL), și leucemia mielogenă cronică (CML).

Alte cancer tratabile prin administrarea compușilor invenției includ cancerul hepatic (de exemplu, carcinomul hepatocelular), cancerul la vezică, cancerul osos, gliomul, cancerul la sân, cancerul de col uterin, cancerul la colon, cancerul endometrial, cancerul epitelial, cancerul la esofag, sarcomul Ewing, cancerul pancreatic, cancerul la vezica biliară, cancerul gastric, tumorile gastrointestinale, cancerul la cap și gât, cancerul intestinal, sarcomul Kaposi, cancerul al rinichi, cancerul laringeal, cancerul hepatic (de exemplu, carcinomul hepatocelular), cancerul pulmonar, cancerul la prostată, cancerul rectal, cancerul la piele, cancerul la stomac, cancerul testicular, cancerul la tiroidă, și cancerul uterin.

În unele realizări, cancerele tratabile prin administrarea compușilor invenției sunt mielomul multiplu, DLBCL, carcinomul hepatocelular, cancerul la vezică, cancerul la esofag, cancerul la cap și gât, cancerul la rinichi, cancerul la prostată, cancerul rectal, cancerul la stomac, cancerul la tiroidă, cancerul uterin, cancerul la sân, gliomul, limfomul folicular, cancerul pancreatic, cancerul pulmonar, cancerul la colon, sau melanomul.

Inhibitorii PARP14 ai invenției pot avea de asemenea utilitate terapeutică în tulburările înrudite cu PARP14, în zone de boală cum ar fi cardiologia, virologia, neurodegenerarea, inflamația, și durerea, în special unde bolile sunt caracterizate prin supraexprimarea sau activitatea crescută a PARP14.

În unele realizări, compușii invenției sunt utili în tratamentul unei boli inflamatorii. În unele realizări, bolile inflamatorii tratabile în conformitate cu prezenta invenție includ boli inflamatorii intestinale (de exemplu, boală Crohn sau colită ulcerativă), artrită inflamatorie, boală de demielinare inflamatorie, psoriazis, alergii și astm septicemic, boală alergică a căilor respiratorii (de exemplu, astm), și lupus.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „celulă” se înțelege că se referă la o celulă care este *in vitro*, *ex vivo* sau *in vivo*. În unele realizări, o celulă *ex vivo* poate fi parte a unei mostre de țesut excizată dintr-un organism cum ar fi un mamifer. În unele realizări, o celulă *in vitro* poate fi o celulă într-o cultură celulară. În unele realizări, o celulă *in vivo* este o celulă care trăiește într-un organism cum ar fi un mamifer.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „punere în contact” se referă la aducerea împreună a radicalilor indicați într-un sistem *in vitro* sau într-un sistem *in vivo*. De exemplu, „punerea în contact” a PARP14 sau „punerea în contact” a unei celule cu un compus al invenției include administrarea dintr-un compus din prezenta invenție la un individ sau pacient, cum ar fi un om, având PARP14, precum și, de exemplu, introducerea unui compus al invenției într-o mostră conținând o preparare celulară sau purificată care conține PARP14.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenii „individ” sau „pacient”, utilizați interschimbabil, se referă la mamifere, și în special la oameni.

Așa cum s-a utilizat în acest document, exprimarea „cantitate eficientă terapeutică” se referă la cantitatea de compus activ sau agent farmaceutic care declanșează răspunsul biologic sau medicinal într-un țesut, sistem, animal, individ sau om care este urmărit de un cercetător, veterinar, medic sau alt clinician.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „tratare” sau „tratament” se referă la 1) inhibarea bolii la un individ care experimentează sau afișează patologia sau simptomatologia bolii (adică, oprirea dezvoltării în continuare a patologiei și/sau simptomatologiei), sau 2) ameliorarea bolii la un

individ care experimentează sau afișează patologia sau simptomatologia bolii (adică, inversarea patologiei și/sau simptomatologiei).

Așa cum s-a utilizat în acest document termenul „prevenirea” sau „prevenire” se referă la prevenirea bolii la un individ care poate fi predispus la boală, dar încă nu experimentează sau afișează patologia sau simptomatologia bolii.

Terapie de combinație

Pot fi utilizați unul sau mai mulți agenți farmaceutici suplimentari sau metode de tratament cum ar fi, de exemplu, agenții chimioterapeutici sau alți agenți anti-cancer, amelioratori imuni, imunosupresive, imunoterapii, radiații, vaccinuri antitumorale și antivirale, terapie cu citokine (*de exemplu*, IL2, GM-CSF, *etc.*), și/sau kinază (tirozină sau serină/treonină), epigenetică sau inhibitori de transducție a semnalului, în combinație cu compușii prezentei invenții. Agenții pot fi combinați cu prezenții compuși într-o singură formă de dozare, sau agenții pot fi administrați simultan sau secvențial ca forme de dozare separate.

Agenții adecvați pentru utilizare în combinație cu compușii prezentei invenții pentru tratamentul cancerului includ agenți chimioterapeutici, terapii țintite împotriva cancerului, imunoterapii sau terapii cu radiații. Compuși acestei invenții pot fi eficienți în combinație cu agenți antihormonali pentru tratamentul cancerului la sân și a altor tumori. Exemple adecvate sunt agenți antiestrogen care includ dar nu se limitează la, tamoxifen și toremifenă, inhibitori de aromatază incluzând dar fără a se limita la letrozol, anastrozol, și exemestan, adrenocorticoesteroizi (de exemplu prednison), progestine (de exemplu acetat de megastrol), și antagoniști ai receptorului estrogen (de exemplu fulvestrant). Agenții antihormonali adecvați utilizați pentru tratamentul cancerului de prostată și a altor cancere pot fi de asemenea combinați cu compușii prezentei invenții. Aceștia includ antiandrogeni incluzând dar fără a se limita la flutamide, bicalutamide, și nilutamide, analogi ai hormonului de eliberare a hormonului de luteinizare (LHRH) incluzând leuprolid, goserelin, triptorelin, și histrelin, antagoniști LHRH (de exemplu degarelix), blocați ai receptorului androgen (de exemplu enzalutamidă) și agenți care inhibă producția de androgen (de exemplu abirateron).

Inhibitorii angiogenezei pot fi eficace în unele tumori în combinație cu inhibitorii FGFR. Aceștia includ anticorpi împotriva VEGF sau VEGFR sau inhibitori kinază ai VEGFR. Anticorpii sau alte proteine terapeutice împotriva VEGF includ bevacizumab și aflibercept. Inhibitorii de kinaze VEGFR și alți antiinhibitori ai angiogenezei includ dar nu sunt limitați la sunitinib, sorafenib, axitinib, cediranib, pazopanib, regorafenib, brivanib, și vandetanib.

Agenții chimioterapeutici adecvați sau alți agenți anticancer includ, de exemplu, agenți alchilanti (incluzând, fără limitare, iperite de azot, derivați de etilenimină, alchil sulfonați, nitrosouree și triazene) cum ar fi muștarul de uracil, clormetina, ciclofosfamida (CitoxanTM), ifosfamida, melfalanul, clorambucilul, pipobromanul, trietilen-melamina, trietilentiofosforamina, busulfanul, carmustina, lomustina, streptozocinul, dacarbazina, și temozolomida.

Alți agenți anticancer includ anticorpi terapeutici la molecule costimulatoare cum ar fi CTLA-4, 4-1BB, PD-1, și PD-L1, sau anticorpi la citokine (IL-10, TGF-β, *etc.*). Exemple de anticorpi pentru imunoterapie împotriva cancerului includ alemtuzumab, ipilimumab, nivolumab, ofatumumab și rituximab.

Metodele pentru administrarea sigură și eficientă a celor mai mulți dintre acești agenți chimioterapeutici sunt cunoscute celor calificați în domeniu. În plus, administrarea lor este descrisă în literatura standard. De exemplu, administrarea multor agenți chimioterapeutici este descrisă în „Physicians' Desk Reference” (PDR, de exemplu, ediția 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ).

Formulări farmaceutice și forme de dozare

Când sunt utilizați ca agenți farmaceutici, compușii invenției pot fi administrați sub formă de compoziții farmaceutice. O compoziție farmaceutică se referă la o combinație dintr-un compus al invenției, sau din sarea sa acceptabilă farmaceutic, și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic. Aceste compoziții pot fi preparate într-o manieră bine cunoscută în domeniul farmaceutic, și pot fi administrate pe o varietate de căi, depinzând dacă este dorit tratamentul local sau sistemic și de zona ce urmează a fi tratată. Administrarea poate fi orală, topică (incluzând oftalmică și la membranele mucoase incluzând livrarea intranasală, vaginală și rectală), pulmonară (de exemplu, prin inhalare sau insuflare de pulberi sau aerosoli, inclusiv prin nebulizator, intratraheală, intranasală, epidermală și transdermală), oculară, sau parenterală.

Această invenție include de asemenea compoziții farmaceutice care conțin, ca ingredient activ, unul sau mai mulți compuși ai invenției de mai sus în combinație cu unul sau mai mulți purtători acceptabili farmaceutici. În producerea compozițiilor invenției, ingredientul activ este de obicei amestecat cu un excipient, diluat cu un excipient sau inclus într-un astfel de purtător sub formă de, de exemplu, o

capsulă, pliculeț, hârtie, sau alt recipient. Când excipientul servește ca diluant, el poate fi un material solid, semisolid, sau lichid, care acționează ca vehicul, purtător sau mediu pentru ingredientul activ. Astfel, compozițiile pot fi sub formă de tablete, pilule, pulberi, pastile, pliculețe, cașete, elixire, suspensii, emulsii, soluții, siropuri, aerosoli (ca un solid sau într-un mediu lichid), unguente conținând, de exemplu, până la 10% din masa compusului activ, capsule de gelatină moi și tari, supozitoare, soluții sterile injectabile, și pulberi ambalate steril.

Compozițiile pot fi formulate într-o formă de dozare unitară. Termenul „formă de dozare unitară” se referă la o unitate discretă fizic adecvată ca dozaj unitar pentru subiecții umani și alte mamifere, fiecare unitate conținând o cantitate predeterminată de material activ calculată pentru a produce efectul terapeutic dorit, în asociere cu un excipient farmaceutic adecvat.

Compusul activ poate fi eficient pe un interval de dozare larg și este în general administrat într-o cantitate eficientă farmaceutic. Se va înțelege totuși că, cantitatea compusului de fapt administrată va fi uzual determinată de către un medic, în conformitate cu circumstanțele relevante, care includ afecțiunea care trebuie tratată, calea de administrare aleasă, compusul actual administrat, vârsta, greutatea, și răspunsul pacientului individual, severitatea simptomelor pacientului, și altele asemenea.

Pentru prepararea compozițiilor solide cum ar fi tabletele, ingredientul activ principal este amestecat cu un excipient farmaceutic pentru a forma o compoziție preformată solidă care conține un amestec omogen dintr-un compus din prezenta invenție. Când se face referire la aceste compoziții preformulate ca omogene, ingredientul activ este de obicei dispersat uniform prin compoziție astfel încât compoziția să poată fi cu ușurință subdivizată în forme de dozare unitare eficient egale, cum ar fi tabletele, pilulele și capsulele. Această preformulare solidă este apoi subdivizată în forme de dozare unitare de tipul descris mai sus conținând de la, de exemplu, 0,1 până la aproximativ 500 mg din ingredientul activ din prezenta invenție.

Tabletele sau pilulele din prezenta invenție pot fi acoperite sau altfel compuse pentru a furniza o formă de dozare care oferă avantajul acțiunii prelungite. De exemplu, tableta sau pilula pot cuprinde o componentă de dozaj interior și una de dozaj exterior, cea din urmă fiind în forma unei anvelope peste prima. Cele două componente pot fi separate cu un strat enteric care servește să reziste la dezintegrarea din stomac și să permită componentei interioare să treacă intactă în duoden sau să fie întârziată în eliberare. Pot fi utilizate o varietate de materiale pentru un astfel de strat enteric sau acoperiri, astfel de materiale incluzând un număr de acizi polimerici și amestecuri de acizi polimerici cu astfel de materiale ca șelac, alcool cetic, și acetat de celuloză.

Formele lichide în care compușii și compozițiile prezentei invenții pot fi încorporate pentru administrare orală sau prin injecție includ soluții apoase, siropuri aromate adecvate, suspensii apoase sau uleioase, și emulsii aromate cu uleiuri comestibile cum ar fi ulei din semințe de bumbac, ulei de susan, ulei din nucă de cocos, sau ulei de arahide, precum și elixire și vehicule farmaceutice similare.

Compozițiile pentru inhalare sau insuflare includ soluții și suspensii în solvenți acceptabili farmaceutic, apoși sau organici, sau amestecuri ale acestora, și pulberi. Compozițiile lichide sau solide pot conține excipienți acceptabili farmaceutic adecvați cum s-a descris mai sus. În unele realizări, compozițiile sunt administrate pe cale orală sau respiratorie nazală pentru efect local sau sistemic. Compozițiile pot fi nebulizate prin utilizarea de gaz inert. Soluțiile nebulizate pot fi respirate direct din dispozitivul de nebulizare sau dispozitivul de nebulizare poate fi atașat la o cagulă de mască facială, sau la o mașină de respirat cu presiune pozitivă intermitentă. Compozițiile sub formă de soluție, suspensie, sau pulbere pot fi administrate oral sau nazal din dispozitive care livrează formularea într-o manieră adecvată.

Cantitatea de compus sau compoziție administrată unui pacient va varia depinzând de ce este administrat, scopul administrării, cum ar fi profilaxie sau terapie, starea pacientului, maniera administrării, și altele asemenea. În aplicațiile terapeutice, compozițiile pot fi administrate unui pacient care deja suferă de o boală, într-o cantitate suficientă pentru a vindeca sau cel puțin a opri parțial simptomele bolii și complicațiile sale. Dozele eficiente vor depinde de afecțiunea bolii care este tratată precum și de raționamentul medicului curant depinzând de factori cum ar fi severitatea bolii, vârsta, greutatea și afecțiunea generală a pacientului, și altele asemenea.

Compozițiile administrate unui pacient pot fi sub forma compozițiilor farmaceutice descrise mai sus. Aceste compoziții pot fi sterilizate prin tehnicile de sterilizare convenționale, sau poate fi filtrate steril. Soluțiile apoase pot fi ambalate pentru utilizare așa cum sunt, sau liofilizate, prepararea liofilizatorilor fiind combinată cu un purtător apos steril înainte de administrare.

Dozajul terapeutic al compușilor din prezenta invenție poate varia în conformitate cu, de exemplu, utilizarea particulară pentru care este făcut tratamentul, maniera administrării compusului, sănătatea și afecțiunea pacientului, și raționamentul medicului curant. Proporția sau concentrația dintr-un compus al invenției într-o compoziție farmaceutică poate varia depinzând de un număr de factori

incluzând doza, caracteristicile chimice (de exemplu, hidrofobicitatea), și calea de administrare. De exemplu, compușii invenției pot fi furnizați într-o soluție apoasă de tampon fiziologic conținând aproximativ 0,1 până la aproximativ 10% m/v de compus pentru administrare parenterală. Unele intervale tipice de dozare sunt de la aproximativ 1 μg/kg până la aproximativ 1 g/kg din greutatea corporală pe zi. În unele realizări, intervalul de dozare este de la aproximativ 0,01 mg/kg până la aproximativ 100 mg/kg din greutatea corporală pe zi. Dozajul este probabil să depindă de astfel de variabile ca tipul și măsura progresului bolii sau tulburării, starea generală de sănătate a pacientului particular, eficacitatea biologică relativă a compusului selectat, formularea unui excipient, și calea sa de administrare. Dozele eficiente pot fi extrapolate din curbele de răspuns la doză derivate din sistemele de testare *in vitro* sau pe modele la animale.

Compușii invenției pot fi de asemenea formulați în combinație cu unul sau mai multe ingrediente active suplimentare care pot include orice agent farmaceutic cum ar fi agenții antivirali, agenții anticancer, vaccinurile, anticorpii, amelioratorii imuni, imunosupresorii, agenții antiinflamatori și altele asemenea.

EXAMPLE

Echipament: Spectrele ^1H RMN au fost înregistrate la 400 MHz utilizând un spectrometru Bruker AVANCE 400 MHz. Interpretarea RMN a fost efectuată utilizând software-ul MestReC sau MestReNova pentru a asigura deplasarea și multiplicitatea chimică. În cazurile în care s-au observat două maxime adiacente de înălțime egală sau inegală, aceste două maxime pot fi etichetate fie ca un multiplet sau fie ca un dublet. În cazul unui dublet, poate fi asignată o constantă de cuplare utilizând acest software. În orice exemplu dat, unul sau mai mulți protoni pot să nu fie observați din cauza obscurității datorate maximelor de apă și/sau solvent. Echipamentul LCMS și condițiile sunt după cum urmează:

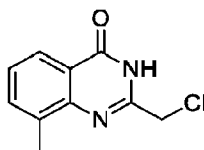
LC: seria Agilent Technologies 1290, pompă binară, detector matriceal cu diode. Coloană Agilent Poroshell 120 EC- C18, 2,7 μm, 4,6×50 mm. Fază mobilă: A: 0,05% acid formic în apă (v/v), B: 0,05% acid formic în ACN (v/v). Debit: 1 mL/min la 25°C. Detector: 214 nm, 254 nm. Timp oprire gradient, 10 min. Tabelul în timp:

T (min)	A(%)	B(%)
0,0	90	10
0,5	90	10
8,0	10	90
10,0	0	100

MS: G6120A, LC/MS cvadrupol, sursă de ioni: ES-API, TIC: 70~1000 m/z, fragmentor: 60, flux de gaz de uscare: 10 L/min, presiune nebulizator: 35 psi, temperatură gaz uscare: 350°C, Vcap: 3000V.

Preparare mostră: mostrele au fost dizolvate în ACN sau metanol la 1-10 mg/mL, apoi filtrate printr-o membrană cu filtru de 0,22 μm. Volum de injecție: 1~10 μL.

Definiții: AcCl (clorură de acetyl); ACN (acetonitril); Ac₂O (anhidridă acetică); AcOH (acid acetic); AcSH (acid tioacetic); atm (atmosferă); BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil); BOP ((benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfoniu hexafluorofosfat); BnBr (bromură de benzil); Boc (terț-butoxicarbonil); Boc₂O (di-terț-butil dicarbonat); CDCl₃ (cloroform deuterat); CD₃OD (metanol deuterat); conc. (concentrat); CO (monoxid de carbon); dba (dibenzilidenacetone); DCM (diclorometan); DIPEA (N,N-diizopropilietilamină); DMAP (4-dimetilaminopiridină); DME (1,2-dimetoxietan); DMF (N,N-dimetilformamidă); DMSO (dimetilsulfoxid); DMSO-*d*₆ (dimetilsulfoxid deuterat); EDCI (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă); echiv. (echivalent); ES-API (ionizare prin presiune atmosferică cu electropulverizare); Et₃N (triethylamină); Et₂O (dietil eter); EtOAc (acetat de etil); EtOH (etanol); g (gram); h (oră); HATU (3-oxid hexafluorofosfat de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin); HOBt (hidroxibenzotriazol); ^1H RMN (rezonanță magnetică nucleară protonică); Hz (hertz); KSAC (tioacetat de potasiu); L (litru); LCMS (cromatografie de lichide-spectrometrie de masă); LiHMDS (bis(trimetilsilil)amidă de litiu); M (molar); MeOH (metanol); mg (miligram); MHz (megahertz); min (minut); mL (mililitri); mmol (milimoli); MsCl (clorură de metansulfonil); n-BuLi (n-butillitiu); NMP (N-metil-2-pirolidonă); PhOH (fenol); prep-HPLC (cromatografie de lichide preparativă de înaltă performanță); prep-TLC (cromatografie preparativă în strat subțire); ppm (părți per milion); psi (livre per inci pătrat); p-TSA (acid p-toluensulfonic); pyBOP ((hexafluorofosfat de benzotriazol-1-iloxi)triopiridinofosfoniu); RT (temperatura camerei); SEM (2-(trimetilsilil)etoximetil); SEMCI (clorură de 2-(trimetilsilil)etoximetil); TBAF (fluorură de tetra-n-butilamoniu); *t*-BuXPhos (2-di-terț-butilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil); TFA (acid trifluoroacetic); THF (tetrahidrofuran); TLC (cromatografie în strat subțire); v/v (volum/volum).

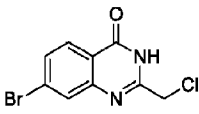
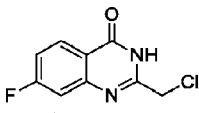
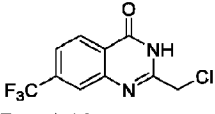
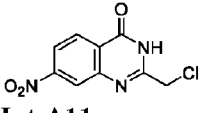
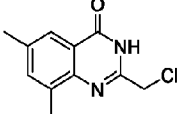
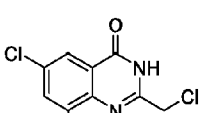
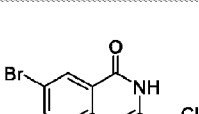
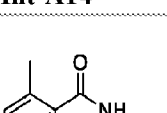
Sinteză de intermediari**Int-A1: 2-(Clorometil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă**

- 5 S-a adăugat cloroacetonitril (75 g, 0,99 mol, 3 echiv.) în picătură la o soluție prepreparată de sodiu (1,52 g, 6,6 mmol, 0,2 echiv.) în metanol (200 mL) timp de 10 minute la RT sub o atmosferă de azot. După agitare timp de 1 oră, s-a adăugat o soluție de 2-amino-acid 3-metilbenzoic (50 g, 0,33 mmol, 1,0 echiv.) în metanol (700 mL) și amestecul a fost agitat la RT timp de alte 2 ore. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și spălat cu apă apoi MeOH și uscat sub vid pentru a da compusul din titlu (46,9 g, 68%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 209,0.

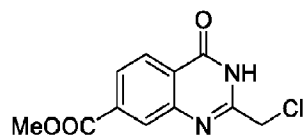
Următorii intermediari din Tabelul 1 au fost preparați în mod similar din materia primă de aminoacizi adecvați în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A1.

Tabelul 1

Intermediar	Nume	Aminoacid	LCMS: $[M+H]^+$
 Int-A2	2-(Clorometil)-7-metilchinazolin-4(3H)-onă	Acid 2-amino-4-metilbenzoic	209,0
 Int-A3	2-(Clorometil)-6-metilchinazolin-4(3H)-onă	Acid 2-amino-5-metilbenzoic	209,0
 Int-A4	2-(Clorometil)-8-metoxichinazolin-4(3H)-onă	Acid 2-amino-3-metoxibenzoic	225,0
 Int-A5	2-(Clorometil)-7-metoxichinazolin-4(3H)-onă	Acid 2-amino-4-metoxibenzoic	225,0
 Int-A6	2-(Clorometil)-6-metoxichinazolin-4(3H)-onă	acid 2-amino-5-metoxibenzoic	225,0
 Int-A7	8-Cloro-2-(clorometil) chinazolin-4(3H)-onă	Acid 2-amino-3-clorobenzoic	229,0

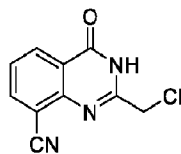
Intermediar	Nume	Aminoacid	LCMS: [M+H] ⁺
 Int-A8	7-Bromo-2-(clorometil) chinazolin-4(3H)-onă	Acid 2-amino-4-bromobenzoic	272,9
 Int-A9	2-(Clorometil)-7- fluorochinazolin-4(3H)-onă	Acid 2-amino-4-fluorobenzoic	213,0
 Int-A10	2-(Clorometil)-7- (trifluorometil)chinazolin-4(3H)- onă	Acid 2-amino-4- (trifluorometil)benzoic	263,0
 Int-A11	2-(Clorometil)-7-nitrochinazolin- 4(3H)-onă	Acid 2-amino-4-nitrobenzoic	240,0
 Int-A12	2-(Clorometil)-6,8- dimetilchinazolin-4(3H)-onă	Acid 2-amino-3,5- dimetilbenzoic	223,1
 Int-A13	6-Cloro-2-(clorometil)-8- metilchinazolin-4(3H)-onă	Acid 2-amino-5-cloro-3- metilbenzoic	243,0
 Int-A14	6-Bromo-2-(clorometil)-8- metilchinazolin-4(3H)-onă	Acid 2-amino-5-bromo-3- metilbenzoic	287,0
 Int-A15	2-(Clorometil)-5-metilchinazolin- 4(3H)-onă	Acid 2-amino-6-metilbenzoic	209,0

Int-A16: Metil 2-(clorometil)-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-7-carboxilat



Cloroacetonitrilul (9 g, 120 mmol, 5 echiv.) și 2-aminotereftalatul de dimetil (5 g, 23,9 mmol, 1,0 echiv.) au fost dizolvate într-o soluție 4,5 M HCl/dioxan (80 mL) și amestecul a fost încălzit la 50°C timp de 3 ore sub o atmosferă de N₂. Amestecul a fost răcit la RT și precipitatul a fost colectat prin filtrare, spălat cu dioxan (10 mL) și uscat sub vid pentru a da compusul din titlu (6 g, 98%) ca solid alb. LCMS: [M+H]⁺253,0

Int-A17: 2-(Clorometil)-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-8-carbonitril



Etapa 1: 2-Amino-3-bromobenzoat de etil

La o suspensie de acid 2-amino-3-bromobenzoic (1,1 g, 5,1 mmol, 1,0 echiv.) și Cs₂CO₃ (3,3 g, 10,2 mmol, 2 echiv.) în DMF (10 mL) la 0°C s-a adăugat EtI (0,95 g, 6,1 mmol, 1,2 echiv.) în picătură. Amestecul a fost apoi lăsat să se încălzească la RT și a fost agitat timp de 16 ore. Amestecul a fost turnat în apă (20 mL) și extras cu EtOAc (20 mL × 3). Straturile organice au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 50:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (820 mg, 68%) ca solid alb. LCMS: [M+H]⁺244,1.

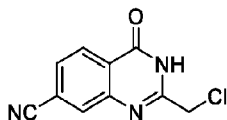
Etapa 2: 2-Amino-3-cianobenzoat de etil

La o soluție de 2-amino-3-bromobenzoat de etil (340 mg, 1,4 mmol, 1,0 echiv.) în NMP (4 mL) s-a adăugat CuCN (251 mg, 2,8 mmol, 2,0 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 180°C timp de 4 ore. După răcire la RT, s-a adăugat apă (20 mL) și amestecul a fost extras cu EtOAc (20 mL × 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 10:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (170 mg, 64%) ca solid alb. LCMS: [M+H]⁺ 191,3.

Etapa 3: 2-(Clorometil)-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-8-carbonitril

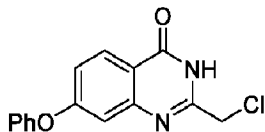
Compusul din titlu a fost preparat din 2-amino-3-cianobenzoat de etil și cloroacetonitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16. LCMS: [M+H]⁺220,2.

Int-A18: 2-(Clorometil)-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-7-carbonitril



Compusul din titlu a fost preparat din acid 2-amino-4-bromobenzoic în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A17. LCMS: [M+H]⁺220,1.

Int-A19: 2-(Clorometil)-7-fenoxichinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 2-Nitro-4-fenoxibenzoat de metil

La o soluție de 4-fluoro-2-nitrobenzoat de metil (1,0 g, 5 mmol, 1,0 echiv.) și PhOH (0,79 g, 7,5 mmol, 1,5 echiv.) în DMSO (10 mL) s-a adăugat K₂CO₃ (1,38 g, 10 mmol, 2 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 90°C timp de 2 ore. După răcire la RT, s-a adăugat apă (50 mL) și amestecul a fost extras cu EtOAc (60 mL × 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 25: 1, v/v) pentru a da compusul din titlu (1,2 g, 88%) ca solid alb, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

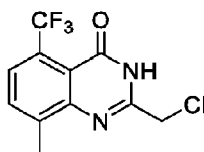
Etapa 2: 2-Amino-4-fenoxibenzoat de metil

La o soluție de 2-nitro-4-fenoxibenzoat de metil (1,2 g, 4,4 mmol) în EtOAc (20 mL) s-a adăugat Pd(OH)₂/C (1,2 g, umiditate 5%) și amestecul a fost agitat la RT sub o atmosferă de H₂ (1 atm) peste noapte. Amestecul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (1,15 g, 100%), care a fost utilizat pentru etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS: [M+H]⁺244,1.

Etapa 3: 2-(Clorometil)-7-fenoxichinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 2-amino-4-fenoxibenzoat de metil și cloroacetonitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 287,1.

Int-A20: 2-(Clorometil)-8-metil-5-(trifluorometil)chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 7-Metil-4-(trifluorometil)indoline-2,3-dionă

La o soluție de clorhidrat (4,4 g, 26,4 mmol, 1,1 echiv.) și Na₂SO₄ (13,6 g) în apă (20 mL) s-a adăugat o soluție de 2-metil-5-(trifluorometil)anilină (4,2 g, 24 mmol, 1,0 echiv.) în HCl conc. (2,5 mL) în picătură, urmată de o soluție de clorhidrat de hidroxilamină (5,46 g) în apă (20 mL). Amestecul a fost apoi încălzit la 70°C timp de 6 ore, apoi a fost lăsat să se răcească la RT și filtrat. Turta de filtru a fost spălată cu apă (20 mL × 3) și uscată pentru a da compusul din titlu (2 g, 36%). LCMS: $[M+H]^+$ 247,3.

Etapa 2: Acid 2-amino-3-metil-6-(trifluorometil)benzoic

La o soluție de 7-metil-4-(trifluorometil)indoline-2,3-dionă (500 mg, 2,2 mmol, 1,0 echiv.) în 2 M NaOH (2,5 mL, 2,3 echiv.) s-a adăugat H₂O₂ (30%, 0,6 mL) și amestecul a fost încălzit la 50°C peste noapte. Amestecul a fost răcit la RT, diluat cu apă (5 mL) și ajustat la pH 6-7 cu 1 M HCl. Solidul rezultat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă (10 mL × 2) și uscat pentru a da compusul din titlu (450 mg, 86 %) ca solid maro. LCMS: $[M+H]^+$ 220,1.

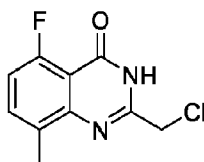
Etapa 3: 2-Amino-3-metil-6-(trifluorometil)benzoat de metil

La o suspensie de acid 2-amino-3-metil-6-(trifluorometil)benzoic (1,0 g, 4,4 mmol, 1,0 echiv.) și K₂CO₃ (1,2 g, 8,8 mmol, 2 echiv.) în DMF (20 mL) la 0°C s-a adăugat MeI (0,9 g, 6,1 mmol, 1,5 echiv.) în picătură și amestecul a fost lăsat să se încălzească la RT și a fost agitat timp de 16 ore. Amestecul a fost turnat în apă (20 mL) și extras cu EtOAc (30 mL × 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 50:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (740 mg, 69%) ca ulei maro. LCMS: $[M+H]^+$ 234,2.

Etapa 4: 2-(Clorometil)-8-metil-5-(trifluorometil)chinazolin-4(3H)-onă

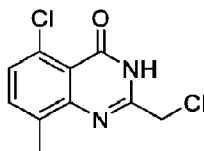
Compusul din titlu a fost preparat din 2-amino-3-metil-6-(trifluorometil)benzoat de metil și cloroacetonitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 277,1.

Int-A21: 2-(Clorometil)-5-fluoro-8-metilchinazolin-4(3H)-onă



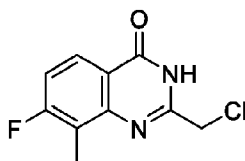
Compusul din titlu a fost preparat din 4-fluoro-7-metilindoline-2,3-dionă în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A20 etapele 2, 3, 4. LCMS: $[M+H]^+$ 227,1.

Int-A22: 5-Cloro-2-(clorometil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă



Compusul din titlu a fost preparat din 5-cloro-2-metilindoline-2,3-dionă în conformitate cu metodele descrise pentru Int-A20. LCMS: $[M+H]^+$ 243,0.

Int-A23: 2-(Clorometil)-7-fluoro-8-metilchinazolin-4(3H)-onă



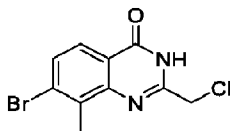
Etapa 1: 2-Amino-4-fluoro-3-metilbenzoat de metil

Compusul din titlu a fost preparat din acid 2-amino-4-fluoro-3-metilbenzoic în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A20, etapa 3. LCMS: $[M+H]^+$ 184,1.

Etapa 2: 2-(Clorometil)-7-fluoro-8-metilchinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 2-amino-4-fluoro-3-metilbenzoat de metil și cloroacetonitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 227,1.

Int-A24: 7-Bromo-2-(clorometil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă



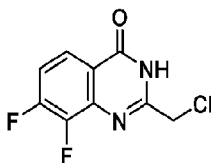
Etapa 1: 2-Amino-4-bromo-3-metilbenzoat de metil

Compusul din titlu a fost preparat din acid 2-amino-4-bromo-3-metilbenzoic în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A20, etapa 3. LCMS: $[M+H]^+$ 229,9.

Etapa 2: 2-(Clorometil)-7-bromo-8-metilchinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 2-amino-4-bromo-3-metilbenzoat de metil și cloroacetonitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 286,9.

Int-A25: 2-(Clorometil)-7,8-difluorochinazolin-4(3H)-onă



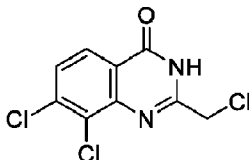
Etapa 1: 2-Amino-3,4-difluorobenzoat de metil

Compusul din titlu a fost preparat din acid 2-amino-3,4-difluorobenzoic în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A20, etapa 3. LCMS: $[M+H]^+$ 188,1.

Etapa 2: 2-(Clorometil)-7,8-difluorochinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 2-amino-3,4-difluorobenzoat de metil și cloroacetonitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 231,0.

Int-A26: 7,8-Dicloro-2-(clorometil)chinazolin-4(3H)-onă



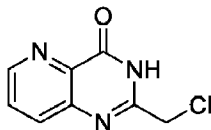
Etapa 1: 2-Amino-3,4-diclorobenzoat de metil

Compusul din titlu a fost preparat din acid 2-amino-3,4-diclorobenzoic în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A20, etapa 3. LCMS: $[M+H]^+$ 220,0.

Etapa 2: 7,8-Dicloro-2-(clorometil)chinazolin-4(3H)-onă

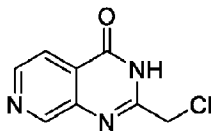
Compusul din titlu a fost preparat din 2-amino-3,4-diclorobenzoat de metil și cloroacetonitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 263,0.

Int-A27: 2-(Clorometil)pirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-onă



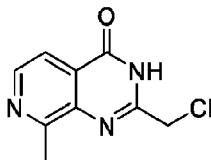
Compusul din titlu a fost preparat din 3-aminopicolinat de metil și cloroacetonitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16 dar la 120°C într-un cuptor cu microunde timp de 1 oră. LCMS: $[M+H]^+$ 196,0.

Int-A28: 2-(Clorometil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-onă



Compusul din titlu a fost preparat din 3-aminoizonicotinat de metil și cloroacetonitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16 dar la 120°C într-un cuptor cu microunde timp de 1 oră. LCMS: $[M+H]^+$ 196,0.

Int-A29: 2-(Clorometil)-8-metilpirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-onă



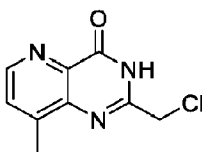
Etapa 1: 3-Amino-2-metilizonicotinat de metil

La o soluție de 3-amino-2-cloroizonicotinat de metil (2,0 g, 10,7 mmol, 1,0 echiv.) și 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (4,0 g, 32,2 mmol, 3,0 echiv.) în 1,4-dioxan (40 mL) sub o atmosferă de N₂ s-a adăugat Pd(dppf)Cl₂ (1,6 g, 2,1 mmol, 0,2 echiv.) și K₂CO₃ (3,0 g, 21,4 mmol, 2,0 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 100°C timp de 1 oră într-un cuptor cu microunde. Amestecul a fost răcit la RT, diluat cu apă (50 mL) și extras cu EtOAc (50 mL × 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (40 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 5:1 până la 3:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (1,9 g, 100%) ca solid galben. LCMS: $[M+H]^+$ 167,1.

Etapa 2: 2-(Clorometil)-8-metilpirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 3-amino-2-metilizonicotinat de metil și cloroacetonitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16 dar încălzit la 120°C într-o eprubetă etanșată timp de 3 zile. LCMS: $[M+H]^+$ 210,1.

Int-A30: 2-(Clorometil)-8-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-onă



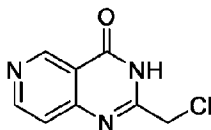
Etapa 1: 3-Amino-4-metilpicolinat de metil

La o soluție de 2-bromo-4-metilpiridin-3-amină (1,0 g, 5,3 mmol) în metanol (20 mL) s-a adăugat PdCl₂(dppf) (390 mg, umiditate 5%) și amestecul a fost încălzit la 70°C sub o atmosferă de CO (30 atm) peste noapte. Amestecul a fost răcit la RT, filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 3:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (370 mg, 41%) ca solid galben deschis. LCMS: $[M+H]^+$ 167,1.

Etapa 2: 2-(Clorometil)-8-metilpirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-onă

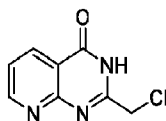
Compusul din titlu a fost preparat din 3-amino-4-metilpicolinat de metil și cloroacetonitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16 dar încălzit la 100°C într-o eprubetă etanșată timp de 2 zile. LCMS: $[M+H]^+$ 210,0.

Int-A31: 2-(Clorometil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-onă



La un amestec de 4-aminopiridin-3-carboxamidă (50 mg, 0,36 mmol), DMAP (2 mg, 0,02 mmol) și DIPEA (141 mg, 1,1 mmol) s-a adăugat clorură de 2-cloroacetil (82 mg, 0,7 mmol, 2 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 100°C într-un cuptor cu microunde timp de 10 min. Amestecul a fost diluat cu apă (5 mL) și solidul a fost colectat prin filtrare pentru a da compusul din titlu (66 mg, 93 %) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 196,0.

Int-A32: 2-(Clorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-onă



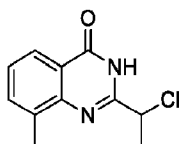
Etapa 1: 2-[(2-Cloroacetil)amino]piridin-3-carboxamidă.

La o soluție de 2-aminopiridin-3-carboxamidă (400 mg, 2,9 mmol) și piridină (0,7 mL, 8,8 mmol) în DCM (20 mL) la 0°C s-a adăugat clorură de 2-cloroacetil (362 mg, 3,2 mmol, 1,1 echiv.) în picătură. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1 oră apoi a fost lăsat să se încălzească la RT și a fost agitat peste noapte. Amestecul a fost turnat în apă (20 mL) și extras cu DCM (20 mL × 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 2:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (180 mg, 29 %) ca solid negru. LCMS: [M+H]⁺ 214,1.

Etapa 2: 2-(Clorometil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-onă.

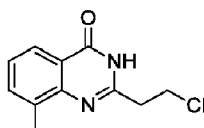
La o soluție de 2-[(2-cloroacetil)amino]piridin-3-carboxamidă (100 mg, 0,5 mmol) în toluen (10 mL) s-a adăugat *p*-TSA (161 mg, 0,9 mmol) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 4 ore. Amestecul a fost apoi concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin coloană cu fază inversă (Biotage, coloană C18, ACN 30-80% în apă) pentru a da compusul din titlu (25 mg, 27%) ca solid gri. LCMS: [M+H]⁺ 196,0.

Int-A33: 2-(1-Cloroetil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă



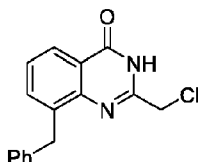
Compusul din titlu a fost preparat din acid 2-amino-3-metilbenzoic și 2-cloropropannitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A1. LCMS: [M+H]⁺223,1.

Int-A34: 2-(2-Cloroetil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă



Compusul din titlu a fost preparat din 2-amino-3-metilbenzoat de metil și 3-cloropropannitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16. LCMS: [M+H]⁺223,1.

Int-A35: 8-Benzil-2-(clorometil)chinazolin-4(3H)-onă



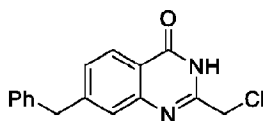
Etapa 1: 2-amino-3-benzilbenzoat de etil

La o soluție de 2-amino-3-bromobenzoat de etil (488 mg, 2 mmol, 1,0 echiv.) în THF/apă (24 mL, 5:1) sub o atmosferă de N₂ s-a adăugat benziltri fluoroborat de potasiu (400 mg, 2,0 mmol, 1,0 echiv.), PdCl₂(dppf) (80 mg, 0,1 mmol, 0,05 echiv.) și Cs₂CO₃ (2,0 g, 6,1 mmol, 3,0 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 80°C timp de 3 zile. Amestecul a fost răcit la RT, diluat cu apă (20 mL) și extras cu EtOAc (40 mL × 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (40 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 10:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (190 mg, 28%) ca ulei maro. LCMS: [M+H]⁺256,1.

Etapa 2: 8-Benzil-2-(clorometil)chinazolin-4(3H)-onă

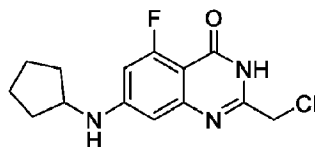
Compusul din titlu a fost preparat din 2-amino-4-bromobenzoat de etil și cloroacetnitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16. LCMS: [M+H]⁺285,2.

Int-A36: 7-Benzil-2-(clorometil)chinazolin-4(3H)-onă



Compusul din titlu a fost preparat din 2-amino-4-bromobenzoat de etil în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A35. LCMS: [M+H]⁺285,1.

Int-A37: 2-(Clorometil)-7-(ciclopentilamino)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă

**Etapa 1: 2-Amino-4,6-difluorobenzoat de metil**

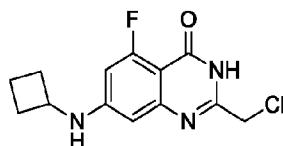
Compusul din titlu a fost preparat din 4,6-difluorindoline-2,3-dionă în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A20, etapele 2 și 3. LCMS: $[M+H]^+$ 188,0.

5 Etapa 2: 2-Amino-4-(ciclopentilamino)-6-fluorobenzoat de metil

La o soluție de 2-amino-4,6-difluorobenzoat de metil (3 g, 16,0 mmol, 1,0 echiv.) în DMSO (5 mL) s-a adăugat ciclopentanamină (2,73 g, 32,0 mmol, 2,0 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 80°C peste noapte. Amestecul a fost răcit la RT, diluat cu apă (5 mL) și extras cu DCM (40 mL $\times$ 2). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:DCM, 40:1, v/v la eter de petrol:EtOAc, 30:1 până la 20:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (863 mg, 21%) ca solid roșu. LCMS: $[M+H]^+$ 253,1.

10 Etapa 3: 2-(Clorometil)-7-(ciclopentilamino)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă

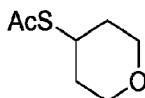
Compusul din titlu a fost preparat din 2-amino-4-(ciclopentilamino)-6-fluorobenzoat de metil și cloroacetonitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 296,1.

15 Int-A38: 2-(Clorometil)-7-(ciclobutilamino)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă**20 Etapa 1: 2-Amino-4-(ciclobutilamino)-6-fluorobenzoat de metil**

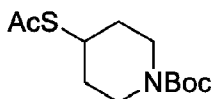
Compusul din titlu a fost preparat din 2-amino-4,6-difluorobenzoat de metil și ciclobutanamină în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A37, etapa 2. LCMS: $[M+H]^+$ 239,1.

25 Etapa 2: 2-(Clorometil)-7-(ciclobutilamino)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 2-amino-4-(ciclobutilamino)-6-fluorobenzoat de metil și cloroacetonitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 282,1.

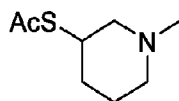
Int-B1: S-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etantioat

La o soluție de 4-bromotetrahidro-2H-piran (50,0 g, 303 mmol, 1,0 echiv.) în DMF (300 mL) sub o atmosferă de N_2 s-a adăugat KSAc (41,5 g, 364 mmol, 1,2 echiv.) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă (700 mL) și extras cu EtOAc (200 mL $\times$ 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (41,5 g, 68%) ca ulei maro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,91 - 3,87 (m, 2H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,57-3,51 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,92 - 1,88 (m, 2H), 1,71 - 1,62 (m, 2H).

Int-B2: 4-(acetiltilio)piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil

Compusul din titlu a fost preparat din 4-bromopiperidin-1-carboxilat de *terț*-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-B1.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,87 - 3,84 (m, 2H), 3,64 - 3,57 (m, 1H), 3,08 - 3,02 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,92 - 1,87 (m, 2H), 1,58 - 1,45 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

40 Int-B3: S-(1-metilpiperidin-3-il)etantioat**45 Etapa 1: Metansulfonat de 1-metilpiperidin-3-il**

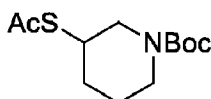
La o soluție de 1-metilpiperidin-3-ol (2,0 g, 17,4 mmol, 1,0 echiv.) și trietilamină (3,5 g, 34,8 mmol, 2,0 echiv.) în DCM (20 mL) la 0°C s-a adăugat clorură de metansulfonil (2,4 g, 21 mmol, 1,2

echiv.) în picătură și amestecul a fost lăsat să se încălzească la RT și a fost agitat timp de 3 ore. Amestecul a fost diluat cu DCM (120 mL) și spălat cu 0,5 M HCl (40 mL) și apă (40 mL). Stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 și concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (3,3 g, 99%) ca ulei galben deschis, care a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 194,1.

Etapa 2: S-(1-metilpiperidin-3-il)etantioat

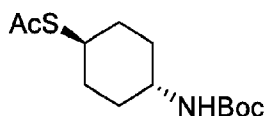
La o soluție de metansulfonat de 1-metilpiperidin-3-il (1,6 g, 8,1 mmol, 1,0 echiv.) în DMF (50 mL) sub o atmosferă de N_2 s-a adăugat KSac (1,1 g, 9,7 mmol, 1,2 echiv.) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă (20 mL) și extras cu EtOAc (40 mL $\times$ 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 10:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (1 g, 71%) ca ulei maro. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 174,1.

Int-B4: 3-(acetiltio)piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil



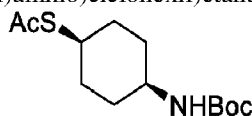
Compusul din titlu a fost preparat din 3-hidroxipiperidin-1-carboxilat de *tert*-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-B3. LCMS: $[\text{M}+\text{H}-56]^+$ 203,1.

Int-B5-trans: S-(trans-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)etantioat



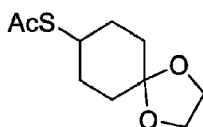
și

Int-B5-cis: S-(cis-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)etantioat



Compusul din titlu a fost preparat din (4-hidoxiciclohexil)carbamate de cis/trans-*tert*-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-B3. Purificarea prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 1:0 până la 10:1, v/v) a dat cei doi izomeri separați. Int-B5-trans: LCMS: $[\text{M}+\text{H}-100]^+$ 174,1; Int-B5-cis: LCMS: $[\text{M}+\text{H}-100]^+$ 174,1.

Int-B6: Etantioat de S-1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-8-il



Compusul din titlu a fost preparat din 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-B3.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,93 (s, 4H), 3,56-3,51 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,00 - 1,96 (m, 2H), 1,77 - 1,65 (m, 6H).

Int-B7: Etantioat de S-((trans)-3-(benziloxi)ciclobutil)



Etapa 1: cis-3-(Benziloxi)ciclobutanol

Compusul din titlu a fost preparat din 3-(benziloxi)ciclobutanonă (5,0 g, 28,4 mmol, 1,0 echiv.) în conformitate cu procedura descrisă în Bioorg. Med. Chem. 2013, 21, 643 (5,2 g, 100%) ca ulei incolor, care a fost utilizat pentru etapa următoare fără purificare suplimentară.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 - 7,28 (m, 5H), 4,42 (s, 2H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 2,75 - 2,69 (m, 2H), 1,98 - 1,90 (m, 2H).

Etapa 2: Metansulfonat de (cis)-3-(benziloxi)ciclobutil

Compusul din titlu a fost preparat din cis-3-(benziloxi)ciclobutanol în conformitate cu procedura descrisă pentru Int-B3 etapa 1.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37 - 7,28 (m, 5H), 4,69 - 4,61 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,77-3,70 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,86-2,81 (m, 2H), 2,37 - 2,30 (m, 2H).

Etapa 3: Etantioat de S-(trans-3-(benziloxi)ciclobutil)

Compusul din titlu a fost preparat din metansulfonat de (cis)-3-(benziloxi)ciclobutil în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-B3 etapa 2.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37 - 7,27 (m, 5H), 4,40 (s, 2H), 4,29-4,23 (m, 1H), 4,01-3,95 (m, 1H), 2,64 - 2,57 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,28 - 2,23 (m, 2H).

Int-B8: Etantioat de S-oxetan-3-il



Compusul din titlu a fost preparat din 4-metilbenzensulfonat de oxetan-3-il disponibil comercial în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-B3 etapa 2.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,05 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,69 - 4,62 (m, 1H), 4,58 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H).

Int-B9: Etantioat de S-(trans-3-((terț-butoxicarbonil)amino)ciclobutil)



Etapa 1: (cis-3-hidroxiciclobutil)carbamat de terț-butil

La o soluție de clorhidrat de cis-3-aminociclobutanol (900 mg, 7,3 mmol, 1,0 echiv.) în etanol (5 mL) și Et_3N (5 mL) la 0°C s-a adăugat Boc_2O (800 mg, 3,7 mmol, 0,5 echiv.) și amestecul a fost lăsat să se încălzească la RT și a fost agitat timp de 3 ore. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă, diluat cu apă (50 mL) și extras cu EtOAc (40 mL $\times$ 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (50 mL), uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (1,2 g, 88%) ca solid galben, care a fost utilizat pentru etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 188,2.

Etapa 2: Metansulfonat de (cis)-3-((terț-butoxicarbonil)amino)ciclobutil

Compusul din titlu a fost preparat din (cis-3-hidroxiciclobutil)carbamat de terț-butil în conformitate cu procedura descrisă pentru Int-B3 etapa 1.

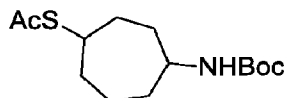
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,70 - 4,63 (m, 1H), 3,65 - 3,58 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,69 - 2,63 (m, 2H), 2,16 - 2,09 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Etapa 3: Etantioat de S-(trans-3-((terț-butoxicarbonil)amino)ciclobutil)

Compusul din titlu a fost preparat din metansulfonat de cis-3-((terț-butoxicarbonil)amino)ciclobutil în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-B3 etapa 2.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,11 - 4,04 (m, 1H), 3,84 - 3,79 (m, 1H), 2,46 - 2,39 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,18 - 2,12 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Int-B10: Etantioat de S-(4-((terț-butoxicarbonil)amino)cicloheptil)



Etapa 1: (4-oxocicloheptil)carbamat de terț-butil

Compusul din titlu a fost preparat din (4-oxociclohexil)carbamat de terț-butil în conformitate cu procedura descrisă în Liu, H.; și colab, Chem. Eur. J. 2012, 18, 11889: la o soluție de $n\text{-BuLi}$ (2 M în hexan, 9,76 mL, 24,4 mmol, 1,3 echiv.) în Et_2O (50 mL) la -78°C sub o atmosferă de N_2 s-a adăugat TMSCH_2N_2 (12 mL, 24,4 mmol, 1,3 echiv.) în picătură și amestecul a fost lăsat să se agite la -78°C timp de 30 min. S-a adăugat apoi o soluție de (4-oxociclohexil)carbamat de terț-butil (4,0 g, 18,8 mmol, 1,0 echiv.) în Et_2O (50 mL) în picătură și soluția a fost agitată la -78°C timp de încă 30 min suplimentare. Reacția a fost stinsă cu MeOH (1,6 mL) și lăsată să se încălzească la RT, diluată cu apă (50 mL) și extrasă cu Et_2O (50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (50 mL), uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 8:1 până la 6:1, v/v) pentru a da compusul din titlu ca amestec 2:1 de izomeri (1,8 g, 42%) ca solid alb.

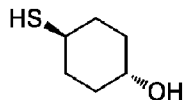
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,59-2,46 (m, 1H), 2,33 - 2,12 (m, 4H), 2,01 - 1,68 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,25 - 1,06 (m, 2H).

Etapa 2: Etantioat de S-(4-((terț-butoxicarbonil)amino)cicloheptil)

Compusul din titlu a fost preparat din (4-oxocicloheptil)carbammat de *terț*-butil în conformitate cu metodele descrise pentru Int-B7 și a fost obținut ca amestec 2:1 de izomeri.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,69 - 3,52 (m, 2H), 2,32 (s, 1H), 2,04 (s, 2H), 2,12 - 1,85 (m, 4H), 1,85 - 1,54 (m, 6H), 1,43 (s, 9H).

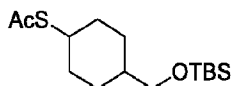
5 **Int-B11: trans-4-Mercaptociclohexanol**



La o soluție 7-oxabicyclo[2,2,1]heptan (1 g, 10,2 mmol, 1,0 echiv.) în etanol (10 mL) s-a adăugat *p*-TSA (2,91g, 15,3mmol) și tiouree (1,2 g, 15,8 mmol, 1,5 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 21 ore. După răcire la RT, s-au adăugat NaOH (1,3 g) și apă (3 mL) și soluția a fost încălzită la reflux timp de încă 2 ore suplimentare. Amestecul a fost răcit la RT, s-au adăugat NaOH (1,3 g) și apă (3 mL) și soluția a fost încălzită la reflux timp de alte 2 ore suplimentare, apoi a fost lăsat să se răcească la RT și a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu apă (15 mL) și ajustat la pH 3-4 cu 1 M HCl și extras cu EtOAc (50 mL $\times$ 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (50 mL), uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 10:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (500 mg, 37%) ca ulei galben.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,18 (br s, 1H), 4,51 (br s, 1H), 3,41 - 3,36 (m, 1H), 2,73 - 2,64 (m, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 2H), 1,72 - 1,81 (m, 2H), 1,36 - 1,26 (m, 2H), 1,23 - 1,17 (m, 2H).

20 **Int-B12: Etantioat de S-(4-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexil)**



Etapa 1: Metansulfonat de 4-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexil

Compusul din titlu a fost preparat din 4-hidroxiciclohexancarboxilat de etil (54,3 g, 300 mmol) în conformitate cu procedura descrisă în US2005/0054658 rezultând un amestec 1:1 de izomeri cis/trans (91,0 g, 94%) ca solid alb.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,04 - 4,94 (m, 1H), 4,64 - 4,52 (m, 1H), 3,44 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,40 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,21 - 2,15 (m, 2H), 2,10 - 2,06 (m, 2H), 1,90 - 1,83 (m, 2H), 1,69 - 1,50 (m, 6H), 1,40 - 1,33 (m, 4H), 1,12 - 1,01 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,04 (s, 6H), 0,03 (s, 6H).

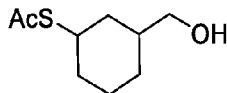
Etapa 2: Etantioat de S-(4-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexil)

Compusul din titlu a fost preparat din metansulfonat de 4-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexil în conformitate cu procedura descrisă pentru Int-B3 etapa 2.

Raportul izomerilor cis/trans = 1:2.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,49 - 3,45 (m, 1H), 3,42 - 3,38 (m, 2H), 2,30 (s, 2H), 2,29 (s, 1H), 2,12 - 1,11 (m, 9H), 0,89 (s, 6H), 0,88 (s, 3H), 0,04 (s, 4H), 0,03 (s, 2H).

Int-B13: Etantioat de S-(3-(Hidroximetil)ciclohexil)



Etapa 1: 3-((Metilsulfonil)oxi)ciclohexancarboxilat de etil

Compusul din titlu a fost preparat din 3-hidroxiciclohexancarboxilat de etil în conformitate cu procedura descrisă pentru Int-B3 etapa 1.

Raportul izomerilor cis/trans = 2:3.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,05 (m, 0,4H), 4,66 - 4,59 (m, 0,6H), 4,14 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,39 - 2,37 (m, 1H), 2,16 - 2,14 (m, 1H), 1,94 - 1,87 (m, 2H), 1,73 - 1,32 (m, 5H), 1,25 (t, J = 6,4 Hz, 3H).

Etapa 2: Metansulfonat de 3-(hidroximetil)ciclohexil

La o soluție de 3-((metilsulfonil)oxi)ciclohexancarboxilat de etil (7,2 g, 28,8 mmol, 1,0 echiv.) în DME (20 mL) la 0°C s-a adăugat o soluție de LiBH_4 în THF (14,4 mL, 2 M, 28,8 mmol, 1,0 echiv.) și amestecul a fost lăsat să se încălzească la RT și a fost agitat peste noapte. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă, diluat cu apă (80 mL) și extras cu EtOAc (100 mL $\times$ 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (50 mL), uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă pentru a da

compusul din titlu (4,7 g, 78%) ca ulei incolor, care a fost utilizat pentru etapa următoare fără purificare suplimentară.

Raportul izomerilor cis/trans = 3:7.

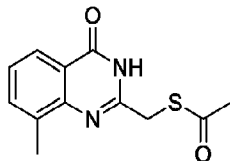
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,05 (m, 0,3H), 4,64 - 4,59 (m, 0,7H), 3,52 - 3,44 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,23 - 1,85 (m, 4H), 1,78 - 1,21 (m, 5H).

Etapa 3: Etantioat de S-(3-(hidroximetil)ciclohexil)

Compusul din titlu a fost preparat din metansulfonat de 3-(hidroximetil)ciclohexil în conformitate cu procedura descrisă pentru Int-B3 etapa 2.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,98 - 3,95 (m, 1H), 3,53 - 3,45 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,86 - 1,46 (m, 9H).

Intermediar C1: Etantioat de ((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)

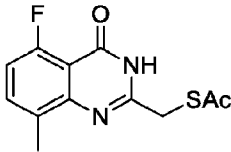
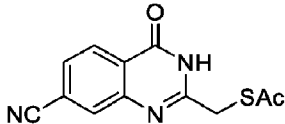
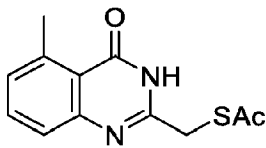


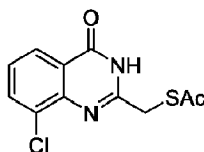
La o soluție de Int A1 (5,0 g, 24 mmol, 1 echiv.) în DMF (50 mL) la RT sub o atmosferă de N₂ s-a adăugat AcSH (3,7 g, 48 mmol, 2 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 80°C timp de 16 ore. După răcire la RT, amestecul a fost diluat cu eter de petrol și precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și uscat pentru a da produsul din titlu (6 g, 100%) ca solid galben, care a fost utilizat în etapele ulterioare fără purificare suplimentară. LCMS: [M+H]⁺ 249,1.

Următorii intermediari din Tabelul 2 au fost preparați mod similar din precursorul intermediarului adecvat A și AcSH în conformitate cu metoda descrisă pentru intermediarul C1.

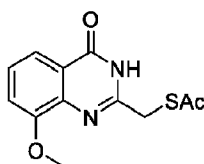
Tabelul 2

Intermediar	Nume	Precursor int. A	LCMS: [M+H] ⁺
 Int-C2	Etantioat de S-((6-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)	A3	249,1
 Int-C3	Etantioat de S-((6-metoxi-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)	A6	265,1
 Int-C4	S-((8-benzil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil) etantioat	A35	325,1
 Int-C5	Etantioat de S-(1-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)etil)	A3 3	263,1
	S-((5-fluoro-8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil) etantioat	A21	267,1

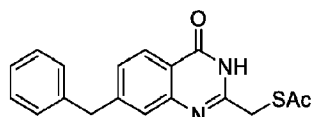
Intermediar	Nume	Precursor int. A	LCMS: [M+H] ⁺
 Int-C6			
 Int-C7	S-((7-ciano-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil) etantioat	A18	260,0
 Int-C8	S-((5-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil) etantioat	A15	249,1

Int-C9: Etantioat de S-((8-Cloro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)

5 La o soluție de Int-A7 (530 mg, 2,3 mmol, 1 echiv.) în THF (15 mL) și EtOH (5 mL) la RT sub o atmosferă de N₂ s-a adăugat AcSH (266 mg, 3,5 mmol, 1,5 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 70°C timp de 3 ore. După răcire la RT, amestecul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 15:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (300 mg, 48%) ca solid alb. LCMS: [M+H]⁺269,0.

Int-C10: Etantioat de S-((8-metoxi-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)

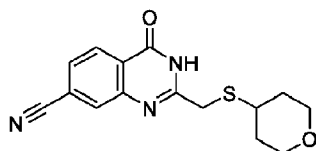
Compusul din titlu a fost preparat din Int-A4 în conformitate cu procedura descrisă pentru Int-C9. LCMS: [M+H]⁺265,1.

Int-C11: Etantioat de S-((7-benzil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)

20 La o suspensie de Int A36 (27 mg, 0,1 mmol, 1 echiv.) și NaHCO₃ (10 mg, 0,11 mmol, 1,1 echiv.) în DMF (3 mL) la RT sub o atmosferă de N₂ s-a adăugat AcSH (8 mg, 0,12 mmol, 1,2 echiv.) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă (4 mL) și precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și uscat pentru a da produsul din titlu (20 mg, 70%) ca solid alb. LCMS: [M+H]⁺325,1.

Exemple de compusi

Exemplul 1: 4-Oxo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidrochinazolin-7- carbonitril



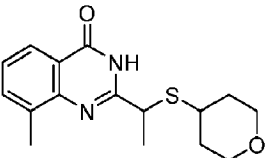
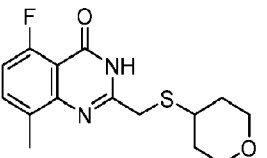
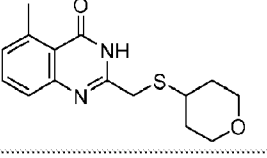
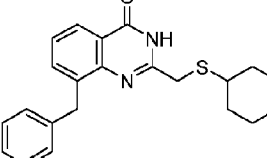
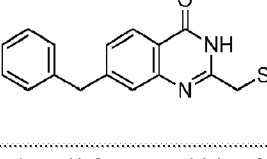
La o soluție de Int-C7 (60 mg, 0,23 mmol, 1 echiv.) și 4-bromotetrahidro-2H-piran (38 mg, 0,23 mmol, 1,0 e1) în DMF (2 mL) la RT sub o atmosferă de N₂ s-a adăugat 1 M NaOH (0,5 mL) și amestecul a fost încălzit la 90°C timp de 16 ore. Amestecul a fost turnat în apă (5 mL), extras cu EtOAc (10 mLx 3) și straturile organice combinate au fost spălate cu apă (10 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 15:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (15 mg, 22%) ca ulei incolor. LCMS: [M+H]⁺302,1.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,32 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,78 (dd, J= 8,0, 1,6 Hz, 1H), 3,91 (dt, J= 11,6, 3,6 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,43 (td, J= 11,6, 2,3 Hz, 2H), 3,09 - 3,01 (m, 1H), 2,02 - 1,90 (m, 2H), 1,63 - 1,53 (m, 2H).

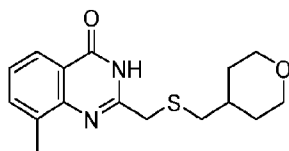
Următoarele exemple din Tabelul 3 au fost preparate în mod similar din intermediarul C adecvat și 4-bromotetrahidro-2H-piran în conformitate cu metoda descrisă de Exemplul 1.

Tabelul 3

Exemplu	Nume și structură	Int.
Exemplul 2		C1
Exemplul 3		C2
Exemplul 4		C3
Exemplul 5		C9
Exemplul 6		C10

Exemplu	Nume și structură	Int.
Exemplul de referință 7		C5
Exemplul 8		C6
Exemplul 9		C8
Exemplul 10		C4
Exemplul 11		C11

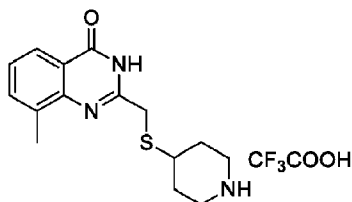
Exemplul de referință 12: 8-Metil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)metil)tio)metil) chinazolin- 4(3H)-onă



Compusul din titlu a fost preparat din Int-C1 și 4-(bromometil)tetrahidro-2H-piran în conformitate cu metoda descrisă în Exemplul 1. LCMS: $[M+H]^+$ 305,1.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,2 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,00 - 3,90 (m, 2H), 3,74 (d, $J = 2,8$ Hz, 2H), 3,33 (td, $J = 11,6, 2,0$ Hz, 2H), 2,60 (d, $J = 2,8$ Hz, 3H), 2,48 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,78-1,69 (m, 3H), 1,35-1,24 (m, 2H).

Exemplul 13: Trifluororacetat de 8-metil-2-((piperidin-4-yl)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-carboxilat de terț-butil

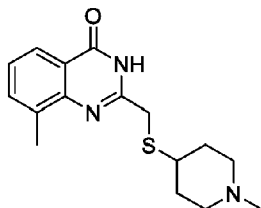
La o soluție de Int-C1 (6,6 g, 26,6 mmol, 1,0 echiv.) și 4-bromopiperidin-1-carboxilat de terț-butil (7,0 g, 26,6 mmol, 1,0 echiv.) în DMF (130 mL) la RT sub o atmosferă de N₂ s-a adăugat 1 M NaOH (50 mL) și amestecul a fost încălzit la 80°C timp de 16 ore. Amestecul a fost turnat în apă (50 mL), extras cu EtOAc (100 mL × 3) și straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 4:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (7,2 g, 70%) ca solid galben deschis. LCMS: [M+H]⁺390,2.

Etapa 2: Trifluoroacetat de 8-metil-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-carboxilatul de terț-butil (30 mg, 0,08 mmol, 1,0 echiv.) a fost dizolvat în TFA (5 mL) și amestecul a fost agitat la RT timp de 5 ore. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da produsul din titlu (20 mg, 45%) ca solid galben. LCMS: [M+H]⁺290,2.

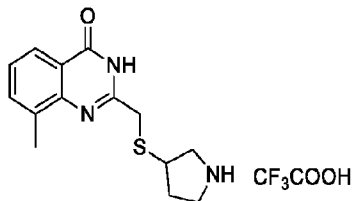
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,60 (m, 1H), 7,39 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,42-3,36 (m, 2H), 3,26 - 3,12 (m, 1H), 3,09 - 2,97 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,32-2,28 (m, 2H), 1,83 - 1,74 (m, 2H).

Exemplul 14: 8-Metil-2-(((1-metilpiperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă



La o soluție din Exemplul 13 (160 mg, 0,37 mmol, 1,0 echiv.) și formaldehidă (30% în apă, 0,34 mL, 3,7 mmol, 10,0 echiv.) în MeOH (10 mL) s-a adăugat AcOH (67 mg, 1,1 mmol, 3,0 echiv.) și NaCNBH₃ (93 mg, 1,5 mmol, 4,0 echiv.) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă (30 mL), extras cu DCM (30 mL × 3) și straturile organice combinate au fost spălate cu apă (20 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM:MeOH, 10:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (50 mg, 30%) ca solid galben deschis. LCMS: [M+H]⁺304,2; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,94 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,30 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,28-3,25 (m, 2H), 3,02 (br s, 1H), 2,79 (t, J= 11,8 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 2H), 1,80 - 1,72 (m, 2H).

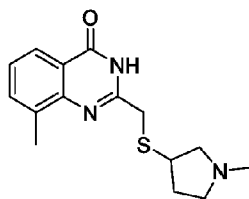
Exemplul 15: Trifluoroacetat de 8-metil-2-((pirolidin-3-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă



Compusul din titlu a fost preparat din Int-C1 și 3-bromopirolidin-1-carboxilat de terț-butil în conformitate cu metoda descrisă de Exemplul 13. LCMS: [M+H]⁺276,1;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,4 (s, 1H), 9,00 (s, 2H), 7,94 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,38 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,65 (dt, J= 12,8, 6,8 Hz, 1H), 3,59 - 3,49 (m, 1H), 3,31 - 3,15 (m, 2H), 3,14 - 3,04 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,36 - 2,35 (m, 1H), 1,90 - 1,78 (m, 1H).

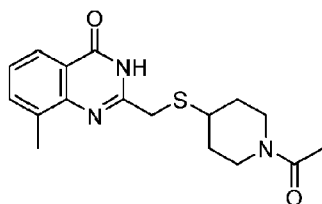
Exemplul 16: 8-Metil-2-(((1-metilpirolidin-3-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă



Compusul din titlu a fost preparat din Exemplul 15 în conformitate cu metoda descrisă de exemplu 14. LCMS: $[M+H]^+290,1$.

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,3 (br s, 1H), 7,92 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,48 - 3,38 (m, 1H), 2,87 - 2,77 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,43 (dd, $J = 13,2, 6,4$ Hz, 2H), 2,28 (dd, $J = 9,6, 5,6$ Hz, 1H), 2,22 - 2,11 (m, 4H), 1,56 (td, $J = 13,2, 6,4$ Hz, 1H).

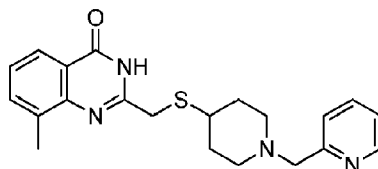
Exemplul 17: 2-(((1-Acetilpiperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă



La o soluție din Exemplul 13 (20 mg, 0,07 mmol, 1,0 echiv.) și Et_3N (14 mg, 0,14 mmol, 2,0 echiv.) în DCM (10 mL) la $0^\circ C$ s-a adăugat Ac_2O (8 mg, 0,11 mmol, 1,5 echiv.) în picătură și amestecul a fost lăsat să se încălzească la RT și a fost agitat peste noapte. Amestecul a fost diluat cu DCM (30 mL) și spălat cu apă (30 mL). Stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM:MeOH, 20:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (10 mg, 43%) ca solid galben deschis. LCMS: $[M+H]^+332,1$.

1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,28 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,23 - 3,06 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,87 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H), 2,12 - 2,04 (m, 5H), 1,62 - 1,41 (m, 2H).

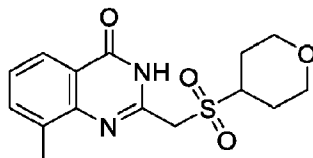
Exemplul 18: 8-Metil-2-(((1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă



Compusul din titlu a fost preparat din compusul din Exemplul 13 și picolinaldehidă în conformitate cu metoda descrisă de exemplu 14. LCMS: $[M+H]^+381,2$.

1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,69 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,91 (td, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,51 - 7,38 (m, 3H), 4,47 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,62 - 3,53 (m, 2H), 3,21 (t, $J = 11,6$ Hz, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,43 - 2,31 (m, 2H), 2,08 - 1,91 (m, 2H).

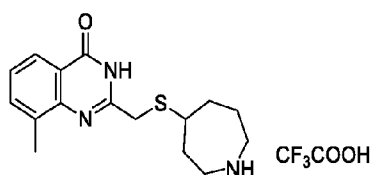
Exemplul de referință 19: 8-Metil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonil)metil) chinazolin-4(3H)-onă



La o soluție din Exemplul 2 (50 mg, 0,17 mmol, 1,0 echiv.) în AcOH (2 mL) la $0^\circ C$ s-a adăugat H_2O_2 (30% soluție în apă, 195 mg, 1,7 mmol, 10,0 echiv.) în picătură și amestecul a fost lăsat să se încălzească la RT și a fost agitat peste noapte. Amestecul a fost diluat cu MeOH (2 mL) și purificat prin cromatografie pe coloană (DCM:MeOH, 20:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (6 mg, 11%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+323,1$.

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,5 (br s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,02 (dd, $J = 11,2, 4,0$ Hz, 2H), 3,95 - 3,86 (m, 1H), 3,37 (t, $J = 10,4$ Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,13 - 2,05 (m, 2H), 1,76 - 1,65 (m, 2H).

Exemplul 20: Trifluoroacetat de 2-((azepan-4-iltio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă

**Etapa 1: 4-((metilsulfonil)oxi)azepan-1-carboxilat de terț-butil**

Compusul din titlu a fost preparat din 4-hidroxi-azepan-1-carboxilat de terț-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-B3, etapa 1. LCMS: $[M+H]^+ 238,1$.

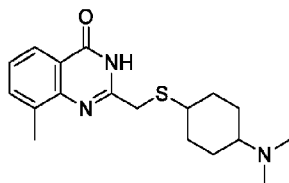
Etapa 2: 4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)azepan-1-carboxilat de terț-butil

La o soluție de Int-C1 (615 mg, 2,5 mmol, 1 echiv.) și 4-((metilsulfonil)oxi)azepan-1-carboxilat de terț-butil (800 mg, 2,7 mmol, 1,1 echiv.) în DMF (20 mL) la RT sub o atmosferă de N_2 s-a adăugat 1 M NaOH (5 mL) și amestecul a fost încălzit la 80°C timp de 6 ore. Amestecul a fost turnat în apă (5 mL), extras cu EtOAc (10 mL $\times$ 3) și straturile organice combinate au fost spălate cu apă (10 mL), uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 5:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (140 mg, 14%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+ 404,2$.

Etapa 3: Trifluoroacetat de 2-((azepan-4-iltio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă

4-(((8-Metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)azepan-1-carboxilat de terț-butil (140 mg, 0,34 mmol, 1,0 echiv.) a fost dizolvat într-o soluție 3 M HCl/dioxan (3 mL) și amestecul a fost agitat la RT timp de 3 ore. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă, diluat cu apă (10 mL) și pH-ul ajustat până la 9-10 cu o soluție apoasă saturată de Na_2CO_3 , apoi a fost extras cu EtOAc (10 mL $\times$ 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (10 mL), uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie C18 cu fază inversă (Biotage, ACN 30%-70% în apă, TFA 0,1%) pentru a da compusul din titlu (50 mg, 35%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+ 304,1$;

1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,41 - 3,34 (m, 1H), 3,24 - 3,11 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 2H), 1,87 - 1,70 (m, 2H).

Exemplul 21: 2-(((4-(Dimetilamino)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă**Etapa 1: Metansulfonat de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il**

Compusul din titlu a fost preparat din 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-B3, etapa 1. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,85 - 4,80 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,01 - 1,96 (m, 4H), 1,87 - 1,78 (m, 2H), 1,66 - 1,60 (m, 2H).

Etapa 2: 2-(((1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-8-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il metansulfonat și Int-C1 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 20, etapa 2. LCMS: $[M+H]^+ 347,1$.

Etapa 3: 8-Metil-2-(((4-oxociclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

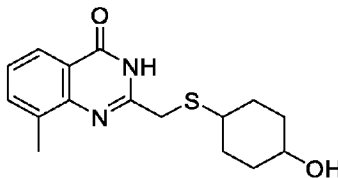
La o soluție de 2-(((1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă (500 mg, 1,4 mmol, 1,0 echiv.) în THF (20 mL) s-a adăugat 1 M HCl (20 mL) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă (20 mL), extras cu DCM (20 mL $\times$ 3) și straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (510 mg, 100%) ca solid galben, care a fost utilizat în etapa ulterioară fără purificare suplimentară. LCMS: $[M+H]^+ 303,1$.

Etapa 4: 2-(((4-(Dimetilamino)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă

La o soluție de 8-metil-2-(((4-oxociclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă (68 mg, 0,22 mmol, 1,0 echiv.) în THF (3 mL) s-a adăugat Me_2NH (2 M soluție în THF, 2,2 mL, 20,0 echiv.) și $NaBH(OAc)_3$ (950 mg, 4,5 mmol, 20,0 echiv.) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. Amestecul a fost diluat cu o soluție apoasă saturată de $NaHCO_3$ (20 mL), extras cu EtOAc (30 mL $\times$ 3) și straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (DCM:MeOH, 10:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (40 mg, 55%) ca solid galben deschis. LCMS: $[M+H]^+ 332,2$;

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 14,0$ Hz, 2H), 3,36 (s, 1H), 3,08 - 2,98 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,59 (d, $J = 9,5$ Hz, 3H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 2,11 - 2,05 (m, 2H), 1,90 - 1,84 (m, 3H), 1,53 - 1,37 (m, 2H).

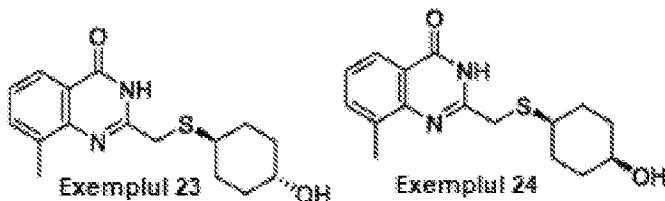
Exemplul 22: 2-(((4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă



La o soluție de 8-metil-2-(((4-oxociclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă (preparată în Exemplul 21, Etapa 4) (100 mg, 0,33 mmol, 1,0 echiv.) în MeOH (10 mL) s-a adăugat NaBH_4 (25 mg, 0,66 mmol, 2,0 echiv.) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă (20 mL), extras cu EtOAc (30 mL x 3) și straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (DCM:MeOH, 10:1, v/v) pentru a da compusul din titlu ca amestec 3:2 de izomeri trans/cis (50 mg, 50%) ca solid alb. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305,1.

Exemplul 23: 2-(((trans-4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă și

Exemplul 24: 2-(((cis-4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă



Compusul din Exemplul 22 a fost purificat suplimentar prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μm , coloană 250 x 21,2 mm, eluând cu un gradient de MeOH în apă cu 0,1% TFA, la un debit de 20 mL/min) pentru a da compuşii din titlu.

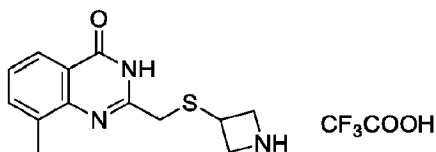
Exemplul 23: LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305,1;

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,52 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,75 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,11 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,95 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 1,44-1,15 (m, 4H).

Exemplul 24: LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305,1;

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,99 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,82-1,70 (m, 6H), 1,64-1,49 (m, 2H).

Exemplul 25: Trifluoroacetat de 2-((azetidin-3-iltio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 3-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)azetidin-1-carboxilat de terț-butil

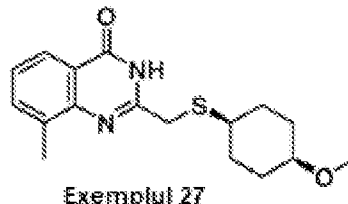
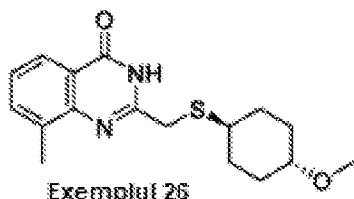
Compusul din titlu a fost preparat din Int-C1 și 3-iodoazetidin-1-carboxilat de terț-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 13, etapa 1. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362,2.

Etapa 2: Clorhidrat de 2-((azetidin-3-iltio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă

3-(((8-Metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)azetidin-1-carboxilatul de terț-butil (40 mg, 0,11 mmol, 1,0 echiv.) a fost dizolvat într-o soluție 1,5 M HCl/EtOAc (3 mL) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă (10 mL), pH-ul ajustat la 9-10 cu o soluție apoasă saturată de Na_2CO_3 și extras cu EtOAc (10 mL x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (10 mL), uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μm , coloană 250 x 21,2 mm, eluând cu un gradient de MeOH în apă cu 0,1% TFA, la un debit de 20 mL/min) pentru a da compusul din titlu (1,8 mg, 6%) ca solid alb. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 262,1.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,35 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 4,27 - 4,21 (m, 1H), 3,89 (t, $J = 9,2$ Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,62 (s, 3H); ^{19}F RMN (400 MHz, CD_3OD) δ -78,2.

Exemplul 26: 2-(((trans-4-Metoxiciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă și **Exemplul 27:** 2-(((cis-4-Metoxiciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă



5 Etapa 1: Metansulfonat de 4-metoxiciclohexil

Compusul din titlu a fost preparat din 4-metoxiciclohexanol în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-B3, Etapa 1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,80 - 4,70 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,12 - 2,05 (m, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,86 - 1,65 (m, 4H), 1,55 - 1,45 (m, 1H).

10 Etapa 2: 2-(((4-Metoxiciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 4-metoxiciclohexil metansulfonat și Int-C1 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 20, Etapa 2. LCMS: [M+H]⁺ 319,1.

Etapa 3: 2-(((trans-4-Metoxiciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă și 2-(((cis-4-Metoxiciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă

2-(((4-Metoxiciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-ona a fost purificată prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μm, coloană 250 × 21,2 mm, eluând cu un gradient de MeOH în apă cu 0,1% TFA, la un debit de 20 mL/min) pentru a da compuşii din titlu.

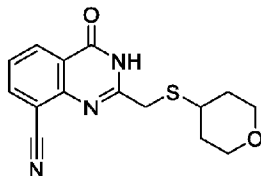
Exemplul 26: LCMS: [M+H]⁺ 319,1;

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,17 - 3,10 (m, 1H), 2,64 - 2,71 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,14 - 1,99 (m, 4H), 1,44 - 1,30 (m, 2H), 1,27 - 1,17 (m, 2H).

Exemplul 27: LCMS: [M+H]⁺ 319,1;

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,29 - 3,23 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,72 - 2,66 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,88 - 1,76 (m, 2H), 1,72 - 1,64 (m, 4H), 1,46 - 1,36 (m, 2H).

Exemplul 28: 4-Oxo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidrochinazolin-8-carbonitril



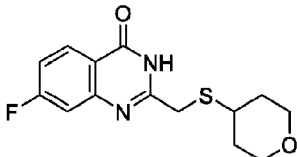
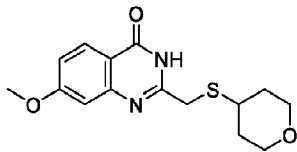
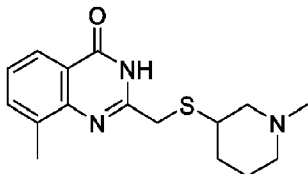
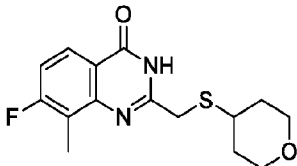
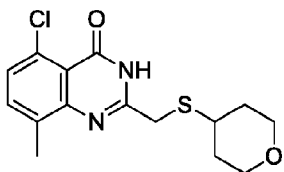
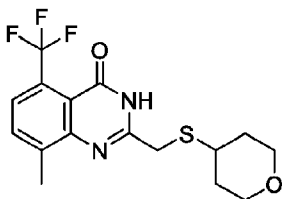
La o soluție de Int-A17 (36 mg, 0,16 mmol, 1,0 echiv.) și Int-B1 (26 mg, 0,16 mmol, 1,0 echiv.) în DMF (2 mL) s-a adăugat 1 M NaOH (2 mL) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte sub o atmosferă de N₂. Amestecul a fost diluat cu apă (5 mL) și extras cu EtOAc (20 mL × 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (eter de petrol:EtOAc, 1: 1, v/v) pentru a da compusul din titlu (12 mg, 24%) ca solid alb. LCMS: [M+H]⁺ 302,1;

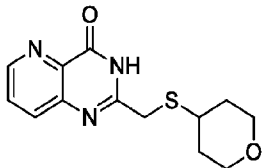
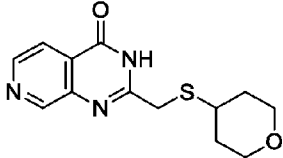
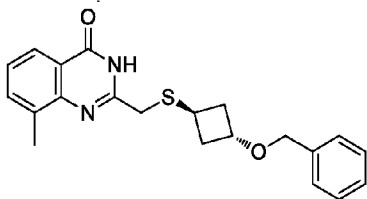
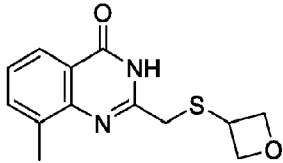
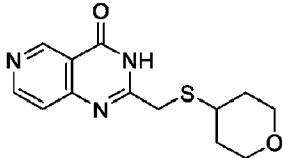
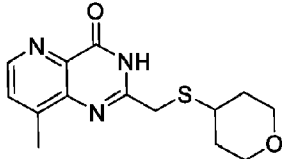
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,4 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 12,0, 3,6 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,42 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,99 (td, *J* = 10,8, 5,2 Hz, 1H), 1,96 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,72 - 1,62 (m, 2H).

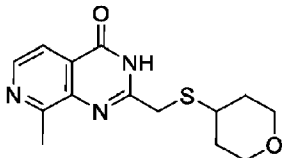
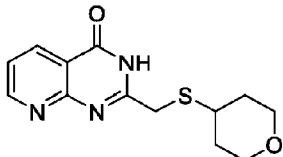
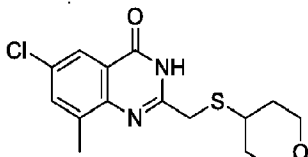
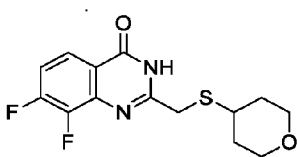
Următoarele exemple din Tabelul 4 au fost preparate în mod similar din intermediarul A și intermediarul B adecvați în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 28.

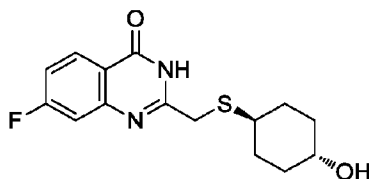
Tabelul 4

Exemplu	Nume și structură	Intermediari
Exemplul 29		A19, B1

Exemplu	Nume și structură	Intermediari
	7-Fenoxi-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 30		A9, B1
	7-Fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 31		A5, B1
	7-Metoxi-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 32		A1, B3
	8-Metil-2-(((1-metilpiperidin-3-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 33		A23, B1
	7-Fluoro-8-metil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 34		A22, B1
	5-Cloro-8-metil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 35		A20, B1
	8-Metil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-5-	

Exemplu	Nume și structură	Intermediari
	(trifluorometil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 36		A27, B1
	2-(((Tetrahydro-2H-piran-4-yl)thio)methyl)pirido[3,2-d]4(3H)-onă	pirimidin-
Exemplul 37		A28, B1
	2-(((Tetrahydro-2H-piran-4-yl)thio)methyl)pirido[3,4-d]4(3H)-onă	pirimidin-
Exemplul 38		A1, B7
	2-(((trans)-3-(Benziloxi)ciclobutil)thio)methyl)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 39		A1, B8
	8-Metil-2-(((oxetan-3-iltio)methyl)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 40		A31, B1
	2-(((Tetrahydro-2H-piran-4-yl)thio)methyl)pirido[4,3-d]4(3H)-onă	pirimidin-
Exemplul 41		A30, B1
	8-Metil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)thio)methyl)pirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-onă	pirido[3,2-

Exemplu	Nume și structură	Intermediari
Exemplul 42		A29, B1
	8-Metil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-onă	
Exemplul 43		A32, B1
	2-(((Tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-onă	
Exemplul 44		A13, B1
	6-Cloro-8-metil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 45		A25, B1
	7,8-Difluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	

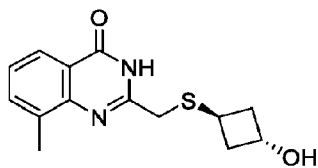
Exemplul 46: 7-Fluoro-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

5 La o soluție de Int-A9 (200 mg, 0,94 mmol, 1,0 echiv.) și Int-B11 (249 mg, 1,13 mmol) în DMF (5 mL) a fost adăugat 1 M NaOH (3 mL) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte sub o atmosferă de N₂. Amestecul a fost diluat cu apă (50 mL) și extras cu EtOAc (50 mL × 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (100 mL) și saramură (100 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (100% EtOAc) pentru a da compusul din titlu (260 mg, 90%) ca solid alb. LCMS: [M+H]⁺ 309,1.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,4 (s, 1H), 8,15 (dd, *J* = 6,4, 8,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 4,52 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,41 - 3,32 (m, 1H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 2H), 1,85 - 1,76 (m, 2H), 1,29 - 1,10 (m, 4H).

Exemplul 47: 2-(((trans-3-Hidroxiciclobutil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă

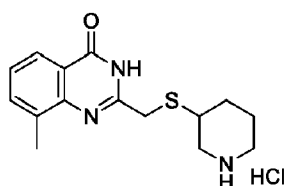
15



La o soluție din Exemplul 38 (100 mg, 0,27 mmol, 1,0 echiv.) în DCM (5 mL) s-a adăugat N,N-dimetilanilină (2 mg, catalitică) și AlCl_3 (364 mg, 2,7 mmol, 10,0 echiv.) și amestecul a fost agitat la RT timp de 2 ore. Amestecul a fost diluat cu apă (20 mL), pH-ul ajustat la 3-4 cu 1 M HCl și extras cu EtOAc (20 mL $\times$ 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost spălat cu hexan (5 mL) pentru a da compusul din titlu (40 mg, 53%) ca solid galben. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 277,1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,3 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,29 (p, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,54 - 3,47 (m, 1H), 3,30 (1H (OH) poate fi ascuns de maximul apei), 2,52 (s, 3H), 2,25 - 2,15 (m, 2H), 2,13 - 2,07 (m, 2H).

Exemplul 48: Clorhidrat de 8-metil-2-(((piperidin-3-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 3-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-carboxilat de terț-butil

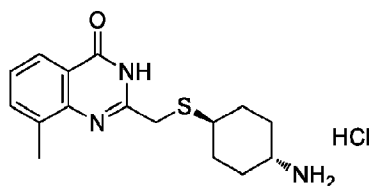
Compusul din titlu a fost preparat din Int-A1 și Int-B4 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 28. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362,2.

Etapa 2: Clorhidrat de 8-metil-2-(((piperidin-3-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

3-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-carboxilatul de terț-butil (120 mg, 0,31 mmol, 1,0 echiv.) a fost dizolvat într-o soluție 1,5 M HCl/EtOAc (10 mL) și amestecul a fost agitat la RT timp de 3 ore. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (70 mg, 79%) ca solid alb. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 290,1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,4 (br s, 1H), 9,27 - 9,14 (m, 2H), 7,93 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,87 - 3,72 (m, 2H), 3,52 - 3,45 (m, 1H), 3,29 - 3,18 (m, 1H), 3,18 - 3,09 (m, 1H), 2,89 - 2,78 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,04 (dd, $J = 18,4, 7,6$ Hz, 1H), 1,85 - 1,63 (m, 2H), 1,56 - 1,41 (m, 1H).

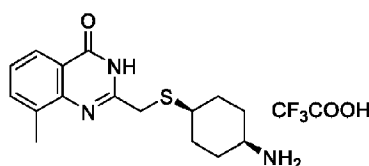
Exemplul 49: Clorhidrat de 2-(((trans-4-aminociclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă



Compusul din titlu a fost preparat din Int-A1 și Int-B5-trans în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 304,1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,3 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,76 (br s, 3H), 7,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,29 - 3,25 (m, 1H), 3,05 (br s, 1H), 2,5 (s, 3H), 1,90 - 1,57 (m, 8H).

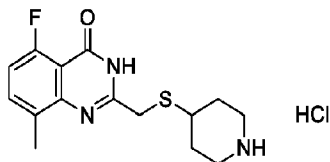
Exemplul 50: Acid trifluoroacetic de 2-(((cis-4-aminociclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă



Compusul din titlu a fost preparat din Int-A1 și Int-B5-cis în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 304,1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,3 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 3H), 7,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,29 - 3,25 (m, 1H), 3,05 (br s, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,90 - 1,57 (m, 8H).

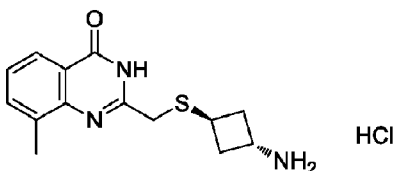
Exemplul 51: Clorhidrat de 5-fluoro-8-metil-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă



Compusul din titlu a fost preparat din Int-A21 și Int-B2 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 308,1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,4 (s, 1H), 9,11 - 8,83 (m, 2H), 7,64 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,25 - 3,11 (m, 3H), 2,88 (q, J = 11,2 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,15 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 1,73 - 1,64 (m, 2H).

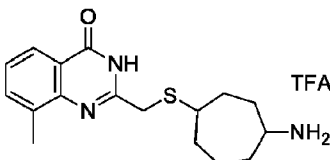
Exemplul 52: Clorhidrat de 2-(((trans-3-aminociclobutil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă



Compusul din titlu a fost preparat din Int-A1 și Int-B9 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 276,1.

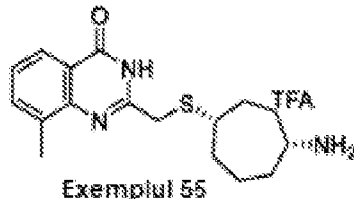
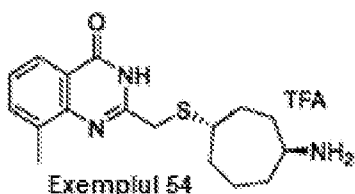
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,3 (br s, 1H), 8,38 (br s, 3H), 7,93 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,82 - 3,71 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,53 (s, 5H), 2,21 - 2,11 (m, 2H).

Exemplul 53: Trifluoroacetat de 2-(((4-aminocicloheptil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă



Compusul din titlu a fost preparat din Int-A1 și Int-B10 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318,2.

Exemplul 54: Trifluoroacetat de 2-(((trans-4-aminocicloheptil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă și Exemplul 55: trifluoroacetat de 2-(((cis-4-aminocicloheptil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă



Compusul din Exemplul 53 a fost purificat suplimentar prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μm , coloană 250 $\times$ 21,2 mm, eluând cu un gradient de ACN în apă cu 0,1% TFA, la un debit de 20 mL/min) pentru a da compuşii din titlu.

Exemplul 54: LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318,2.

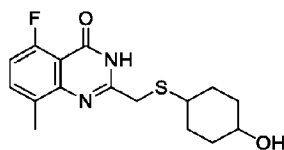
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), ~3,30 (2H, obscured by solvent peak), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 3,09 - 3,01 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 2,11 - 2,00 (m, 3H), 1,76 - 1,49 (m, 6H).

Exemplul 55: LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318,2.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), ~3,30 (2H, ascuns de maximum solventului), 3,28 - 3,20 (m, 1H), 3,17 - 3,09 (m, 1H), 2,58 (s,

3H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 2,12 - 2,06 (m, 1H), 2,0 - 1,93 (m, 2H), 1,92 - 1,80 (m, 3H), 1,57 - 1,42 (m, 3H).

Exemplul 56: 5-Fluoro-2-(((4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 2-((1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-8-iltio)metil)-5-fluoro-8-metilchinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din Int-A21 și Int-B6 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 28. LCMS: $[M+H]^+$ 365,1.

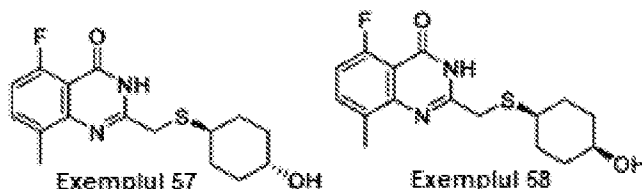
Etapa 2: 5-Fluoro-8-metil-2-(((4-oxociclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 2-((1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-iltio)metil)-5-fluoro-8-metilchinazolin-4(3H)-onă în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 21, etapa 3. LCMS: $[M+H]^+$ 321,1.

Etapa 3: 5-Fluoro-2-(((4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 5-fluoro-8-metil-2-(((4-oxociclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă în conformitate cu procedura descrisă pentru Exemplul 22. LCMS: $[M+H]^+$ 323,1;

Exemplul 57: 5-Fluoro-2-(((trans-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă și Exemplul 58: 5-Fluoro-2-(((cis-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă



Compusul din Exemplul 56 a fost purificat suplimentar prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μ m, coloană 250 $\times$ 21,2 mm, eluând cu un gradient de MeOH în apă cu 0,1% TFA, la un debit de 20 mL/min) pentru a da compuşii din titlu.

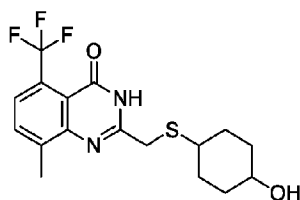
Exemplul 57: LCMS: $[M+H]^+$ 323,1.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,62 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 11,2, 8,4 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,56 - 3,49 (m, 1H), 2,80 - 2,73 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,16 - 2,08 (m, 2H), 2,00 - 1,91 (m, 2H), 1,42 - 1,33 (m, 2H), 1,30 - 1,20 (m, 2H).

Exemplul 58: LCMS: $[M+H]^+$ 323,1.

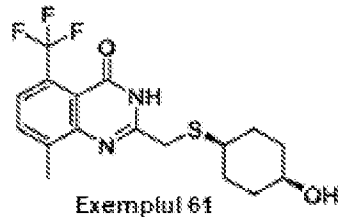
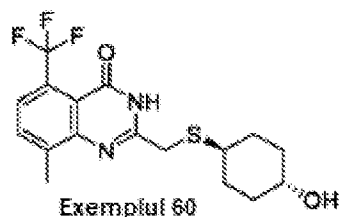
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,61 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 11,2, 8,4 Hz, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,00 (m, J = 6,0 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,83 - 1,69 (m, 6H), 1,63 - 1,56 (m, 2H).

Exemplul 59: 2-(((4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metil-5-(trifluorometil) chinazolin-4(3H)-onă



Compusul din titlu a fost preparat din Int-A20 și Int-B6 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 56. LCMS: $[M+H]^+$ 373,1.

Exemplul 60: 2-(((trans-4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metil-5-(trifluorometil) chinazolin-4(3H)-onă și Exemplul 61: 2-(((cis-4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metil-5-(trifluorometil) chinazolin-4(3H)-onă



Compusul din Exemplul 59 a fost purificat suplimentar prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μ m, coloană 250 $\times$ 21,2 mm, eluând cu un gradient de MeOH în apă cu 0,1% TFA, la un debit de 20 mL/min) pentru a da compuşii din titlu.

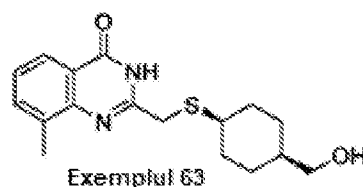
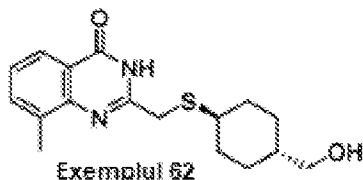
5 **Exemplul 60: LCMS: [M+H]⁺ 373,1.**

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,78 - 7,73 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,58 - 3,46 (m, 1H), 2,81-2,73 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,12 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,96 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,43 - 1,18 (m, 4H).

Exemplul 61: LCMS: [M+H]⁺ 373,1.

10 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,89 - 7,58 (m, 2H), 3,77 - 3,73 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,84 - 1,79 (m, 4H), 1,77 - 1,69 (m, 2H), 1,65 - 1,53 (m, 2H).

Exemplul 62: 2-(((trans-4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă și Exemplul 63: 2-(((cis-4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin- 4(3H)-onă



15 **Etapă 1: 2-(((4-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexil)tio)metil)-8-metil chinazolin-4(3H) -onă**

Compusul din titlu a fost preparat din Int-A1 și Int-B12 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 28. LCMS: [M+H]⁺ 433,2.

Etapă 2: 2-(((trans-4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă și 2-(((cis-4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă

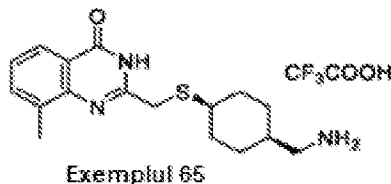
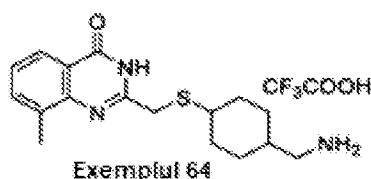
20 La o soluție de 2-(((4-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă (1,2 g, 2,7 mmol, 1,0 echiv.) în THF (10 mL) s-a adăugat TBAF (913 mg, 3,5 mmol, 1,3 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 50°C timp de 6 ore. Amestecul a fost lăsat să se răcească la RT, diluat cu apă (50 mL) și extras cu EtOAc (50 mL $\times$ 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM:MeOH, 30:1 până la 15:1, v/v) pentru a da Exemplul 62 (100 mg, 12%) și Exemplul 63 (150 mg, 17%) ca solid alb. Au fost de asemenea obținute fracțiunile amestecate din Exemplul 62/Exemplul 63 în raportul de 1:3 (400 mg, 47%). Exemplul 62: LCMS: [M+H]⁺ 319,1.

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,42 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,11 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,85 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,56 - 1,43 (m, 1H), 1,41 - 1,25 (m, 2H), 1,06-0,92 (m, 2H).

Exemplul 63: LCMS: [M+H]⁺ 319,1.

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,51 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,22 - 3,11 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,79 - 1,69 (m, 2H), 1,61 - 1,54 (m, 3H), 1,47 (t, J = 11,6 Hz, 2H).

35 **Exemplul 64: Trifluoroacetat de 2-(((4-(aminometil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă și Exemplul 65: trifluoroacetat de 2-(((cis-4-(aminometil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă**



40 **Etapă 1: Metansulfonat de 4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) ciclohexil)metil**

La o soluție din Exemplul 62/Exemplul 63 (1:3 amestec, 400 mg, 1,3 mmol, 1,0 echiv.) și Et₃N (381 mg, 3,8 mmol, 3,0 echiv.) în DCM (12 mL) la 0°C sub o atmosferă de N₂ s-a adăugat MsCl (288 mg, 2,6 mmol, 2,0 echiv.) în picătură și amestecul a fost lăsat să se încălzească la RT și a fost agitat timp de 3 ore. Amestecul a fost diluat cu apă (20 mL), extras cu DCM (30 mL × 3) și straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (498 mg, 100%) ca solid galben. LCMS: [M+H]⁺ 397,1.

Etapa 2: 2-(((4-(azidometil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă

La o soluție de metansulfonat de (4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)metil (350 mg, 0,88 mmol, 1,0 echiv.) în DMF (8 mL) sub o atmosferă de N₂ s-a adăugat NaN₃ (172 mg, 2,6 mmol, 3,0 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 50°C timp de 5 ore. Amestecul a fost răcit la RT, diluat cu apă (20 mL) și extras cu DCM (30 mL × 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (20 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 10:1 până la 5:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (200 mg, 75%) ca solid galben. LCMS: [M+H]⁺ 344,2.

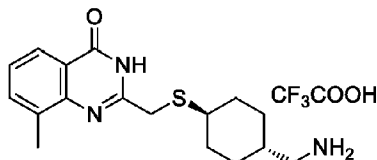
Etapa 3: Trifluoroacetat de 2-(((4-(aminometil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă și trifluoroacetat de 2-(((cis-4-(aminometil)ciclohexil) tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă

La o soluție de 2-(((4-(azidometil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă (190 mg, 0,54 mmol, 1,0 echiv.) în THF (8 mL) și apă (0,1 mL) sub o atmosferă de N₂ s-a adăugat PPh₃ (217 mg, 0,84 mmol, 1,5 echiv.) și amestecul a fost agitat la RT timp de 24 ore. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μm, coloană 250 × 21,2 mm, eluând cu un gradient de ACN în apă cu 0,1% TFA, la un debit de 20 mL/min) pentru a da Exemplul 64 (45,8 mg, 26%) și Exemplul 65 (45,1 mg, 26%) ca solid alb.

Exemplul 64: LCMS: [M+H]⁺ 318,2;

Exemplul 65: LCMS: [M+H]⁺ 318,2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,3 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 4H), 7,38 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,28 - 3,24 (m, 1H), 2,71 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,82 - 1,67 (m, 4H), 1,65 - 1,60 (m, 1H), 1,55 - 1,50 (m, 2H), 1,39 - 1,30 (m, 2H).

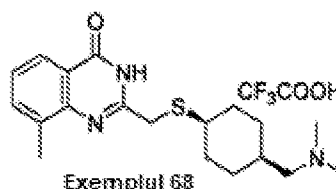
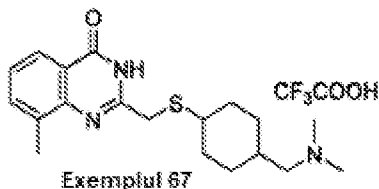
Exemplul 66: trifluoroacetat de 2-(((trans-4-(Aminometil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă



Compusul din Exemplul 64 a fost purificat suplimentar prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μm, coloană 250 × 21,2 mm, eluând cu un gradient de ACN în apă cu 0,1% TFA, la un debit de 15 mL/min) pentru a da compusul din titlu. LCMS: [M+H]⁺ 318,2.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,78 - 2,70 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,25 - 2,08 (m, 2H), 1,92 - 1,78 (m, 2H), 1,66 - 1,55 (m, 1H), 1,34 (qd, *J* = 12,8, 3,2 Hz, 2H), 1,05 (qd, *J* = 12,8, 3,2 Hz, 2H).

Exemplul 67: trifluoroacetat de 2-(((4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă și Exemplul 68: trifluoroacetat de 2-(((cis-4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă

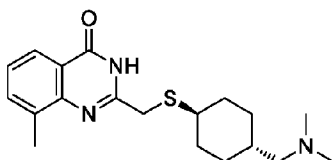


Un amestec de metansulfonat de (4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)metil (200 mg, 0,5 mmol, 1,0 echiv.), Et₃N (101 mg, 1 mmol, 2,0 echiv.) și dimetilamină (2 M soluție în THF, 5 mL, 10 mmol, 20,0 echiv.) a fost încălzit la 100°C timp de 24 ore. Amestecul a fost răcit la RT și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μm, coloană 250 × 21,2 mm, eluând cu un gradient de ACN în apă cu 0,1 % TFA, la un debit de 20 mL/min) pentru a da compușii din Exemplul 67 (65 mg, 37%) și Exemplul 68 (49,3 mg, 28%) ca solid alb.

Exemplul 67: LCMS: [M+H]⁺ 346,2;

Exemplul 68: LCMS: [M+H]⁺ 346,2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,3 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 2,97 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,74 (d, *J* = 4,8 Hz, 6H), 2,50 (s, 3H), 1,86-1,78 (m, 1H), 1,78 - 1,70 (m, 4H), 1,57 - 1,44 (m, 2H), 1,38 - 1,29 (m, 2H).

Exemplul 69: Trifluoroacetat de 2-(((trans-4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)tio) metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă

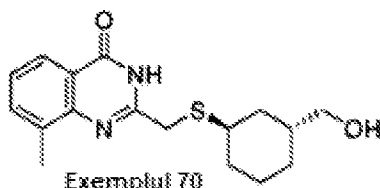


CF₃COOH

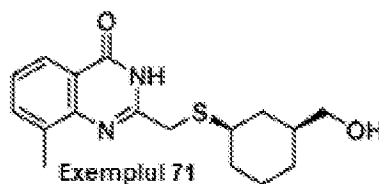
Compusul din Exemplul 67 a fost purificat suplimentar prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μm, coloană 250 × 21,2 mm, eluând cu un gradient de ACN în apă cu 0,1% TFA, la un debit de 15 mL/min) pentru a da compusul din titlu. LCMS: [M+H]⁺ 346,2.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,3 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,80 - 2,77 (m, 1H), 2,74 (d, *J* = 4,8 Hz, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,08 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 1,82 - 1,64 (m, 3H), 1,26 (m, 2H), 0,96 (m, 2H).

Exemplul 70: 2-(((trans-3-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă și Exemplul 71: 2-(((cis-3-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă



Exemplul 70



Exemplul 71

Etapa 1: 2-(((3-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă

La o soluție de Int-B13 (316 mg, 1,7 mmol, 1,0 echiv.) în THF (10 mL) s-a adăugat 1 M NaOH (4 mL) și amestecul a fost agitat la RT timp de 10 min sub o atmosferă de N₂. S-a adăugat apoi Int-A1 (350 mg, 1,7 mmol, 1,0 echiv.) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte sub o atmosferă de N₂. Amestecul a fost diluat cu apă (5 mL) și extras cu EtOAc (20 mL × 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM:MeOH, 10:1, v/v) pentru a da compusul din titlu ca amestec 5:1 de izomeri cis/trans (200 mg, 38%) ca solid alb. LCMS: [M+H]⁺ 319,1.

Etapa 2: 2-(((trans-3-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă și 2-(((cis-3-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă

2-(((3-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-ona (100 mg) a fost purificată suplimentar prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μm, coloană 250 × 21,2 mm, eluând cu un gradient de MeOH în apă cu 0,1% TFA, la un debit de 20 mL/min) pentru a da compușii din Exemplul 70 (2,5 mg) și Exemplul 71 (20 mg).

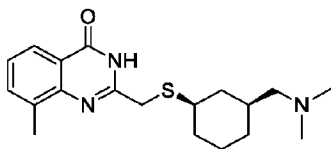
Exemplul 70: LCMS: [M+H]⁺ 319,1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,45 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,74 - 2,64 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,88 - 1,69 (m, 2H), 1,51 - 1,45 (m, 1H), 1,35 - 1,20 (m, 3H), 0,98 - 0,84 (m, 1H).

Exemplul 71: LCMS: [M+H]⁺ 319,1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,86 - 3,70 (m, 2H), 3,55 - 3,32 (m, 2H), 3,24 - 3,11 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 1,89 - 1,81 (m, 1H), 1,80 - 1,60 (m, 5H), 1,60 - 1,48 (m, 2H).

Exemplul 72: Trifluoroacetat de 2-(((cis-3-((dimetilamino)metil)ciclohexil)tio) metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă

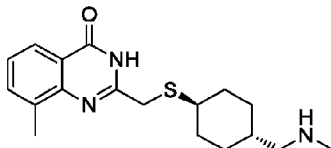
CF₃COOH**Etapa 1: Metansulfonat de (3-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) ciclohexil)metil**

Compusul din titlu a fost preparat din 2-(((3-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 64, etapa 1. LCMS: [M+H]⁺ 397,1.

Etapa 2: Trifluoroacetat de 2-(((cis)-3-((dimetilamino)metil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din metansulfonat de (3-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)metil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 67 și Exemplul 68. Izomerul trans minor nu a fost izolat. LCMS: [M+H]⁺ 346,2;

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,75 - 3,71 (m, 2H), 3,46 - 3,40 (m, 1H), 3,05 - 2,88 (m, 2H), 2,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 6H), 2,58 (s, 3H), 2,25 - 2,16 (m, 1H), 1,93 - 1,82 (m, 2H), 1,80 - 1,69 (m, 3H), 1,65 - 1,50 (m, 2H), 1,18 - 1,06 (m, 1H).

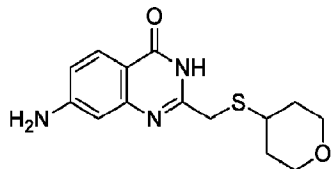
Exemplul 73: 8-Metil-2-(((trans-4-((metilamino)metil)ciclohexil)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă**Etapa 1: Metansulfonat de (trans-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)metil**

Compusul din titlu a fost preparat din Exemplul 62 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 64, etapa 1. LCMS: [M+H]⁺ 397,1.

Etapa 2: 8-Metil-2-(((trans-4-((metilamino)metil)ciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

Un amestec de metansulfonat de (trans-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)metil (80 mg, 0,2 mmol, 1,0 echiv.), Et₃N (40 mg, 0,2 mmol, 2,0 echiv.) și metilamină (2 M soluție în THF, 5 mL, 10 mmol, 50,0 echiv.) a fost încălzit la 90°C timp de 2 zile. Amestecul a fost răcit la RT și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (DCM: MeOH, 10:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (10 mg, 15%) ca solid alb. LCMS: [M+H]⁺ 332,2.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,83 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,77 - 2,70 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,23 - 2,15 (m, 2H), 1,88 - 1,81 (m, 2H), 1,73 - 1,62 (m, 1H), 1,40 - 1,29 (m, 2H), 1,13 - 1,01 (m, 2H).

Exemplul 74: 7-Amino-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă**Etapa 1: 7-Nitro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă**

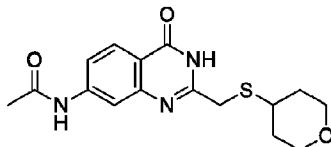
Compusul din titlu a fost preparat din Int-A11 și Int-B1 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 28. LCMS: [M+H]⁺ 322,0.

Etapa 2: 7-Amino-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

La o soluție de 7-nitro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă (100 mg, 0,31 mmol, 1,0 echiv.) și NH₄Cl (100 mg, 1,88 mmol, 6,0 echiv.) în EtOH (3 mL) și apă (2 mL) s-a adăugat Fe (104 mg, 1,88 mmol, 6,0 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 80°C timp de 2 ore. Amestecul a fost răcit la RT, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (DCM: MeOH, 60:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (40 mg, 44%) ca solid alb. LCMS: [M+H]⁺ 292,1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,7 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 3,81 (dt, J = 11,6, 3,6 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,33 - 3,27 (m, 2H), 3,04 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 1,93 - 1,85 (m, 2H), 1,49 - 1,39 (m, 2H).

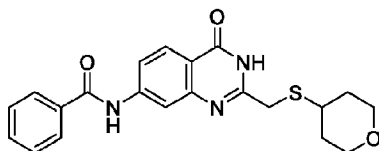
Exemplul 75: **N-(4-Oxo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidrochinazolin-7-il)acetamidă**



La o soluție din Exemplul 74 (60 mg, 0,21 mmol, 1,0 echiv.) și Et₃N (42 mg, 0,41 mmol, 2,0 echiv.) în DCM (10 mL) la 0°C s-a adăugat AcCl (32 mg, 0,41 mmol, 2,0 echiv.) în picătură și amestecul a fost încălzit la RT și a fost agitat timp de 1 oră. Amestecul a fost diluat cu apă (10 mL), extras cu DCM (20 mL $\times$ 3) și straturile organice combinate au fost spălate cu apă (20 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (DCM: MeOH, 60:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (13 mg, 19%) ca un solid alburiu. LCMS: [M+H]⁺ 334,1.

^1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13 - 8,09 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 3,97 - 3,82 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,51 - 3,37 (m, 2H), 3,09 - 2,96 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 1,66 - 1,50 (m, 2H).

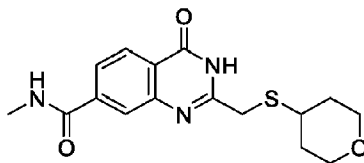
Exemplul 76: **N-(4-Oxo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidrochinazolin-7-il)benzamidă**



Compusul din titlu a fost preparat din compusul din Exemplul 74 și clorură de benzoil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 75. LCMS: [M+H]⁺ 396,1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,7 (s, 1H), 8,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,04 - 7,96 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 3,85 - 3,79 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,36 - 3,29 (m, 2H), 3,15 - 3,07 (m, 1H), 1,99 - 1,86 (m, 2H), 1,53 - 1,38 (m, 2H).

Exemplul 77: **N-Metil-4-oxo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidro chinazolin-7-carboxamidă**



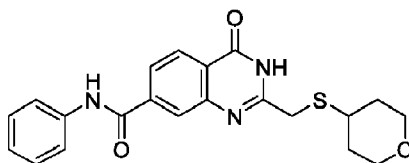
Etapa 1: Acid 4-oxo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidrochinazolin-7-carboxilic

Compusul din titlu a fost preparat din Int-A16 și Int-B1 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 28. Această reacție de cuplare a continuat cu hidroliza concomitentă a esterului metilic pentru a da direct compusul din titlu. LCMS: [M+H]⁺ 321,1.

Etapa 2: N-Metil-4-oxo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidrochinazolin-7-carboxamidă

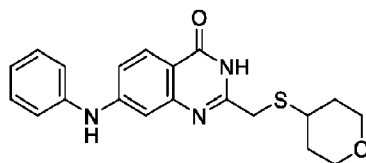
La o soluție de acid 4-oxo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidrochinazolin-7-carboxilic (150 mg, 0,47 mmol, 1,0 echiv.) în DMF (5 mL) la RT sub o atmosferă de N₂ s-au adăugat MeNH₂ (2 M soluție în THF, 0,94 mL, 1,88 mmol, 4,0 echiv.), EDCI (180 mg, 0,94 mmol, 2,0 echiv.) și HOBt (127 mg, 0,94 mmol, 2,0 echiv.) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă (20 mL), extras cu EtOAc (20 mL $\times$ 3) și straturile organice combinate au fost spălate cu apă (20 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (DCM: MeOH, 10:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (100 mg, 64%) ca solid alb. LCMS: [M+H]⁺ 334,1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,4 (s, 1H), 8,72 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93 - 7,82 (m, 1H), 3,83 - 3,80 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,32 - 3,30 (m, 2H), 3,10 - 3,04 (m, 1H), 2,82 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,90 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,50 - 1,41 (m, 2H).

Exemplul 78: 4-Oxo-N-fenil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidro chinazolin-7-carboxamidă

Compusul din titlu a fost preparat din acid 4-oxo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il) tio)metil)-3,4-dihidrochinazolin-7-carboxilic și PhNH₂ în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 77, etapa 2. LCMS: [M+H]⁺ 396,1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,5 (br s, 1H), 10,5 (s, 1H), 8,22 - 8,20 (m, 2H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,83 - 3,80 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,32 - 3,30 (m, 2H), 3,10 - 3,04 (m, 1H), 1,90 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 1,50 - 1,41 (m, 2H).

Exemplul 79: 7-(Fenilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă**Etapa 1: 7-Bromo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă**

Compusul din titlu a fost preparat din Int-A8 și Int-B1 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 28. LCMS: [M+H]⁺ 355,0.

Etapa 2: 7-Bromo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)chinazolin-4(3H)-onă

La o soluție de 7-bromo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă (7,5 g, 21,1 mmol, 1,0 echiv.) în THF anhidru (100 mL) la 0°C sub o atmosferă de N₂ s-a adăugat LiHMDS (1 M în THF, 42,2 mL, 42,2 mmol, 2,0 echiv.) în picătură și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1 oră. S-a adăugat SEMCl (5,3 g, 31,7 mmol, 1,5 echiv.) și amestecul a fost agitat timp de încă 1,5 ore suplimentare. Reacția a fost stinsă cu apă (30 mL) și amestecul a fost extras cu EtOAc (50 mL × 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 10:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (7,8 g, 76%) ca ulei incolor. LCMS: [M+H]⁺ 485,1.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 3,98 - 3,94 (m, 4H), 3,66 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,45 - 3,39 (m, 2H), 3,09 - 3,02 (m, 1H), 1,93 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,70 - 1,62 (m, 2H), 0,93 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 0,02 (s, 9H).

Etapa 3: 7-(Fenilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă

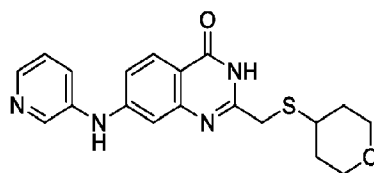
La o soluție de 7-bromo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă (60 mg, 0,12 mmol, 1,0 echiv.) și PhNH₂ (14 mg, 0,15 mmol, 1,2 echiv.) în toluen (5 mL) sub o atmosferă de N₂ s-au adăugat t-BuONa (35 mg, 0,37 mmol, 3,0 echiv.), BINAP (15 mg, 0,024 mmol, 0,2 echiv.) și Pd₂(dba)₃ (11 mg, 0,012 mmol, 0,1 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 3 ore. După răcire la RT, amestecul a fost diluat cu apă (10 mL) și extras cu EtOAc (15 mL × 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (eter de petrol:EtOAc, 3:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (40 mg, 60%) ca solid galben. LCMS: [M+H]⁺ 498,3.

Etapa 4: 7-(Fenilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

La o soluție de 7-(fenilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă (60 mg, 0,12 mmol, 1,0 echiv.) în dioxan (3 mL) s-a adăugat o soluție 3 M HCl/dioxan (1 mL) și amestecul a fost încălzit la 40°C peste noapte. Amestecul a fost răcit la RT și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μm, coloană 250 × 21,2 mm, eluând cu un gradient de ACN în apă cu 0,1% TFA, la un debit de 20 mL/min) pentru a da compusul din titlu (13 mg, 29%) ca solid galben deschis. LCMS: [M+H]⁺ 368,1.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,17 - 7,05 (m, 3H), 3,89 (dt, *J* = 11,6, 4,0 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,42 (td, *J* = 11,2, 2,4 Hz, 2H), 3,05-2,98 (m, 1H), 1,93 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,62-1,52 (m, 2H).

Exemplul 80: 7-(Piridin-3-ilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 7-(Piridin-3-ilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 7-bromo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il) tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă și piridin-3-amină în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 79, etapa 3. LCMS: $[M+H]^+$ 499,2.

Etapa 2: 7-(Piridin-3-ilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

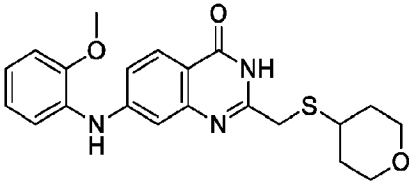
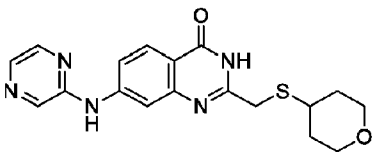
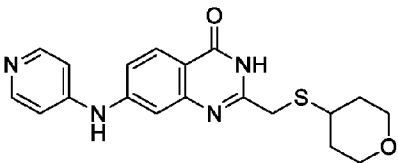
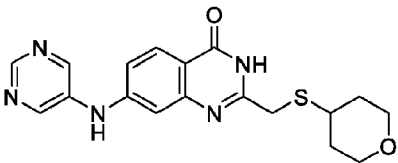
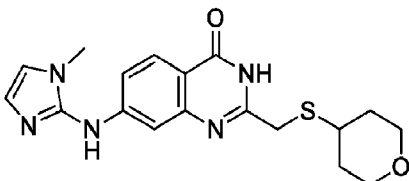
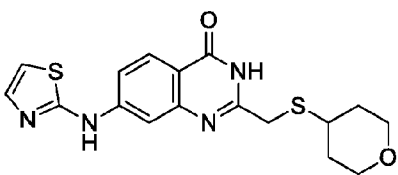
La o soluție de 7-(piridin-3-ilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă (30 mg, 0,06 mmol, 1,0 echiv.) în THF (1 mL) s-a adăugat 2 M HCl (1 mL) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. Amestecul a fost ajustat la pH 8-9 cu o soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și extras cu EtOAc (15 mLx 3). Straturile organice combinate au fost concentrate sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin prep-TLC (DCM:MeOH, 20:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (10 mg, 45%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 369,1.

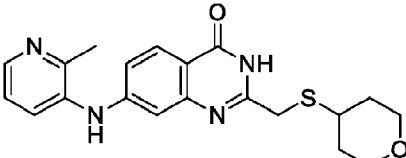
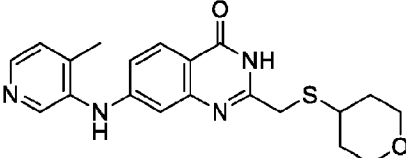
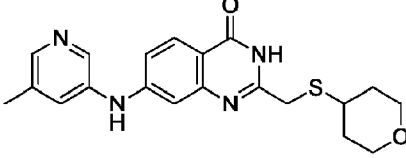
¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,0 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,38 - 7,35 (m, 1H), 7,13 (dd, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,85 - 3,76 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,31 - 3,26 (m, 2H), 3,10 - 3,00 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,49-1,37 (m, 2H).

Următoarele exemple din Tabelul 5 au fost preparate în mod similar utilizând procedura în două etape din Exemplul 80 începând cu 7-bromo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă și amina adecvată.

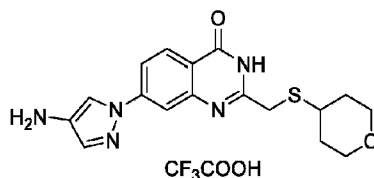
Tabelul 5

Exemplu	Nume și structură	Amină
Exemplul 81		piridin-2-amină
	7-(Piridin-2-ilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il) tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 82		4-metoxianilină
	7-((4-Metoxifenil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il) tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 83		3 -metoxianilină
	7-((3-Metoxifenil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il) tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 84		2-metoxianilină

Exemplu	Nume și structură	Amină
		
	7-((2-Metoxifenil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 85		pirazin-2-amină
	7-(Pirazin-2-ilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 86		piridin-4-amină
	7-(Piridin-4-ilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 87		pirimidin-5-amină
	7-(Pirimidin-5-ilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 88		1-metil-1H-imidazol-2-amină
	7-((1-Metil-1H-imidazol-2-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 89		tiazol-2-amină
	2-(((Tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-(tiazol-2-ilamino)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 90		2-metilpiridin-3-amină

Exemplu	Nume și structură	Amină
		
	7-((2-Metilpiridin-3-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 91		4-metilpiridin-3-amină
	7-((4-Metilpiridin-3-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 92		5-metilpiridin-3-amină
	7-((5-Metilpiridin-3-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	

Exemplul 93: Trifluorosulfat de 7-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă



5

Etapa 1: 7-(4-Amino-1H-pirazol-1-il)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă

La o soluție de 7-bromo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă (50 mg, 0,10 mmol, 1,0 echiv.) și 1H-pirazol-4-amină (10 mg, 0,12 mmol, 1,2 echiv.) în toluen (5 mL) sub o atmosferă de N₂ s-au adăugat t-BuONa (20 mg, 0,20 mmol, 2,0 echiv.), t-BuXphos (18 mg, 0,04 mmol, 0,4 echiv.) și Pd₂(dba)₃ (9 mg, 0,01 mmol, 0,1 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 24 ore. După răcire la RT, amestecul a fost diluat cu apă (10 mL) și extras cu EtOAc (15 mL × 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (10 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (eter de petrol:EtOAc, 3:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (19 mg, 40%) ca ulei galben. LCMS: [M+H]⁺ 488,2.

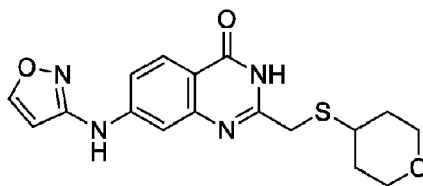
Etapa 2: 7-(4-Amino-1H-pirazol-1-il)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 7-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 80, etapa 2. LCMS: [M+H]⁺ 358,1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,4 (br s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,99 - 7,97 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 3,86 - 3,78 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,36 - 3,30 (m, 2H), 3,12 - 3,01 (m, 1H), 1,89 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 1,51 - 1,42 (m, 2H).

Exemplul 94: 7-(Izoxazol-3-ilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă

25



Etapa 1: 7-(Izoxazol-3-ilamino)-2-((tetrahidropiran-4-il)tio)metil)-3-((2-trimetilsilil)etoximetil)chinazolin-4-onă

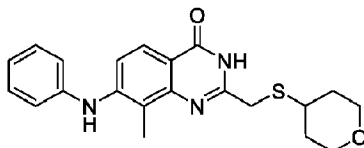
Compusul din titlu a fost preparat din 7-bromo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă și izoxazol-3-amină în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 79, etapa 3. LCMS: $[M+H]^+$ 489,2.

Etapa 2: 7-(Izoxazol-3-ilamino)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

Un amestec de 7-(izoxazol-3-ilamino)-2-((tetrahidropiran-4-il)tio)metil)-3-((2-trimetilsilil)etoximetil)chinazolin-4-onă (25 mg, 0,05 mmol, 1,0 echiv.) și acid formic (1,0 mL) a fost agitat la RT peste noapte. Amestecul a fost diluat cu MeOH (1 mL) și purificat prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μ m, coloană 250 $\times$ 21,2 mm, eluând cu un gradient de ACN în apă cu 0,1% TFA, la un debit de 20 mL/min) pentru a da compusul din titlu (4 mg, 22%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 359,1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,0 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,40 - 3,28 (2H ascuns de maximul apei), 3,06 (td, J = 10,8, 5,2 Hz, 1H), 1,90 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,61 - 1,38 (m, 2H).

Exemplul 95: 8-Metil-7-(fenilamino)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 7-Bromo-8-metil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din Int-A24 și Int-B1 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 28. LCMS: $[M+H]^+$ 369,0.

Etapa 2: 8-Metil-7-(fenilamino)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă

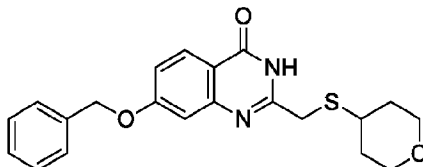
Compusul din titlu a fost preparat din 7-bromo-8-metil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 79, etapele 2 și 3. LCMS: $[M+H]^+$ 512,1.

Etapa 3: 8-Metil-7-(fenilamino)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 8-metil-7-(fenilamino)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 80, etapa 2. LCMS: $[M+H]^+$ 382,2.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,77 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,14 - 7,09 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,00 - 3,92 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,41 - 3,33 (m, 2H), 2,99 - 2,85 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,94 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 1,76 - 1,61 (m, 2H).

Exemplul 96: 7-(Benziloxi)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 7-(Benziloxi)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă

La o soluție de 7-bromo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă (80 mg, 0,16 mmol, 1,0 echiv.) și KOH (28 mg, 0,49 mmol, 3,0 echiv.) în dioxan (1 mL) și apă (1 mL) sub o atmosferă de N_2 s-au adăugat $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15 mg, 0,016 mmol, 0,1 echiv.) și t-BuXPhos (25 mg, 0,06 mmol, 0,4 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 90°C peste noapte. După răcire la RT, s-au adăugat BnBr (136 mg, 0,8 mmol, 5,0 echiv.) și $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ (257 mg, 0,8 mmol, 5,0 echiv.) și amestecul a fost agitat la RT timp de 6 ore. Amestecul a fost diluat cu apă (20

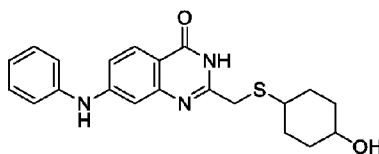
mL) și extras cu EtOAc (30 mL × 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (eter de petrol:EtOAc, 3:1 până la 1:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (28 mg, 34%) ca solid gri. LCMS: [M+H]⁺ 513,2.

Etapa 2: 7-(Benziloxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

La o soluție de 7-(benziloxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă (45 mg, 0,09 mmol, 1,0 echiv.) în DCM (1 mL) s-a adăugat TFA (1 mL) și amestecul a fost agitat la RT timp de 2 ore. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin coloană C18 cu fază inversă (Biotage, 45%-55% ACN în apă) pentru a da compusul din titlu (6 mg, 18%) ca solid alb. LCMS: [M+H]⁺ 383,1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 5H), 7,19 - 7,15 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,96 - 3,92 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,37 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,91 - 2,84 (m, 1H), 1,92 - 1,88 (m, 2H), 1,71 - 1,62 (m, 2H).

Exemplul 97: 2-(((4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 2-(((1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-8-iltio)metil)-7-bromochinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din Int-A8 și Int-B6 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 28. LCMS: [M+H]⁺ 411,0.

Etapa 2: 2-(((1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-8-yltio)metil)-7-(fenilamino)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 2-(((1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-iltio)metil)-7-bromochinazolin-4(3H)-onă în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 79, etapele 2 și 3. LCMS: [M+H]⁺ 541,1.

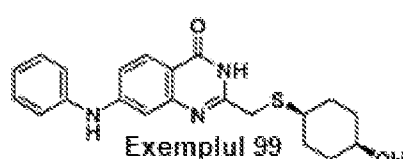
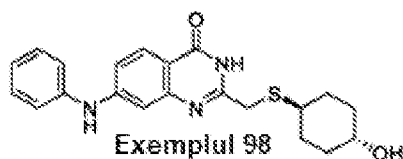
Etapa 3: 2-(((4-Oxociclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)chinazolin-4(3H)-onă

La o soluție de 2-(((1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-iltio)metil)-7-(fenilamino)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă (100 mg, 0,18 mmol, 1,0 echiv.) în THF (5 mL) s-a adăugat 1 M HCl (5 mL) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. Amestecul a fost ajustat la pH 8-9 cu o soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și extras cu EtOAc (15 mL × 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (DCM:MeOH, 10:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (28 mg, 41%) ca solid alb. LCMS: [M+H]⁺ 450,2.

Etapa 4: 2-(((4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)chinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 2-(((4-oxociclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)chinazolin-4(3H)-onă cu metoda descrisă pentru Exemplul 22. LCMS: [M+H]⁺ 382,2.

Exemplul 98: 2-(((trans-4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)chinazolin-4(3H)-onă și Exemplul 99: 2-(((cis-4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)chinazolin-4(3H)-onă



Compusul din Exemplul 97 a fost purificat suplimentar prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μm, coloană 250 × 21,2 mm, eluând cu un gradient de MeOH în apă cu 0,1% TFA, la un debit de 20 mL/min) pentru a da compuşii din titlu.

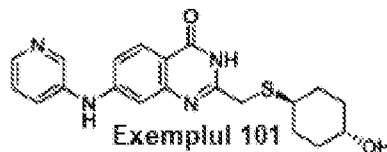
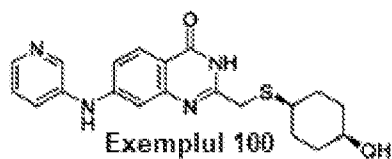
Exemplul 98: LCMS: [M+H]⁺ 382,2.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,14 - 7,04 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,52 - 2,46 (m, 1H), 2,73 - 2,65 (m, 1H), 2,05 (d, *J* = 16,0 Hz, 2H), 1,94 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,38 - 1,32 (m, 2H), 1,26 - 1,22 (m, 2H).

Exemplul 99: LCMS: [M+H]⁺ 382,2.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,14 - 7,04 (m, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,97-2,89 (m, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 4H), 1,72 - 1,55 (m, 4H).

Exemplul 100: 2-(((*cis*-4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino) chinazolin- 4(3H)-onă și **Exemplul 101:** 2-(((*trans*-4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 2-((1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-8-iltio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 2-((1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-iltio)metil)-7-bromochinazolin-4(3H)-onă în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 79, etapele 2 și 3, utilizând piridin-3-amină. LCMS: $[M+H]^+$ 425,2.

Etapa 2: 2-(((4-Oxociclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)chinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 2-((1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-iltio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 97, etapa 3. LCMS: $[M+H]^+$ 381,2.

Etapa 3: 2-(((4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)chinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 2-(((4-oxociclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)chinazolin-4(3H)-onă în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 22. LCMS: $[M+H]^+$ 383,2.

Etapa 4: 2-(((*cis*-4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)chinazolin-4(3H)-onă și 2-(((*trans*-4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino) chinazolin-4(3H)-onă

2-(((4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)chinazolin-4(3H)-ona a fost purificată suplimentar prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μ m, coloană 250 $\times$ 21,2 mm, eluând cu un gradient de ACN în apă cu 0,1% TFA, la un debit de 20 mL/min) pentru a da compușii din titlu.

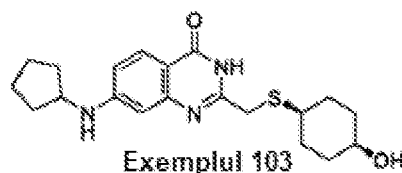
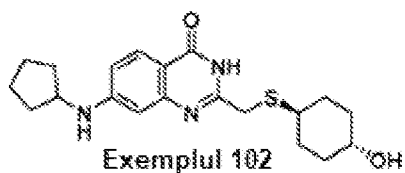
Exemplul 100: LCMS: $[M+H]^+$ 383,2.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 8,4, 4,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,35 (s, 2H), 2,95 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 1,97 - 1,45 (m, 8H).

Exemplul 101: LCMS: $[M+H]^+$ 383,2.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,22 - 8,17 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 8,4, 4,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 3,52 (td, J = 10,4, 5,2 Hz, 1H), 3,35 (s, 2H), 2,70 (td, J = 11,2, 3,6 Hz, 1H), 2,06 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,93 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,40 - 1,22 (m, 4H).

Exemplul 102: 7-(Ciclopentilamino)-2-(((*trans*-4-hidroxiciclohexil)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă și **Exemplul 103:** 7-(Ciclopentilamino)-2-(((*cis*-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 2-((1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-8-iltio)metil)-7-(ciclopentilamino)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 2-((1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-iltio)metil)-7-bromochinazolin-4(3H)-onă și ciclopentanamină amină în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 79, etapele 2, 3. LCMS: $[M+H]^+$ 446,3.

Etapa 2: 7-(Ciclopentilamino)-2-(((4-oxociclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 2-((1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-iltio)metil)-7-(ciclopentilamino)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 97, etapa 3. LCMS: $[M+H]^+$ 372,2.

Etapa 3: 7-(Ciclopentilamino)-2-(((4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 7-(ciclopentilamino)-2-(((4-oxociclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 22. LCMS: $[M+H]^+$ 374,2.

Etapa 4: 7-(Ciclopentilamino)-2-(((trans-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă și 7-(Ciclopentilamino)-2-(((cis-4-hidroxiciclohexil)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă

7-(Ciclopentilamino)-2-(((4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-ona a fost purificată suplimentar prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μ m, coloană 250 $\times$ 21,2 mm, eluând cu un gradient de ACN în apă, la un debit de 20 mL/min) pentru a da compușii din titlu.

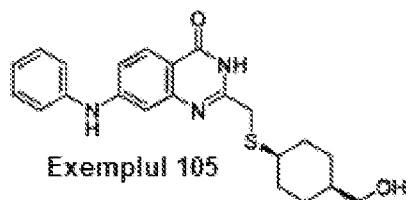
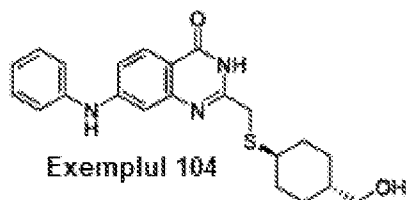
Exemplul 102: LCMS: $[M+H]^+$ 374,2.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11,6 (br s, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,52 (br s, 1H), 3,74 - 3,82 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,39 - 3,35 (m, 1H), 2,76 - 2,64 (m, 1H), 2,03 - 1,90 (m, 4H), 1,82 - 1,76 (m, 2H), 1,73 - 1,63 (m, 2H), 1,62 - 1,53 (m, 2H), 1,52 - 1,42 (m, 2H), 1,24 - 1,13 (m, 4H).

Exemplul 103: LCMS: $[M+H]^+$ 374,2.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11,6 (br s, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,41 (br s, 1H), 3,80 - 3,75 (m, 1H), 3,59 - 3,56 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,97 - 2,90 (m, 1H), 1,97 - 1,90 (m, 2H), 1,72 - 1,61 (m, 6H), 1,62 - 1,42 (m, 8H).

Exemplul 104: 2-(((trans-4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino) chinazolin-4(3H)-onă și Exemplul 105: 2-(((cis-4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio) metil)-7-(fenilamino) chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 7-Bromo-2-(((4-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexil)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu au fost preparat din Int-A8 și Int-B12 în conformitate cu metoda descrisă în Exemplul 70 și Exemplul 71, etapa 1, ca amestec 1:1 de izomeri cis/trans, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

Etapa 2: 2-(((4-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino) -3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 7-bromo-2-(((4-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 79, etapele 2 și 3. LCMS: $[M+H]^+$ 640,3.

Etapa 3: 2-(((4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)chinazolin-4(3H)-onă

La o soluție de 2-(((4-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă (600 mg, 0,94 mmol, 1,0 echiv.) în THF (4 mL) s-a adăugat 2 M HCl (4 mL) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. Amestecul a fost ajustat la pH 8-9 cu o soluție apoasă saturată de NaHCO_3 și extras cu EtOAc (15 mL $\times$ 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (DCM:MeOH, 50:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (90 mg, trans/cis= 3:1, 24%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 396,2.

Etapa 4: 2-(((trans-4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)chinazolin-4(3H)-onă și 2-(((cis-4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino) chinazolin-4(3H)-onă

2-(((4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)chinazolin-4(3H)-ona a fost purificată suplimentar prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μ m, coloană 250 $\times$ 21,2 mm, eluând cu un gradient de ACN în apă cu 0,1% TFA, la un debit de 20 mL/min) pentru a da compușii din titlu.

Exemplul 104: LCMS: $[M+H]^+$ 396,2.

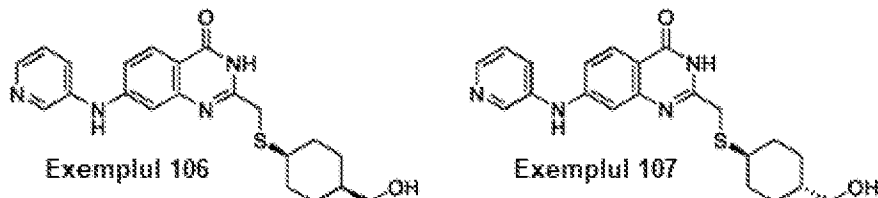
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,9 (br s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,10 - 6,99 (m, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,30 (1H (OH) poate fi ascunsul de maximul apei), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,00 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,73 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,35 - 1,31 (m, 1H), 1,21 - 1,11 (m, 2H), 0,94 - 0,85 (m, 2H).

Exemplul 105: LCMS: $[M+H]^+$ 396,2.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,1 (br s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,10 - 7,00 (m, 3H), 3,55 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,30 (1H (OH)

poate fi ascuns de maximul apei), 3,22 - 3,17 (m, 3H), 1,75-1,65 (m, 4H), 1,48 - 1,37 (m, 3H), 1,32 - 1,23 (m, 2H).

Exemplul 106: 2-(((*cis*-4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino) chinazolin-4(3H)-onă și Exemplul 107: 2-(((*trans*-4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 2-(((4-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 7-bromo-2-(((4-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă și piridin-3-amină în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 79, etapele 2 și 3. LCMS: $[M+H]^+$ 641,3.

Etapa 2: 2-(((4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)chinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 2-(((4-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 104 și Exemplul 105, etapa 3. LCMS: $[M+H]^+$ 397,2.

Etapa 3: 2-(((*cis*-4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino) chinazolin-4(3H)-onă și 2-(((*trans*-4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)chinazolin-4(3H)-onă

2-(((4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)chinazolin-4(3H)-ona a fost purificată suplimentar prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μ m, coloană 250 $\times$ 21,2 mm, eluând cu un gradient de ACN în apă cu 0,1% TFA, la un debit de 20 mL/min) pentru a da compuşii din titlu.

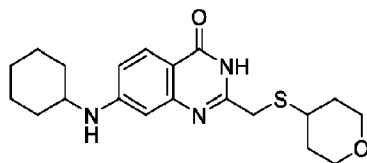
Exemplul 106: LCMS: $[M+H]^+$ 397,2.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,37 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,20 - 3,16 (m, 1H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 1,84-1,70 (m, 4H), 1,45 - 1,29 (m, 4H).

Exemplul 107: LCMS: $[M+H]^+$ 397,2.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,07 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,82 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,33 - 1,24 (m, 2H), 1,06 - 0,94 (m, 2H).

Exemplul 108: 7-(Ciclohexilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin- 4(3H)-onă

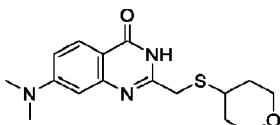
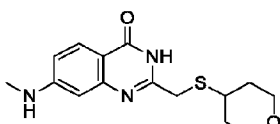
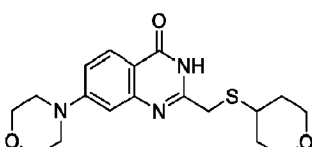
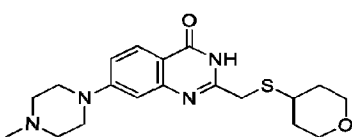
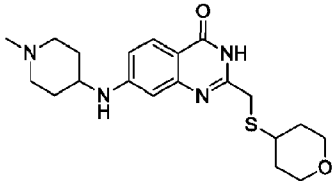
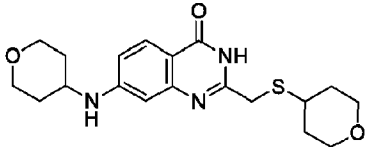


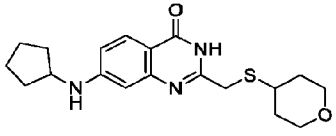
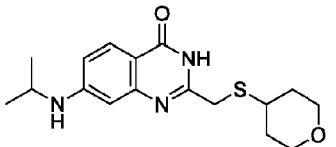
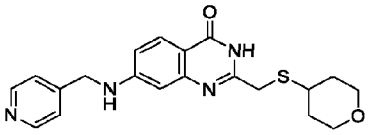
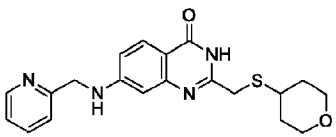
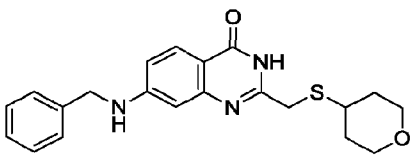
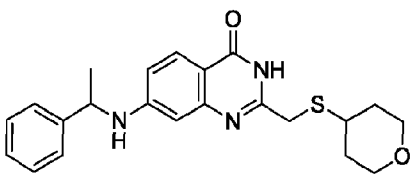
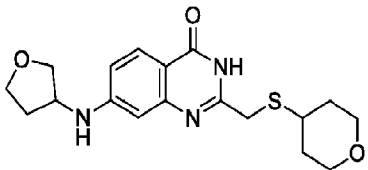
Un amestec dintre compusul din Exemplul 30 (100 mg, 0,34 mmol, 1,0 echiv.) și ciclohexanamină (2 mL) a fost încălzit la 120°C timp de 2 zile într-o eprubetă etanșată. Amestecul a fost lăsat să se răcească la RT și a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu apă (20 mL) și extras cu EtOAc (30 mL $\times$ 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (eter de petrol:EtOAc, 3:1 până la 1:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (35 mg, 28%) ca solid gri. LCMS: $[M+H]^+$ 374,2.

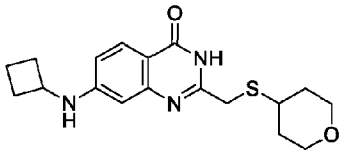
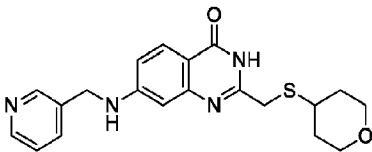
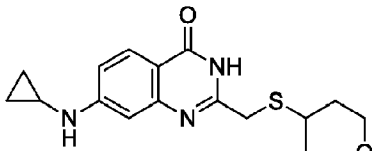
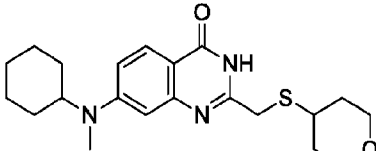
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,7 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,83 - 3,79 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,34 - 3,29 (m, 3H), 3,08 - 3,00 (m, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 4H), 1,76 - 1,71 (m, 2H), 1,63 - 1,59 (m, 1H), 1,49-1,33 (m, 4H), 1,23 - 1,14 (m, 3H).

Următoarele exemple din Tabelul 6 au fost preparate în mod similar din Exemplul 30 și amina adecvată în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 108.

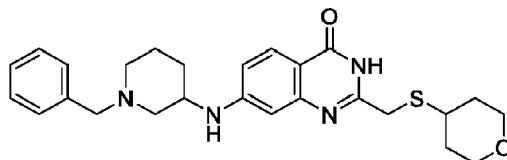
Tabelul 6

Exemplu	Nume și structură	Amină
Exemplul 109		dimetilamină
	7-(Dimetilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)thio)methyl)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 110		metilamină
	7-(Metilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)thio)methyl)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 111		morfolină
	7-Morfolino-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)thio)methyl)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 112		1 -metilpiperazină
	7-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)thio)methyl)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 113		1-metilpiperidin-4-amină
	7-((1-Metilpiperidin-4-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)thio)methyl)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 114		tetrahydro-2H-piran-4-amină
	7-((Tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)thio)methyl)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 115		ciclopentanamină

Exemplu	Nume și structură	Amină
		
	7-(Ciclopentilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 116		propan-2-amină
	7-(Izopropilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 117		piridin-4-ilmetanamină
	7-((Piridin-4-ilmetil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 118		piridin-3-ilmetanamină
	7-((Piridin-3-ilmetil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 119		fenilmetanamină
	7-(Benzilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 120		1-feniletan-1-amină
	7-((1-Feniletil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 121		tetrahidrofuran-3-amină

Exemplu	Nume și structură	Amină
	2-(((Tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-3-il)amino)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 122		ciclobutanamină
	7-(Ciclobutilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 123		piridin-3-ilmetanamină
	7-((Piridin-3-ilmetil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 124		ciclopropanamină
	7-(Ciclopropilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 125		N-metilciclohexanamină
	7-(Ciclohexil(metil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	

Exemplul 126: 7-[(1-Benzil-3-piperidil)amino]-2-(tetrahidropiran-4-ilsulfanilmetil) -3H-chinazolin-4-onă



5

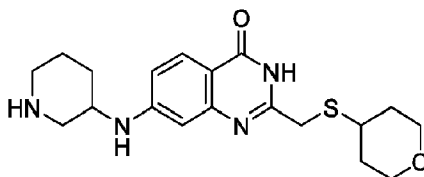
Un amestec dintre compusul din Exemplul 30 (150 mg, 0,5 mmol, 1,0 echiv.) și 1-benzilpiperidin-3-amină (1 mL) a fost încălzit la 120°C într-o eprubetă etanșată timp de 2 zile. Amestecul a fost lăsat să se răcească la RT, a fost diluat cu apă (20 mL) și extras cu EtOAc (30 mL × 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (DCM:MeOH, 10/1, v/v) pentru a da compusul din titlu (70 mg, 30%) ca solid galben. LCMS: [M+H]⁺ 465,2.

10

¹H-RMN: (400 MHz, CD₃OD) δ 7,85 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,23 (m, 5H), 6,86 (dd, J = 2,4 Hz, 9,2 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,94 - 3,85 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,66 - 3,54 (m, 3H), 3,46 - 3,37 (m, 2H),

3,09 - 2,96 (m, 2H), 2,84 - 2,74 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,97 - 1,90 (m, 2H), 1,85 - 1,76 (m, 1H), 1,75 - 1,65 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 2H), 1,45 - 1,33 (m, 1H).

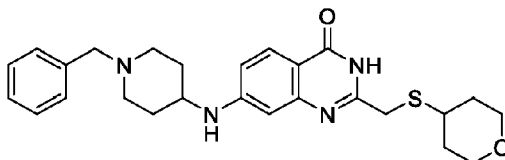
Exemplul 127: 7-(3-Piperidilamino)-2-(tetrahidropiran-4-ilsulfanilmetil)-3H-chinazolin- 4-onă



La o soluție de compus din Exemplul 126 (65 mg, 0,14 mmol, 1,0 echiv.) în DCE (3 mL) s-au adăugat carbonoclorhidrat de 1-cloroetil (80 mg, 0,56 mmol, 4,0 echiv.) și DIPEA (0,1 mL, 0,56 mmol, 4,0 echiv.). Amestecul a fost agitat la 25°C timp de 48 ore și apoi a fost concentrat sub presiune redusă. S-a adăugat metanol (5 mL) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 2 ore, apoi lăsat să se răcească la RT și concentrat sub presiune redusă. Rezidulul a fost purificat prin prep-TLC (DCM/MeOH=10/1, v/v) pentru a da compusul din titlu (10 mg, 19%) ca solid galben. LCMS: $[M+H]^+$ 375,2.

^1H -RMN: (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,7 (br s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 2,0 Hz, 8,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,86 - 3,76 (m, 2H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,19 - 3,11 (m, 2H), 3,07 - 2,98 (m, 2H), 2,85 - 2,76 (m, 2H), 2,68 - 2,57 (m, 2H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,87 (d, J = 12,0 Hz, 3H), 1,77 - 1,64 (m, 1H), 1,57 - 1,38 (m, 3H).

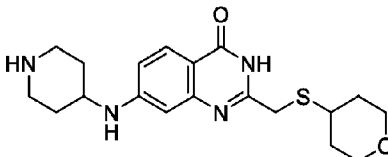
Exemplul 128: 7-((1-Benzilpiperidin-4-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio) metil)chinazolin-4(3H)-onă



Compusul din titlu a fost preparat din compusul din Exemplul 30 și 1-benzilpiperidin-4-amină în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 126. LCMS: $[M+H]^+$ 465,2.

^1H RMN (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,35 (m, 5H), 6,82 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,99 - 3,86 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,65 - 3,54 (m, 1H), 3,47 - 3,37 (m, 2H), 3,27 - 3,16 (m, 2H), 3,07 - 2,97 (m, 1H), 2,81 - 2,64 (m, 2H), 2,23 - 2,10 (m, 2H), 1,99 - 1,89 (m, 2H), 1,79 - 1,64 (m, 2H), 1,66 - 1,50 (m, 2H).

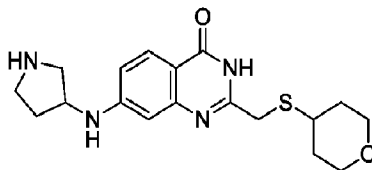
Exemplul 129: 7-(Piperidin-4-ilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă



Compusul din titlu a fost preparat din Exemplul 128 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 127. LCMS: $[M+H]^+$ 375,1.

^1H RMN (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 7,91 (d, J = 4,8 Hz 1H), 6,87 - 6,85 (m, 1H), 6,71 - 6,68 (m, 1H), 3,93 - 3,86 (m, 2H), 3,83 - 3,74 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,56 - 3,39 (m, 4H), 3,24 - 3,17 (m, 2H), 3,08 - 2,95 (m, 1H), 2,30 - 2,26 (m, 2H), 1,93 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,79 - 1,69 (m, 2H), 1,63 - 1,55 (m, 2H).

Exemplul 130: 7-(Pirolidin-3-ilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 7-((1-Benzilpirolidin-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă

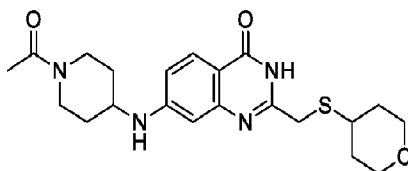
Compusul din titlu a fost preparat din Exemplul 30 și 1-benzilpirolidin-3-amină în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 126. LCMS: $[M+H]^+$ 451,2.

Etapa 2: 7-(Pirolidin-3-ilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 7-((1-benzilpirolidin-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 127. LCMS: $[M+H]^+$ 361,2.

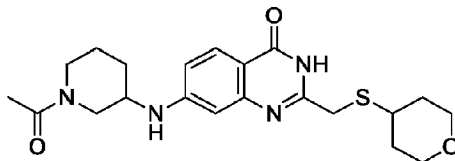
1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 - 7,91 (m, 1H), 6,91 - 6,85 (m, 1H), 6,69 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,39 - 4,32 (m, 1H), 3,93 - 3,86 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,60 - 3,54 (m, 1H), 3,45 - 3,31 (m, 4H), 3,31 - 3,22 (m, 1H), 3,07 - 2,97 (m, 1H), 2,39 - 2,25 (m, 1H), 2,21 - 2,09 (m, 1H), 1,90 (d, $J = 6,4$, 2H), 1,64 - 1,52 (m, 2H).

Exemplul 131: 7-((1-Acetilpiperidin-4-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio) metil)chinazolin-4(3H)-onă



O soluție din Exemplul 30 (110 mg, 0,37 mmol, 1,0 echiv.) și 1-(4-aminopiperidin-1-il)etanonă (53 mg, 0,37 mmol, 1,0 echiv.) în THF (10 mL) a fost încălzită la 120°C într-o eprubetă etanșată timp de 2 zile. Amestecul a fost lăsat să se răcească la RT, diluat cu apă (20 mL) și extras cu EtOAc (30 mL $\times$ 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (DCM:MeOH, 10/1, v/v) pentru a da compusul din titlu (20 mg, 12%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 417,2. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,9 (s, 1H), 7,93 - 7,72 (m, 2H), 7,13 (dd, $J = 9,2$, 2,4 Hz, 1H), 6,90 - 6,85 (m, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 2H), 3,85 - 3,75 (m, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,36 - 3,34 (m, 1H), 3,31 - 3,27 (m, 1H), 3,10 - 2,95 (m, 3H), 1,94 - 1,84 (m, 2H), 1,84 - 1,81 (m, 2 H), 1,79 (s, 3H), 1,35 - 1,51 (m, 4H).

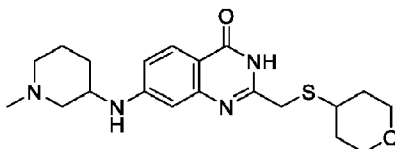
Exemplul 132: 7-((1-Acetilpiperidin-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio) metil)chinazolin-4(3H)-onă



Compusul din titlu a fost preparat din compusul din Exemplul 30 și 1-(3-aminopiperidin-1-il)etanonă în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 131. LCMS: $[M+H]^+$ 417,2.

1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,8 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 9,2$, 2,4 Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,86 - 3,72 (m, 4H), 3,72 - 3,65 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,34 - 3,27 (m, 2H), 3,09 - 2,96 (m, 2H), 2,86 - 2,76 (m, 1H), 1,93 - 1,81 (m, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,79 - 1,72 (m, 1H), 1,56 - 1,38 (m, 4H).

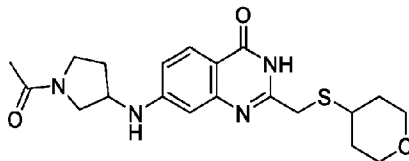
Exemplul 133: 7-((1-Metilpiperidin-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio) metil)chinazolin-4(3H)-onă



Compusul din titlu a fost preparat din compusul din Exemplul 127 și formaldehidă în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 14. LCMS: $[M+H]^+$ 389,2.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,85 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,92 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 3,85 - 3,78 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,36 (t, $J = 10,8$ Hz, 2H), 2,93 - 2,83 (m, 2H), 2,80 - 2,63 (m, 2H), 2,44 - 2,25 (m, 4H), 1,97 - 1,85 (m, 4H), 1,66-1,54 (m, 4H).

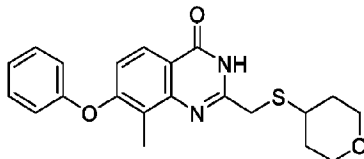
Exemplul 134: 7-((1-Acetilpirolidin-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio) metil)chinazolin-4(3H)-onă



Compusul din titlu a fost preparat din compusul din Exemplul 130 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 17. LCMS: $[M+H]^+$ 403,2.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,97 - 7,87 (m, 1H), 6,90 - 6,81 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,44 (m, 3H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,15 - 1,98 (m, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,58 (m, 2H).

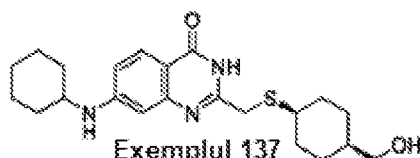
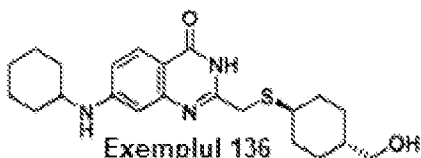
Exemplul 135: 8-Metil-7-fenoxi-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin- 4(3H)-onă



La o soluție de compus din Exemplul 33 (108 mg, 0,35 mmol, 1,0 echiv.) și PhOH (70 mg, 0,74 mmol, 2,1 echiv.) în DMSO (1 mL) sub o atmosferă de N₂ s-a adăugat K₂CO₃ (99 mg, 0,72 mmol, 2,0 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 120°C peste noapte. Amestecul a fost lăsat să se răcească la RT, diluat cu apă (20 mL) și extras cu EtOAc (20 mL $\times$ 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (eter de petrol:EtOAc, 5:1, v/v) urmată de prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μ m, coloană 250 $\times$ 21,2 mm, eluând cu un gradient de ACN în apă, la un debit de 20 mL/min) pentru a da compusul din titlu (1 mg, 1%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 383,2.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,03 - 6,96 (m, 3H), 3,97 - 3,89 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,51 - 3,38 (m, 2H), 3,15-3,13 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,01 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 1,68 - 1,55 (m, 2H).

Exemplul 136: 7-(Ciclohexilamino)-2-(((trans-4-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă și Exemplul 137: 7-(Ciclohexilamino)-2-(((cis-4-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 2-(((4-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexil)tio)metil)-7-fluorochinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din Int-A9 și Int-B12 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 28. LCMS: $[M+H]^+$ 437,2.

Etapa 2: 7-(Ciclohexilamino)-2-(((4-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 2-(((4-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexil)tio)metil)-7-fluorochinazolin-4(3H)-onă și ciclohexanamină în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 108. Pierderea grupării de protecție TBS a avut loc în această reacție. LCMS: $[M+H]^+$ 437,2.

Etapa 3: 7-(Ciclohexilamino)-2-(((trans-4-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă și 7-(Ciclohexilamino)-2-(((cis-4-(hidroximetil)ciclohexil) tio)metil)chinazolin- 4(3H)-onă

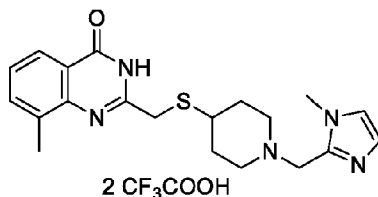
7-(Ciclohexilamino)-2-(((4-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-ona a fost purificată prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μ m, coloană 250 $\times$ 21,2 mm, eluând cu un gradient de MeOH în apă cu 0,1% TFA, la un debit de 20 mL/min) pentru a da compuşii din titlu.

Exemplul 136: LCMS: $[M+H]^+$ 402,2.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,39 - 3,32 (m, 3H), 2,71 - 2,61 (m, 1H), 2,12 - 2,01 (m, 4H), 1,87-1,77 (m, 4H), 1,74 - 1,66 (m, 1H), 1,49 - 1,37 (m, 3H), 1,31 - 1,21 (m, 5H), 1,05 - 0,96 (m, 2H).

Exemplul 137: LCMS: $[M+H]^+$ 402,2.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,38 (m, 3H), 3,21 - 3,15 (m, 1H), 2,10 - 2,04 (m, 2H), 1,88 - 1,63 (m, 7H), 1,61 - 1,38 (m, 7H), 1,26 - 1,21 (m, 3H).

Exemplul 138: Bistrifluoroacetat de 8-metil-2-(((1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil) piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

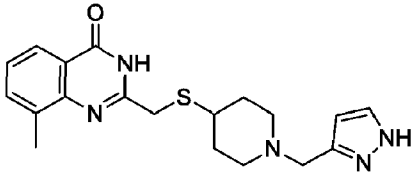
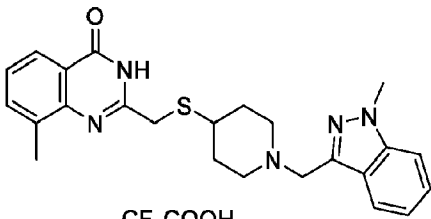
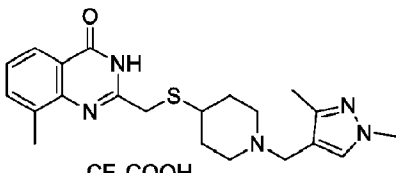
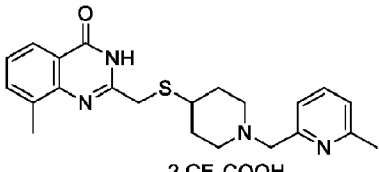
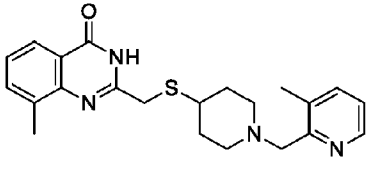
La o soluție din Exemplul 13 (53 mg, 0,17 mmol, 1,0 echiv.) și 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehidă (28 mg, 0,25 mmol, 1,5 echiv.) în THF (2 mL) sub o atmosferă de N₂ s-a adăugat NaBH(OAc)₃ (72 mg, 0,34 mmol, 2,0 echiv.) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. Amestecul a fost purificat prin coloană C18 cu fază inversă (Biotage, ACN în apă 30% până la 70%, 0,1% TFA) pentru a da compusul din titlu (22 mg, 34%) ca solid alb. LCMS: [M+H]⁺ 384,2.

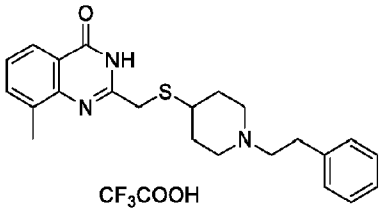
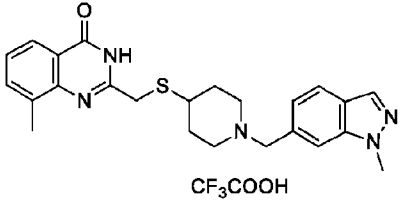
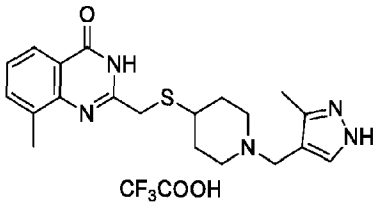
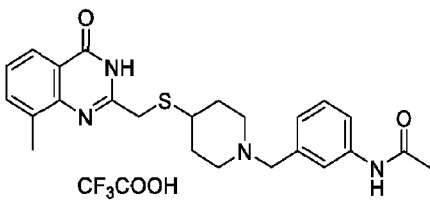
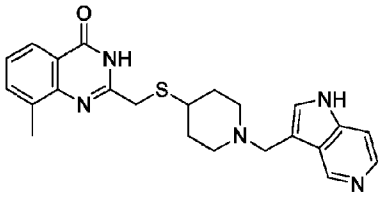
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,20 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,17 - 3,00 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 1,95 (m, 2H).

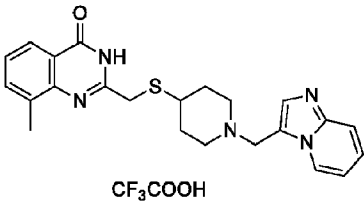
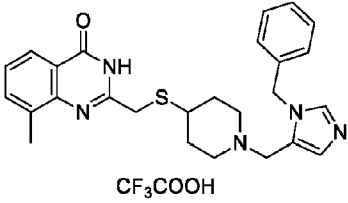
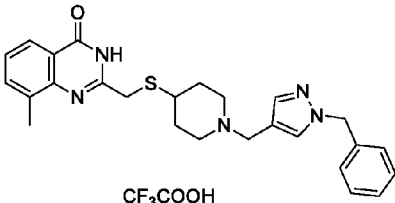
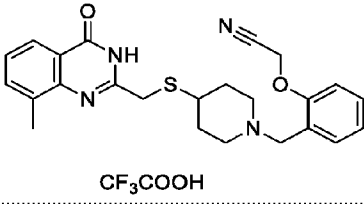
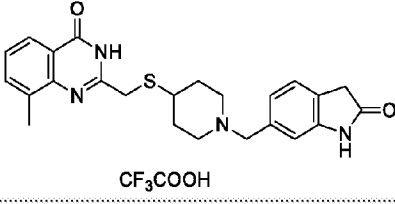
Următoarele exemple din Tabelul 7 au fost preparate în mod similar din Exemplul 13 și aldehida adecvat în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 138.

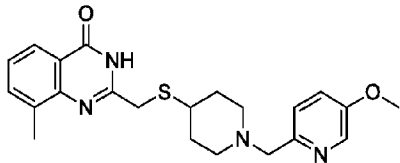
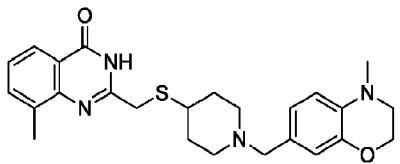
Tabelul 7

Exemplu	Nume și structură	Aldehidă
Exemplul 139	CF₃COOH	N-(4-formilfenil)acetamidă
	Trifluoroacetat de N-(4-(((8-Metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) piperidin-1-il)metil)fenil)acetamidă	
Exemplul 140	CF₃COOH	4-(dimetilamino)benzaldehidă
	Trifluoroacetat de 2-(((1-(4-(dimetilamino)benzil)piperidin-4-il)tio) metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 141	CF₃COOH	4-formilbenzonitril
	Trifluoroacetat de 4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) piperidin-1-il)metil)benzonitril	
Exemplul 142		1H-pirazol-3-carbaldehidă

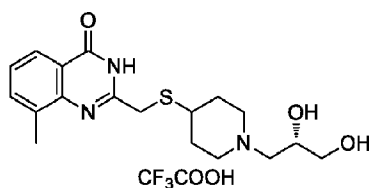
Exemplu	Nume și structură	Aldehidă
	 CF_3COOH	
	Trifluoroacetat de 2-(((1-((1H-pirazol-3-yl)methyl)piperidin-4-yl)thio)methyl)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 143	 CF_3COOH	1-metil-1H-indazol-3-carbaldehidă
	Trifluoroacetat de 8-metil-2-(((1-((1-metil-1H-indazol-3-yl)methyl)piperidin-4-yl)thio)methyl)-4(3H)-onă	
Exemplul 144	 CF_3COOH	1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehidă
	Trifluoroacetat de 2-(((1-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-yl)methyl)piperidin-4-yl)thio)methyl)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 145	 $2 \text{ CF}_3\text{COOH}$	6-metilpicolinaldehidă
	Bistrifluoroacetat de 8-metil-2-(((1-((6-metilpiridin-2-yl)methyl)piperidin-4-yl)thio)methyl)-4(3H)-onă	
Exemplul 146	 $2 \text{ CF}_3\text{COOH}$	3-metilpicolinaldehidă
	Bistrifluoroacetat de 8-metil-2-(((1-((3-metilpiridin-2-yl)methyl)piperidin-4-yl)thio)methyl)-4(3H)-onă	

Exemplu	Nume și structură	Aldehidă
Exemplul 147	 CF₃COOH	2-fenilacetaldehidă
Exemplul 148	 CF₃COOH	1-metil-1H-indazol-5-carbaldehidă
Exemplul 149	 CF₃COOH	3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehidă
Exemplul 150	 CF₃COOH	N-(3-formilfenil)acetamidă
Exemplul 151	 2 CF₃COOH	1H-pirol[3,2-c]piridin-3-carbaldehidă
	Bistrifluoroacetat de 2-(((1-((1H-pirol [3,2-c]piridin-3-il)methyl)piperidin-4-il)tio) metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă	

Exemplu	Nume și structură	Aldehidă
Exemplul 152	 CF₃COOH	imidazo[1,2-a]piridin-3-carbaldehidă
	Trifluoroacetat de 2-(((1-(imidazo[1,2-a] piridin-3-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 153	 CF₃COOH	1-benzil-1H-imidazol-5-carbaldehidă
	Trifluoroacetat de 2-(((1-((1-Benzil-1H-imidazol-5-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 154	 CF₃COOH	1-benzil-1H-pirazol-4-carbaldehidă
	Trifluoroacetat de 2-(((1-((1-benzil-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 155	 CF₃COOH	2-(2-formilfenoxi)acetonitril
	Trifluoroacetat de 2-(2-((4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) piperidin-1-il)metil)fenoxi)acetonitril	
Exemplul 156	 CF₃COOH	2-oxoindolin-6-carbaldehidă
	Trifluoroacetat de 8-metil-2-(((1-((2-oxoindolin-6-il)metil)piperidin-4-il)tio) metil)chinazolin-4(3H)-onă	

Exemplu	Nume și structură	Aldehidă
Exemplul 157	 2 CF ₃ COOH	5-metoxipicolinaldehidă
	Bistrifluoroacetat de 2-(((1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)tio) metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 158	 CF ₃ COOH	4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-carbaldehidă
	Trifluoroacetat de 8-metil-2-(((1-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	

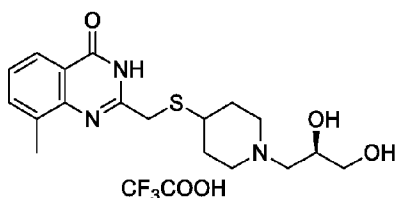
Exemplul 159: Trifluoroacetat de (S)-2-(((1-(2,3-dihidroxipropil)piperidin-4-il)tio) metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă



Compusul din titlu a fost preparat din compusul din Exemplul 13 și (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbaldehidă în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 138. Purificarea prin coloană C18 cu fază inversă (Biotage, ACN în apă 40% până la 60%, 0,1% TFA) a condus la pierderea grupării de protecție și a dat direct compusul din titlu. LCMS: [M+H]⁺ 364,2.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,06 - 3,97 (m, 1H), 3,85 - 3,77 (m, 2H), 3,74 - 3,61 (m, 2H), 3,59 - 3,38 (m, 3H), 3,22 - 2,94 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,45 - 1,99 (m, 2H), 1,92 - 1,75 (m, 2H).

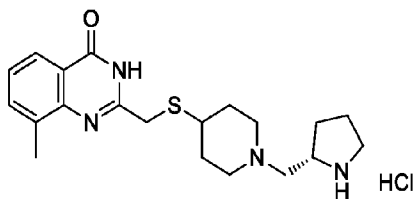
Exemplul 160: Trifluoroacetat de (R)-2-(((1-(2,3-dihidroxipropil)piperidin-4-il)tio) metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă



Compusul din titlu a fost preparat din Exemplul 13 și (S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbaldehidă în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 138. Purificarea prin coloană C18 cu fază inversă (Biotage, ACN în apă 40% până la 60%, 0,1% TFA) a condus la pierderea grupării de protecție și a dat direct compusul din titlu. LCMS: [M+H]⁺ 364,2;

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,06 - 3,97 (m, 1H), 3,85 - 3,77 (m, 2H), 3,74 - 3,61 (m, 2H), 3,59 - 3,38 (m, 3H), 3,22 - 2,94 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,45 - 1,99 (m, 2H), 1,92 - 1,75 (m, 2H).

Exemplul 161: Clorhidrat de (S)-8-metil-2-(((1-(pirolidin-2-ilmetil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 2-((4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il) metil)pirolidin-1-carboxilat de (S)-terț-butil

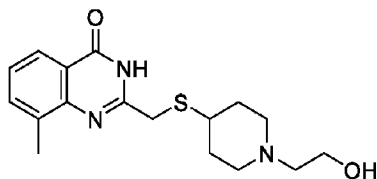
Compusul din titlu a fost preparat din compusul din Exemplul 13 și 2-formilpirolidin-1-carboxilat de (S)-terț-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 138. LCMS: $[M+H]^+$ 417,3.

Etapa 2: Clorhidrat de (S)-8-metil-2-(((1-(pirolidin-2-ilmetil)piperidin-4-il)tio) metil)chinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 2-((4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)metil)pirolidin-1-carboxilat de (S)-terț-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48, etapa 2. LCMS: $[M+H]^+$ 373,2.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,68 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,56 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,40 (m, 3H), 2,14 - 1,90 (m, 4H), 1,82 (m, 1H).

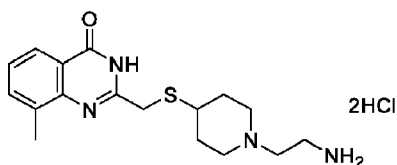
Exemplul 162: 2-(((1-(2-Hidroxietyl)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă



Compusul din titlu a fost preparat din compusul din Exemplul 13 și 2-((terțbutildimetilsilil)oxi)acetaldehidă în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 138. Purificarea prin prep-TLC (DCM:MeOH, 10:1, v/v) a condus la pierderea grupării de protecție și a dat direct compusul din titlu. LCMS: $[M+H]^+$ 334,2.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,71 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,10 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,00 - 2,89 (m, 1H), 2,70 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,49 - 2,36 (m, 2H), 2,18 - 2,08 (m, 2H), 1,78 - 1,63 (m, 2H).

Exemplul 163: Diclorhidrat de 2-(((1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: (2-(4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il) etil)carbamat de terț-butil

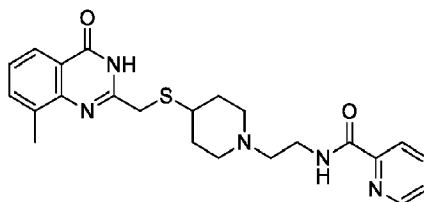
Compusul din titlu a fost preparat din compusul din Exemplul 13 și (2-oxoetil) carbamat de terț-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 138. LCMS: $[M+H]^+$ 433,2.

Etapa 2: Diclorhidrat de 2-(((1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din (2-(4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)etil)carbamat de terț-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48, etapa 2. LCMS: $[M+H]^+$ 333,2.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,71 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,58 - 3,42 (m, 6H), 3,27 - 3,08 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,47 - 2,34 (m, 2H), 2,12 - 1,92 (m, 2H).

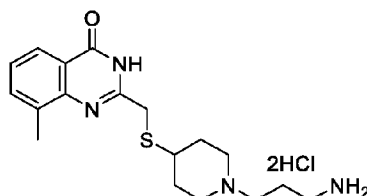
Exemplul 164: N-(2-(4-(((8-Metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) piperidin-1-il)etil)picolinamidă



La o soluție de compus din Exemplul 163 (40 mg, 0,12 mmol, 1,0 echiv.), acid picolinic (16 mg, 0,13 mmol, 1,1 echiv.) și DIPEA (47 mg, 0,36 mmol, 3,0 echiv.) în DCM (3 mL) la RT sub o atmosferă de N₂ s-au adăugat EDCI (25 mg, 0,13 mmol, 1,1 echiv.) și HOBt (18 mg, 0,13 mmol, 1,1 echiv.) și amestecul a fost agitat peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă (40 mL), extras cu EtOAc (20 mL x 3) și straturile organice combinate au fost spălate cu apă (15 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (DCM: MeOH, 10:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (10 mg, 17%) ca solid alb. LCMS: [M+H]⁺438,2.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,62 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,58 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,10 - 3,00 (m, 2H), 2,96 - 2,85 (m, 1H), 2,69 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,72 - 1,60 (m, 2H).

Exemplul 165: Clorhidrat de 2-(((1-(3-aminopropil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: (3-(4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)propil)carbamate de terț-butil

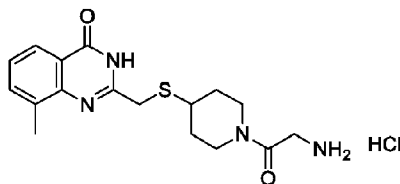
Compusul din titlu a fost preparat din compusul din Exemplul 13 și (3-oxopropil)carbamate de terț-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 138. LCMS: [M+H]⁺ 447,2.

Etapa 2: Diclorhidrat de 2-(((1-(3-aminopropil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din (3-(4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)propil)carbamate de terț-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48, etapa 2. LCMS: [M+H]⁺ 347,2.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,97 - 2,69 (m, 5H), 2,56 (s, 3H), 2,39 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,12 - 1,99 (m, 4H), 1,76 - 1,52 (m, 4H).

Exemplul 166: Corhidrat de 2-(((1-glicilpiperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: (2-(4-(((8-Metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)-2-oxoetil)carbamate de terț-butil

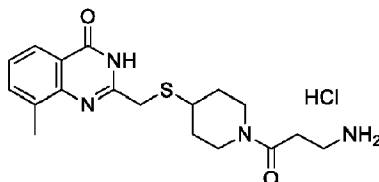
La o soluție de acid 2-((terț-butoxicarbonil)amino)acetic (36 mg, 0,20 mmol, 1,1 echiv.) și DIPEA (72 mg, 0,55 mmol, 3,0 echiv.) în NMP (5 mL) la RT sub o atmosferă de N₂ s-a adăugat HATU (105 mg, 0,28 mmol, 1,5 echiv.) și amestecul a fost agitat timp de 1 oră înainte de adăugarea Exemplului 13 (60 mg, 0,19 mmol, 1,0 echiv.). Amestecul a fost agitat la RT peste noapte și apoi diluat cu apă (10 mL) și extras cu EtOAc (30 mL x 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 3:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (50 mg, 61%) ca solid galben. LCMS: [M+H]⁺447,2.

Etapa 2: Clorhidrat de 2-(((1-glicilpiperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din (2-(4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)-2-oxoetil)carbamate de *terț*-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48, etapa 2. LCMS: $[M+H]^+$ 347,2.

1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,04 - 3,85 (m, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,36 - 3,34 (m, 1H), 3,26 - 3,16 (m, 2H), 3,02 (t, $J = 12,1$ Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,18 - 2,16 (m, 2H), 1,69 - 1,46 (m, 2H).

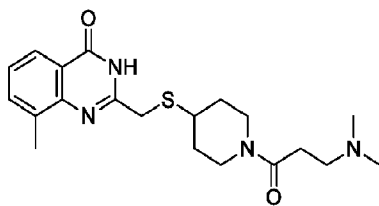
Exemplul 167: Clorhidrat de 2-(((1-(3-aminopropanoil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă



Compusul din titlu a fost preparat din compusul din Exemplul 13 și acid 3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)propanoic în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 166. LCMS: $[M+H]^+$ 361,2.

1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,34 - 4,26 (m, 1H), 3,87 - 3,75 (m, 3H), 3,22 - 3,10 (m, 4H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 2,74 (t, $J = 12,4$ Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,16 - 2,05 (m, 2H), 1,61 - 1,44 (m, 2H).

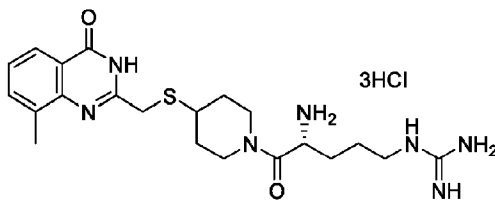
Exemplul 168: 2-(((1-(3-(Dimetilamino)propanoil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metil chinazolin-4(3H)-onă



Compusul din titlu a fost preparat din compusul din Exemplul 167 și formaldehidă în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 14. LCMS: $[M+H]^+$ 389,2.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,22 - 3,05 (m, 2H), 3,04 - 2,90 (m, 5H), 2,88 (s, 6H), 2,59 (s, 3H), 2,14 - 1,95 (m, 2H), 1,69 - 1,47 (m, 2H).

Exemplul 169: Triclorhidrat de (R)-1-(4-amino-5-(4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)-5-oxopentil)guanidină



Etapa 1: (5-guanidino-1-(4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) piperidin-1-il)-1-oxopentan-2-il)carbamate de (R)-*terț*-butil

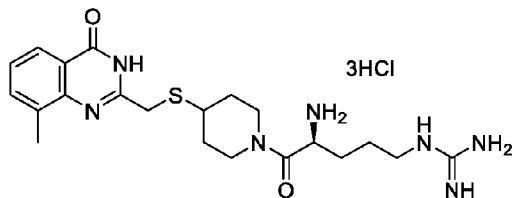
La o soluție de compus din Exemplul 13 (100 mg, 0,33 mmol, 1,0 echiv.), acid (*R*)-2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)-5-guanidinopentanoic (93 mg, 0,33 mmol, 1,0 echiv.) și DIPEA (213 mg, 1,65 mmol, 5,0 echiv.) în DMF (4 mL) la RT sub o atmosferă de N_2 s-a adăugat BOP (146 mg, 0,36 mmol, 1,1 echiv.) și amestecul a fost agitat timp de 5 ore. Amestecul a fost diluat cu apă (40 mL), extras cu EtOAc (30 mL x 3) și straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (DCM: MeOH, 10:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (85 mg, 52%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 546,3.

Etapa 2: Triclorhidrat de (R)-1-(4-Amino-5-(4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)-5-oxopentil)guanidină

Compusul din titlu a fost preparat din (5-guanidino-1-(4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)-1-oxopentan-2-il)carbamate de (*R*)-*terț*-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48, etapa 2. LCMS: $[M+H]^+$ 446,3;

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 4,55 - 4,45 (m, 1H), 4,42 - 4,17 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,34 - 3,18 (m, 6H), 3,23 - 2,96 (m, 1H), 2,66 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H), 2,25 - 2,11 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,77 - 1,46 (m, 4H).

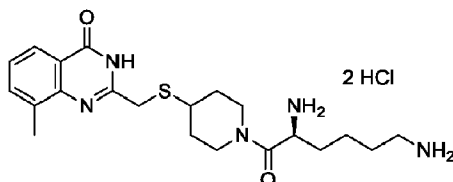
Exemplul 170: Triclorhidrat de (S)-1-(4-amino-5-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)-5-oxopentilguanidină



Compusul din titlu a fost preparat din compusul din Exemplul 13 și acid (S)-2-(((terț-butoxicarbonil)amino)-5-guanidinopentanoic în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 169. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446,3.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 - 8,04 (m, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 1H), 4,55 - 4,45 (m, 1H), 4,42 - 4,17 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,34 - 3,18 (m, 6H), 3,23 - 2,96 (m, 1H), 2,66 (br s, 3H), 2,26 - 2,07 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,75 - 1,45 (m, 4H).

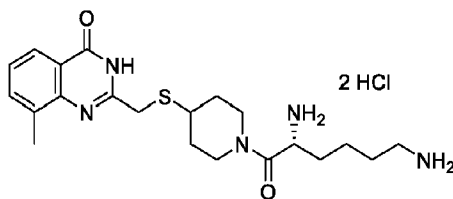
Exemplul 171: Diclorhidrat de 2-(((1-(L-lisil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă



Compusul din titlu a fost preparat din compusul din Exemplul 13 și acid (S)-2,6-bis(((terț-butoxicarbonil)amino)hexanoic în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 166. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418,2.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,5 (br s, 1H), 8,30 (s, 3H), 8,17 (s, 3H), 7,93 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,41 - 4,27 (m, 1H), 4,27 - 4,05 (m, 1H), 3,91 - 3,78 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,25 - 3,11 (m, 2H), 3,03 - 2,77 (m, 1H), 2,80 - 2,66 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,13 - 1,99 (m, 2H), 1,73 - 1,61 (m, 2H), 1,57 - 1,27 (m, 6H).

Exemplul 172: Diclorhidrat de 2-(((1-(D-lisil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă

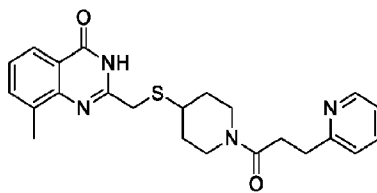


Compusul din titlu a fost preparat din compusul din Exemplul 13 și acid (R)-2,6-bis(((terț-butoxicarbonil)amino)hexanoic în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 166. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418,2.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 3,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,66 - 7,53 (m, 1H), 4,57 - 4,11 (m, 3H), 4,03 - 3,82 (m, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,22 - 2,90 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,32 - 2,09 (m, 2H), 1,96 - 1,42 (m, 9H);

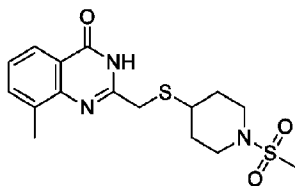
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,5 (br s, 1H), 8,30 (s, 3H), 8,17 (s, 3H), 7,93 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,41 - 4,27 (m, 1H), 4,27 - 4,05 (m, 1H), 3,91 - 3,78 (1H, acuns de maximumul apei), 3,76 (2H, acuns de maximumul apei), 3,25 - 3,11 (m, 2H), 3,03 - 2,77 (m, 1H), 2,80 - 2,66 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,13 - 1,99 (m, 2H), 1,73 - 1,61 (m, 2H), 1,57 - 1,27 (m, 6H).

Exemplul 173: 8-Metil-2-(((1-(3-(piridin-2-il)propanoil)piperidin-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă



La o soluție de compus din Exemplul 13 (50 mg, 0,15 mmol, 1,0 echiv.), acid 3-(piridin-2-il)propanoic (23 mg, 0,15 mmol, 1,0 echiv.) și Et₃N (46 mg, 0,46 mmol, 3,0 echiv.) în DMF (3 mL) la RT sub o atmosferă de N₂ s-a adăugat PyBOP (96 mg, 0,18 mmol, 1,2 echiv.) și amestecul a fost agitat timp de 4 ore. Amestecul a fost diluat cu apă (40 mL), extras cu EtOAc (30 mL x 3) și straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (DCM:MeOH, 10:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (16 mg, 25%) ca solid alb. LCMS: [M+H]⁺ 423,2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,2 (br s, 1H), 8,52 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,20 - 3,13 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,96 - 2,77 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,03 - 1,95 (m, 2H), 1,56 - 1,43 (m, 2H).

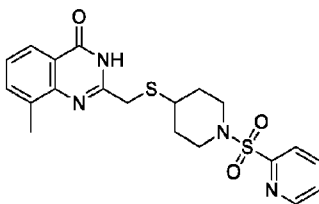
Exemplul 174: 8-Metil-2-(((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă



La o soluție din Exemplul 13 (100 mg, 0,31 mmol, 1,0 echiv.) și Et₃N (94 mg, 0,93 mmol, 3,0 echiv.) în DCM (5 mL) la RT sub o atmosferă de N₂ s-a adăugat MsCl (42 mg, 0,37 mmol, 1,2 echiv.) și amestecul a fost agitat timp de 2 ore. Amestecul a fost diluat cu apă (20 mL), extras cu EtOAc (30 mL x 3) și straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (DCM:MeOH, 15:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (12 mg, 11%) ca solid alb. LCMS: [M+H]⁺ 368,2;

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,65 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,99 - 2,79 (m, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,18 - 2,06 (m, 2H), 1,80 - 1,70 (m, 2H).

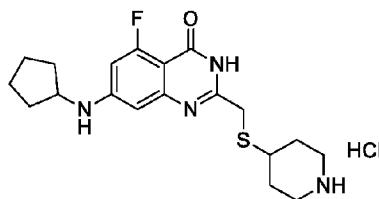
Exemplul 175: 8-Metil-2-(((1-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-4-il)tio)metil) chinazolin- 4(3H)-onă



La o soluție din Exemplul 13 (50 mg, 0,15 mmol, 1,0 echiv.) și Et₃N (47 mg, 0,47 mmol, 3,0 echiv.) în DMF (3 mL) la RT sub o atmosferă de N₂ s-a adăugat clorhidrat de clorură de piridin-2-sulfonil (41 mg, 0,23 mmol, 1,5 echiv.) și amestecul a fost agitat timp de 3 ore. Amestecul a fost diluat cu apă (20 mL) și extras cu EtOAc (30 mL x 3) și straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (DCM:MeOH, 15:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (12 mg, 18%) ca solid alb. LCMS: [M+H]⁺ 431,1.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,69 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,08 - 7,99 (m, 2H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,79 - 3,69 (m, 4H), 2,98 - 2,83 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,12 - 2,03 (m, 2H), 1,68 - 1,55 (m, 2H).

Exemplul 176: Clorhidrat de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio) metil)chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil) tio)piperidin-1-carboxilat de terț-butil

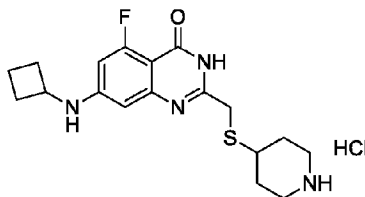
La o soluție de Int-B2 (44 mg, 0,17 mmol, 1,0 echiv.) și Int-A37 (50 mg, 0,17 mmol, 1,0 echiv.) în THF (4 mL) s-a adăugat 1 M NaOH (2 mL) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte sub o atmosferă de N₂. Amestecul a fost diluat cu apă (5 mL) și extras cu EtOAc (20 mL x 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM:MeOH, 10:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (25 mg, 31%) ca solid alb. LCMS: [M+H]⁺ 477,2.

Etapa 2: Clorhidrat de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil) chinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-carboxilat de terț-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48, etapa 2. LCMS: [M+H]⁺ 377,2.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (br s, 1H), 8,77 (br s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,51 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,80 - 3,77 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,25 - 3,22 (m, 2H), 3,17 - 3,11 (m, 1H), 2,94 - 2,86 (m, 2H), 2,16 - 2,13 (m, 2H), 2,02 - 1,93 (m, 2H), 1,78 - 1,66 (m, 4H), 1,63 - 1,52 (m, 2H), 1,50 - 1,42 (m, 2H).

Exemplul 177: Clorhidrat de 7-(ciclobutilamino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio) metil)chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 4-(((7-(ciclobutilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil) tio)piperidin-1-carboxilat de terț-butil

Compusul din titlu a fost preparat din Int-A38 și Int-B2 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 176, etapa 1. LCMS: [M+H]⁺ 463,2.

Etapa 2: Clorhidrat de 7-(Ciclobutilamino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil) chinazolin-4(3H)-onă

Compusul din titlu a fost preparat din 4-(((7-(ciclobutilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-carboxilat de terț-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48, etapa 2. LCMS: [M+H]⁺ 363,2.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,01 (br s, 1H), 8,88 (br s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,47 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,96 - 3,88 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,24 - 3,15 (m, 3H), 2,93 - 2,85 (m, 2H), 2,38 - 2,33 (m, 2H), 2,19 - 2,14 (m, 2H), 1,92 - 1,85 (m, 2H), 1,78 - 1,61 (m, 4H).

Tabelul 8 listează datele analitice pentru exemple.

Tabelul 8

Exemplu	Date analitice
Exemplul 2	LCMS: [M+H] ⁺ 291,1; ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 10,1 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,95 (dt, J = 11,6, 4,0 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,37 (td, J = 11,6, 2,4 Hz, 2H), 2,92 (tt, J = 10,8, 4,0 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,98 - 1,81 (m, 2H), 1,75 - 1,60 (m, 2H).
Exemplul 3	LCMS: [M+H] ⁺ 291,1; ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,88 (br s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 3,93 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,36 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 2,93 - 2,78 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,94 - 1,85 (m, 2H), 1,67 (dd, J = 18,4, 8,0 Hz, 2H).
Exemplul 4	LCMS: [M+H] ⁺ 307,1; ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,80 (br s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (d, J = 9,2 Hz, 1H),

Exemplu	Date analitice
	7,37 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,93 - 3,89 (m, 5H), 3,80 (s, 2H), 3,36 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H), 2,92 - 2,79 (m, 1H), 1,95 - 1,85 (m, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 2H).
Exemplul 5	LCMS: $[M+H]^+$ 311,1;
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,6 (br s, 1H), 8,05 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,88 - 3,78 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,33 - 3,17 (m, 2H), 3,20 - 3,12 (m, 1H), 2,00 - 1,90 (m, 2H), 1,50 - 1,40 (m, 2H).
Exemplul 6	LCMS: $[M+H]^+$ 307,1;
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,3 (br s, 1H), 7,64 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,88 - 3,78 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,33 - 3,17 (m, 2H), 3,16 - 3,03 (m, 1H), 1,94 - 1,85 (m, 2H), 1,50 - 1,40 (m, 2H).
Exemplul 7	LCMS: $[M+H]^+$ 305,1;
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,2 (br s, 1H), 7,92 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,00 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,80 - 3,77 (m, 2H), 3,32 - 3,23 (m, 2H), 3,12 - 3,00 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,79 - 1,69 (m, 1H), 1,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,43 (m, 2H).
Exemplul 8	LCMS: $[M+H]^+$ 309,1;
	^1H RMN (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 7,62 (dd, $J = 8,0, 5,6$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 10,8, 8,4$ Hz, 1H), 3,92 (dt, $J = 11,6, 3,6$ Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,41 (td, $J = 11,2, 2,0$ Hz, 2H), 3,13 - 3,05 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 2H).
Exemplul 9	LCMS: $[M+H]^+$ 291,1;
	^1H RMN (400 MHz, CDCl $_3$) δ 10,1 (s, 1H), 7,60 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,93 (dt, $J = 12,0, 3,6$ Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,37 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H), 2,93 - 2,89 (m, 4H), 1,91 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 1,71-1,61 (m, 2H).
Exemplul 10	LCMS: $[M+H]^+$ 367,1;
	^1H RMN (400 MHz, CDCl $_3$) δ 9,80 (br s, 1H), 8,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 5H), 4,40 (s, 2H), 3,94 - 3,84 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,28 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H), 2,89 - 2,77 (m, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 2H).
Exemplul 11	LCMS: $[M+H]^+$ 367,1;
	^1H RMN (400 MHz, CDCl $_3$) δ 9,75 (br s, 1H), 8,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 - 7,14 (m, 6H), 4,11 (s, 2H), 3,93 (dt, $J = 11,8, 3,6$ Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,36 (t, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,80 (m, 1H), 1,83 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,74- 1,60 (m, 2H).
Exemplul 29	LCMS: $[M+H]^+$ 369,1;
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,3 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,29 (td, $J = 7,3, 1,1$ Hz, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 2H), 7,13 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,79 (dt, $J = 11,6, 4,0$ Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,28 (dd, $J = 11,2, 2,4$ Hz, 2H), 3,08 - 2,96 (m, 1H), 1,86 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,47 - 1,37 (m, 2H).
Exemplul 30	LCMS: $[M+H]^+$ 295,1;
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,4 (s, 1H), 8,14 (dd, $J = 8,8, 6,4$ Hz, 1H), 7,47 - 7,30 (m, 2H), 3,80 (dt, $J = 11,6, 3,6$ Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,37 - 3,26 (m, 2H), 3,06 (tt, $J = 10,8, 4,0$ Hz, 1H), 1,88 (dd, $J = 13,2, 3,6$ Hz, 2H), 1,51 - 1,40 (m, 2H).
Exemplul 31	LCMS: $[M+H]^+$ 307,1;
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,2 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,83 - 3,76 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,30 - 3,00 (m, 2H), 3,05 (td, $J = 10,8, 5,2$ Hz, 1H), 1,93 - 1,84 (m, 2H), 1,52 - 1,38 (m, 2H).
Exemplul 32	LCMS: $[M+H]^+$ 304,1;
	^1H RMN (400 MHz, CDCl $_3$) δ 14,1 (br s, 1H), 8,10 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 6,8$

Exemplu	Date analitice
	Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,07 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,82 - 3,73 (m, 1H), 3,43 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,05 (dd, $J = 15,2, 3,2$ Hz, 1H), 2,92 (dd, $J = 15,2, 3,2$ Hz, 1H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,35 (dd, $J = 16,4, 9,2$ Hz, 1H), 1,99 - 1,76 (m, 4H).
Exemplul 33	LCMS: $[M+H]^+$ 309,1;
	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,5 (s, 1H), 8,14 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,96 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,38 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,00 - 2,82 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,94 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,72 - 1,62 (m, 2H).
Exemplul 34	LCMS: $[M+H]^+$ 325,1;
	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,77 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,95 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,37 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,94 - 1,90 (m, 2H), 1,74 - 1,60 (m, 2H).
Exemplul 35	LCMS: $[M+H]^+$ 359,1;
	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,8 (s, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 2H), 3,98 - 3,95 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,57 - 3,30 (m, 2H), 3,01 - 2,94 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,97 - 1,94 (m, 2H), 1,70 - 1,67 (m, 2H).
Exemplul 36	LCMS: $[M+H]^+$ 278,1;
	^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,6 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,4, 4,2$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,31 - 3,28 (m, 2H), 3,07 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 1,88 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,45 (q, $J = 12,0, 11,0$ Hz, 2H).
Exemplul 37	LCMS: $[M+H]^+$ 278,1;
	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,91 (dt, $J = 11,6, 3,6$ Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,43 (dt, $J = 11,2, 2,4$ Hz, 2H), 3,09 - 3,02 (m, 1H), 1,97 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H), 1,63 - 1,54 (m, 2H).
Exemplul 38	LCMS: $[M+H]^+$ 367,1;
	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,13 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 5H), 4,37 (s, 2H), 4,35 - 4,27 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,58 - 3,52 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,47 - 2,40 (m, 2H), 2,31 - 2,17 (m, 2H).
Exemplul 39	LCMS: $[M+H]^+$ 263,1;
	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,42 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,36 - 4,30 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,60 (s, 3H).
Exemplul 40	LCMS: $[M+H]^+$ 278,1;
	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,00 - 3,90 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,46 (td, $J = 11,2, 2,4$ Hz, 2H), 3,17 - 3,04 (m, 1H), 2,07 - 1,95 (m, 2H), 1,69 - 1,55 (m, 2H).
Exemplul 41	LCMS: $[M+H]^+$ 292,1;
	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 3,92 (dt, $J = 11,8, 3,6$ Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,41 (td, $J = 11,6, 2,4$ Hz, 2H), 3,13 - 3,06 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,06 - 1,88 (m, 2H), 1,64 - 1,55 (m, 2H).
Exemplul 42	LCMS: $[M+H]^+$ 292,1;
	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,92 (dt, $J = 11,8, 3,6$ Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,42 (td, $J = 11,2, 2,4$ Hz, 2H), 3,13 - 3,06 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,06 - 1,94 (m, 2H), 1,65 - 1,55 (m, 2H).
Exemplul 43	LCMS: $[M+H]^+$ 278,1;
	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,95 (s, 1H), 8,71 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 1H), 3,91 (dt, $J = 11,6, 3,6$ Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,43 (td, $J = 11,2, 2,4$ Hz,

Exemplu	Date analitice
	2H), 3,16 - 3,09 (m, 1H), 2,02 - 1,91 (m, 2H), 1,63 - 1,54 (m, 2H).
Exemplul 44	LCMS: [M+H] ⁺ 325,1;
	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,98 - 7,95 (m, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 3,95 - 3,88 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,45 - 3,36 (m, 2H), 3,15 - 3,01 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,03 - 1,95 (m, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 2H).
Exemplul 45	LCMS: [M+H] ⁺ 313,1;
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,6 (s, 1H), 8,02 - 7,84 (m, 1H), 7,64 - 7,42 (m, 1H), 3,87 - 3,78 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,34 - 3,25 (m, 2H), 3,15 - 3,02 (m, 1H), 1,95 - 1,85 (m, 2H), 1,53 - 1,38 (m, 2H).
Exemplul 81	LCMS: [M+H] ⁺ 369,1;
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,76 (s, 1H), 8,34 - 8,20 (m, 2H), 7,96 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,74 - 7,56 (m, 2H), 7,04 - 6,85 (m, 2H), 3,81 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 2H), 3,69 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,33 (q, <i>J</i> = 11,2 Hz, 2H), 3,08 (t, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1H), 1,90 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 1,46 (q, <i>J</i> = 11,6, 10,0 Hz, 2H).
Exemplul 82	LCMS: [M+H] ⁺ 398,2;
	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,95 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,03 - 6,91 (m, 4H), 3,89 (dt, <i>J</i> = 11,6, 4,0 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,70 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,42 (td, <i>J</i> = 11,2, 2,4 Hz, 2H), 3,05 - 2,98 (m, 1H), 1,93 (d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 2H), 1,61 - 1,52 (m, 2H).
Exemplul 83	LCMS: [M+H] ⁺ 398,2;
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,9 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,15 - 7,04 (m, 2H), 6,85 - 6,77 (m, 1H), 6,74 (t, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,60 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 3,80 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,30 - 3,27 (m, 2H), 3,09 - 3,00 (m, 1H), 1,88 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 2H), 1,49 - 1,38 (m, 2H).
Exemplul 84	LCMS: [M+H] ⁺ 398,2;
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,61 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 2H), 7,05 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,99 (td, <i>J</i> = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 6,85 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 3,85 - 3,75 (m, 7H), 3,31 (m, 2H), 3,13 - 3,07 (m, 1H), 1,93 - 1,84 (m, 2H), 1,49 - 1,36 (m, 2H).
Exemplul 85	LCMS: [M+H] ⁺ 370,1;
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,1 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (br s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 3,92 - 3,80 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,37 - 3,29 (m, 2H), 3,09 - 3,04 (m, 1H), 1,90 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 2H), 1,50 - 1,41 (m, 2H).
Exemplul 86	LCMS: [M+H] ⁺ 369,1;
	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,32 - 8,25 (m, 2H), 8,14 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 3,90 (dt, <i>J</i> = 11,6, 3,6 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,43 (td, <i>J</i> = 11,2, 2,4 Hz, 2H), 3,08 - 2,99 (m, 1H), 1,96 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 1,59 (m, 2H).
Exemplul 87	LCMS: [M+H] ⁺ 370,1;
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,0 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 7,97 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,19 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,82 - 3,80 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,32 - 3,28 (m, 2H), 3,08 - 3,03 (m, 1H), 1,88 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 1,49 - 1,42 (m, 2H).
Exemplul 88	LCMS: [M+H] ⁺ 372,1;
	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,01 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 7,04 - 6,99 (m, 2H), 6,89 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 3,92 - 3,86 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,45 - 3,37 (m, 2H), 3,06 - 2,95 (m, 1H), 1,97 - 1,89 (m, 2H), 1,62 - 1,50 (m, 2H).

Exemplu	Date analitice
Exemplul 89	LCMS: [M+H] ⁺ 375,1;
	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,23 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 3,93 - 3,88 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,47 - 3,41 (m, 2H), 3,09 - 3,02 (m, 1H), 1,98 - 1,94 (m, 2H), 1,64 - 1,54 (m, 2H).
Exemplul 90	LCMS: [M+H] ⁺ 383,2;
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,9 (s, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,82 - 3,76 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,30 - 3,26 (m, 2H), 3,06 - 2,97 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,87 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 2H), 1,49 - 1,38 (m, 2H).
Exemplul 91	LCMS: [M+H] ⁺ 383,2;
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,9 (s, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 8,29 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 6,91 (dd, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 3,83 - 3,76 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,28 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 2H), 3,06 - 2,97 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,87 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H), 1,49 - 1,37 (m, 2H).
Exemplul 92	LCMS: [M+H] ⁺ 383,2;
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,0 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,13 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,09 - 7,01 (m, 1H), 3,86 - 3,75 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,30 - 3,24 (m, 2H), 3,12 - 3,01 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,89 (d, <i>J</i> = 11,8 Hz, 2H), 1,50 - 1,36 (m, 2H).
Exemplul 109	LCMS: [M+H] ⁺ 320,1;
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,8 (s, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,90 (dd, <i>J</i> = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 3,81 (dt, <i>J</i> = 11,6, 3,6 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,37 - 3,32 (m, 1H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 3,03 (s, 6H), 3,02 - 2,99 (m, 1H), 1,88 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 2H), 1,52 - 1,37 (m, 2H).
Exemplul 110	LCMS: [M+H] ⁺ 306,1;
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,7 (s, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,71 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,65 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 6,45 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 3,87 - 3,76 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,37 - 3,33 (m, 1H), 3,29 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 3,11 - 2,99 (m, 1H), 2,76 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 3H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,51 - 1,39 (m, 2H).
Exemplul 111	LCMS: [M+H] ⁺ 362,2;
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,9 (s, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,93 - 6,88 (m, 1H), 3,87 - 3,77 (m, 2H), 3,78 - 3,71 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,11 - 2,99 (m, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 1H), 1,93 - 1,84 (m, 2H), 1,52 - 1,38 (m, 2H), 1,35 - 1,14 (m, 5H).
Exemplul 112	LCMS: [M+H] ⁺ 375,2;
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,9 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 3,81 (dt, <i>J</i> = 11,6, 3,6 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,37 - 3,32 (m, 5H), 3,32 - 3,27 (m, 1H), 3,10 - 3,00 (m, 1H), 2,44 (t, <i>J</i> = 5,0 Hz, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,89 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 2H), 1,52 - 1,39 (m, 2H).
Exemplul 113	LCMS: [M+H] ⁺ 389,2;
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,7 (s, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,76 (dd, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,62 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,81 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,56 - 3,47 (m, 1H), 3,30 - 2,99 (m, 10H), 2,07 - 1,98 (m, 2H), 1,92 - 1,84

Exemplu	Date analitice
	(m, 2H), 1,67 - 1,55 (m, 2H), 1,49 - 1,40 (m, 2H).
Exemplul 114	LCMS: [M+H] ⁺ 376,2;
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,7 (s, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,77 - 6,74 (m, 1H), 6,56 - 6,54 (m, 2H), 3,88 - 3,79 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,45 (t, <i>J</i> = 10,4 Hz, 2H), 3,32 - 3,28 (m, 2H), 3,07 - 2,99 (m, 1H), 1,88 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 4H), 1,49 - 1,36 (m, 4H).
Exemplul 115	LCMS: [M+H] ⁺ 360,2;
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,7 (s, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,74 - 6,71 (m, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,48 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 3,82 - 3,76 (m, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,32 - 3,28 (m, 2H), 3,00 - 3,07 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 4H), 1,69 - 1,55 (m, 4H), 1,51 - 1,49 (m, 4H).
Exemplul 116	LCMS: [M+H] ⁺ 334,2;
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,7 (s, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 6,71 (dd, <i>J</i> = 2,0 Hz, 8,4 Hz, 1H), 6,50 - 6,43 (m, 2H), 3,85 - 3,77 (m, 2H), 3,70 - 3,61 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,36 - 3,26 (m, 2H), 3,09 - 3,00 (m, 1H), 1,93 - 1,83 (m, 2H), 1,50 - 1,38 (m, 2H), 1,17 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 6H).
Exemplul 117	LCMS: [M+H] ⁺ 383,2;
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,7 (s, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 7,32 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 6,81 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,40 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 4,45 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,79 (dt, <i>J</i> = 11,6, 3,6 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,25 (td, <i>J</i> = 11,6, 2,4 Hz, 2H), 3,02 - 2,95 (m, 1H), 1,85 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 2H), 1,47 - 1,35 (m, 2H).
Exemplul 118	LCMS: [M+H] ⁺ 383,2;
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,7 (s, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 7,72 - 7,78 (m, 2H), 7,36 - 7,25 (m, 3H), 6,83 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,44 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 4,47 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 3,76 - 3,83 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,22 - 3,30 (m, 2H), 3,03 - 2,95 (m, 1H), 1,85 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H), 1,46 - 1,36 (m, 2H).
Exemplul 119	LCMS: [M+H] ⁺ 382,2;
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,7 (s, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 4H), 7,21 - 7,26 (m, 2H), 6,79 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 6,45 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 4,37 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 2H), 3,76 - 3,81 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,26 (t, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 2,95 - 3,05 (m, 1H), 1,85 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H), 1,35 - 1,47 (m, 2H).
Exemplul 120	LCMS: [M+H] ⁺ 396,2;
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,7 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 2H), 7,30 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,19 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,55 - 4,63 (m, 1H), 3,75 - 3,81 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,20 - 3,27 (m, 2H), 2,93 - 3,00 (m, 1H), 1,78 - 1,87 (m, 2H), 1,45 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 3H), 1,34 - 1,40 (m, 2H).
Exemplul 121	LCMS: [M+H] ⁺ 362,1;
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,7 (s, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 6,76 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,51 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,91 - 3,86 (m, 1H), 3,81 (dt, <i>J</i> = 7,6, 5,6 Hz, 3H), 3,74 (td, <i>J</i> = 8,0, 5,6 Hz, 1H), 3,62 - 3,56 (m, 3H), 3,30 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 2H), 3,09 - 3,00 (m, 1H), 2,22 (dq, <i>J</i> = 14,9, 7,5 Hz, 1H), 1,88

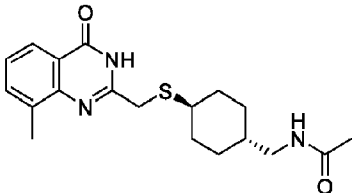
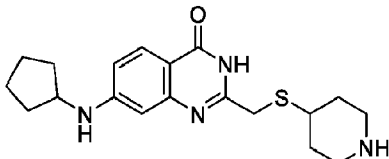
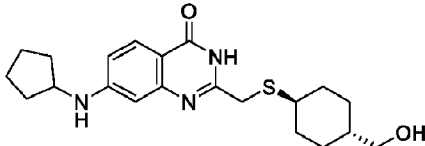
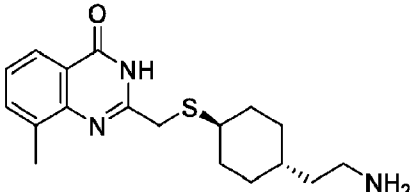
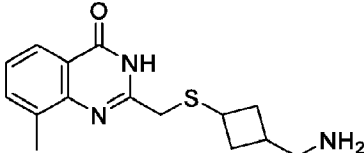
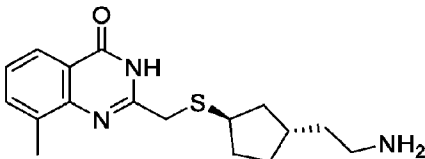
Exemplu	Date analitice
	(d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 1,80 (dd, $J = 16,0, 12,6$ Hz, 1H), 1,44 (qd, $J = 10,9, 4,2$ Hz, 2H).
Exemplul 122	LCMS: $[M+H]^+$ 346,2;
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,7 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,93 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,80 (dd, $J = 13,2, 9,8$ Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,28 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,08 - 2,98 (m, 1H), 2,41 - 2,31 (m, 2H), 1,95 - 1,81 (m, 4H), 1,79 - 1,71 (m, 2H), 1,51 - 1,38 (m, 2H)
Exemplul 123	LCMS: $[M+H]^+$ 383,2;
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,7 (br s, 1H), 8,60 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,46 (dd, $J = 4,4, 0,8$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,24 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,43 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,82 - 3,76 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,24 - 3,31 (m, 2H), 3,03 - 2,96 (m, 1H), 1,86 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 1,46 - 1,36 (m, 2H).
Exemplul 124	LCMS: $[M+H]^+$ 332,1;
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,7 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,78 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,85 - 3,79 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,33 - 3,29 (m, 2H), 3,07 - 3,02 (m, 1H), 2,43 (br s, 1H), 1,91 - 1,87 (m, 2H), 1,49 - 1,41 (m, 2H), 0,78 - 0,74 (m, 2H), 0,44 - 0,40 (m, 2H).
Exemplul 125	LCMS: $[M+H]^+$ 388,2;
	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,92 - 3,87 (m, 2H), 3,85 - 3,78 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,43 (td, $J = 11,6, 2,0$ Hz, 2H), 3,07 - 2,97 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,96 - 1,88 (m, 4H), 1,81 - 1,72 (m, 3H), 1,67 - 1,44 (m, 6H), 1,27 - 1,21 (m, 1H).
Exemplul 139	LCMS: $[M+H]^+$ 437,2;
	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H), 7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H), 4,24 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,51 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H), 3,33 (m, 1H), 2,99 (t, $J = 13,6$ Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,38 (d, $J = 14,4$ Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,73 (m, 2H).
Exemplul 140	LCMS: $[M+H]^+$ 423,2;
	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,18 - 3,13 (m, 3H), 2,96 (s, 6H), 2,91 - 2,80 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,27 - 2,14 (m, 2H), 1,70 - 1,55 (m, 2H).
Exemplul 141	LCMS: $[M+H]^+$ 405,2;
	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,43 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,11 (s, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,41 - 2,23 (m, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 2H).
Exemplul 142	LCMS: $[M+H]^+$ 370,2;
	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,4 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,45 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H), 3,31 - 3,11 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,50 (3H,

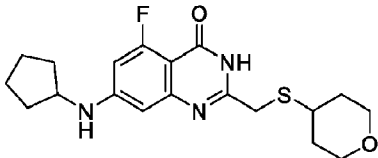
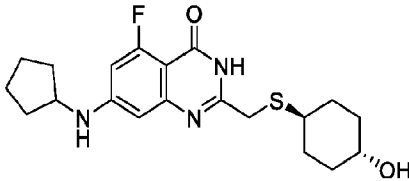
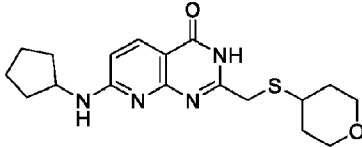
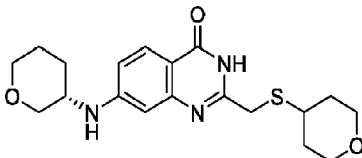
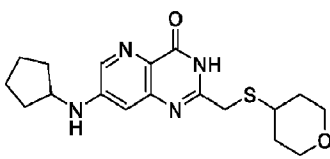
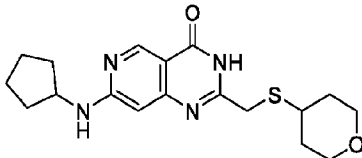
Exemplu	Date analitice
	obscured by solvent peak), 2,24 (d, $J = 14,0$ Hz, 2H), 1,70 - 1,64 (m, 2H).
Exemplul 143	LCMS: $[M+H]^+$ 434,2;
	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 14,0, 8,0$ Hz, 2H), 7,50 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,69 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 3,19 - 2,97 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,41 - 2,36 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).
Exemplul 144	LCMS: $[M+H]^+$ 398,2;
	^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,3 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,76 - 7,56 (m, 2H), 7,37 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,42 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 3,26 - 3,05 (m, 1H), 2,98 - 2,85 (m, 2H), 2,50 (3H, obscured by solvent peak), 2,25 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,67 - 1,57 (m, 2H).
Exemplul 145	LCMS: $[M+H]^+$ 395,2;
	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,77 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,55 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 3,19 (m, 3H), 2,58 (s, 6H), 2,38 - 2,34 (m, 2H), 1,97 - 1,91 (m, 2H).
Exemplul 146	LCMS: $[M+H]^+$ 395,2;
	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,63 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 3,24 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,41 - 2,37 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,06 - 2,00 (m, 2H).
Exemplul 147	LCMS: $[M+H]^+$ 394,2;
	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 7,29 - 7,24 (m, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,69 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,42 - 3,33 (m, 2H), 3,10 - 2,99 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,43 - 2,39 (m, 2H), 1,84 - 1,74 (m, 2H).
Exemplul 148	LCMS: $[M+H]^+$ 434,2;
	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (s, 1H), 8,02 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,06 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,38 - 2,35 (m, 2H), 1,82 - 1,72 (m, 2H).
Exemplul 149	LCMS: $[M+H]^+$ 384,2;
	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 7,39 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,63 - 3,50 (m, 2H), 3,49 - 3,23 (m, 2H), 3,04 - 2,89 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,38 (d, $J = 14,2$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,81 - 1,69 (m, 2H).
Exemplul 150	LCMS: $[M+H]^+$ 437,2;
	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 3H), 7,09 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,44 - 3,41 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,95 - 2,89 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,27 (d, $J = 14,4$ Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,69 - 1,63 (m, 2H).
Exemplul	LCMS: $[M+H]^+$ 420,2;

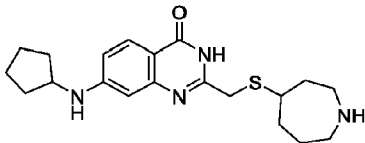
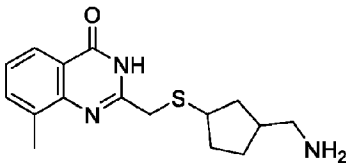
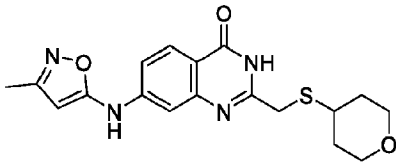
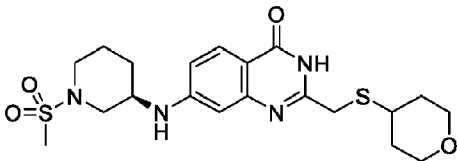
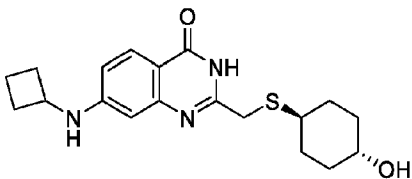
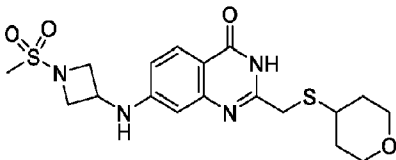
Exemplu	Date analitice
151	
	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,38 (s, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,39 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,72 - 3,36 (m, 3H), 3,05 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 1,78 (m, 2H).
Exemplul 152	LCMS: [M+H] ⁺ 420,2;
	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,96 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,06 - 7,97 (m, 3H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,57 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,40 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 3,62 - 3,59 (m, 2H), 3,31 (4H, obscured by solvent peak), 3,18 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,31 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 2H), 1,92 - 1,88 (m, 2H).
Exemplul 153	LCMS: [M+H] ⁺ 460,2;
	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,94 (s, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,46 - 7,33 (m, 6H), 5,55 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,31 (2H obscured by solvent peak), 3,13 - 3,04 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 1,94 - 1,87 (m, 2H).
Exemplul 154	LCMS: [M+H] ⁺ 460,2;
	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,03 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 2H), 7,43 - 7,23 (m, 6H), 5,36 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,51 - 3,48 (m, 2H), 3,31 (2H, obscured by solvent peak), 3,05 - 2,90 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 1,70 (m, 2H).
Exemplul 155	LCMS: [M+H] ⁺ 435,2;
	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,03 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,56 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,07 - 3,04 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 1,77 - 1,74 (m, 2H).
Exemplul 156	LCMS: [M+H] ⁺ 435,2;
	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,03 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,43 - 7,30 (m, 2H), 7,10 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,61 - 3,46 (m, 3H), 3,01 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 1,77 (m, 2H). Notă: 3H ascuns de maximul apei și/sau solventului.
Exemplul 157	LCMS: [M+H] ⁺ 411,2;
	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,27 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,03 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 3H), 4,04 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,22 (d, <i>J</i> = 14,0 Hz, 2H), 1,80 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H).
Exemplul 158	LCMS: [M+H] ⁺ 451,2;
	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,03 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,39 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,82 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,58 - 4,56 (m, 1H), 4,25 (t, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,81 - 3,75 (m, 2H), 3,28 - 3,22 (m, 4H), 3,04 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,72 - 2,67 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,24 - 2,20 (m, 2H), 1,78 - 1,75 (m, 2H).

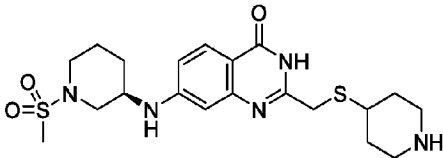
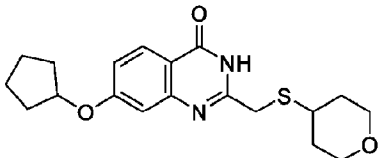
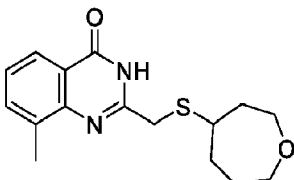
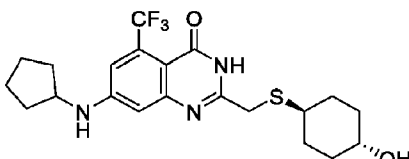
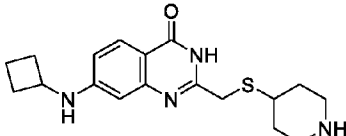
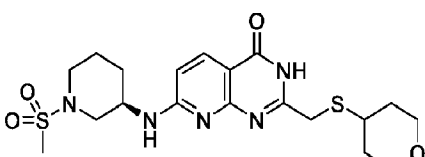
Exemple suplimentare de compuși ai invenției preparați prin metodele descrise aici sunt furnizate în Tabelul 9.

Tabelul 9

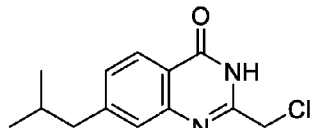
Exemplu	Nume și structură	LCMS: [M+H] ⁺
Exemplul 178		360,2
Exemplul 179		359,2
Exemplul 180		388,2
Exemplul 181		332,2
Exemplul 182		290,1
Exemplul 183		318,1
Exemplul 184		378,2

Exemplu	Nume și structură	LCMS: [M+H] ⁺
		
	7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 185		392,2
	7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 186		361,2
	7-(ciclopentilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-onă	
Exemplul 187		376,2
	(S)-7-((tetrahydro-2H-piran-3-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 188		361,2
	7-(ciclopentilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-onă	
Exemplul 189		361,2
	7-(ciclopentilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-onă	
Exemplul 190		373,2

Exemplu	Nume și structură	LCMS: [M+H] ⁺
		
	2-((azepan-4-iltio)metil)-7-(ciclopentilamino)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 191		304,1
	2-(((3-(aminometil)ciclopentil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 192		373,2
	7-((3-metilizoxazol-5-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 193		453,2
	(R)-7-((1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 194		360,2
	7-(ciclobutilamino)-2-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 195		425,1
	7-((1-(metilsulfonyl)azetidin-3-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 196		452,2

Exemplu	Nume și structură	LCMS: [M+H] ⁺
		
	(R)-7-((1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)amino)-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 197		361,1
	7-(ciclopentiloxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 198		305,1
	8-metil-2-((oxepan-4-yltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 199		442,1
	7-(ciclopentilamino)-2-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-5-(trifluorometil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 200		345,2
	7-(ciclobutilamino)-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 201		454,1
	(R)-7-((1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-onă	

Int-A39: 2-(Clorometil)-7-izobutilchinazolin-4(3H)-onă

**Etapa 1: Acid 2-amino-4-(2-metilprop-1-en-1-il)benzoic**

La o soluție de acid 2-amino-4-bromo-benzoic (500 mg, 2,31 mmol, 1,0 echiv.) în 1,4-dioxan/apă (4:1, 20 mL) sub o atmosferă de N₂ s-au adăugat 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilprop-1-enil)-1,3,2-dioxaborolan (548 mg, 3,01 mmol, 1,3 echiv.), Pd(dppf)Cl₂ (169 mg, 0,23 mmol, 0,1 echiv.) și carbonat de potasiu (640 mg, 4,63 mmol, 2,0 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 100°C timp de 6 ore. După răcire la RT, amestecul a fost diluat cu apă (20 mL) și extras cu EtOAc (40 mL x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (40 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (400 mg, 90%) ca ulei maro. LCMS: [M+H]⁺ 192,2.

Etapa 2: 2-Amino-4-(2-metilprop-1-en-1-il)benzoat de metil

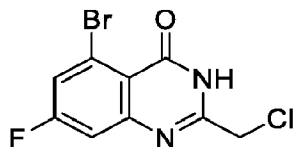
Preparat din acid 2-amino-4-(2-metilprop-1-en-1-il)benzoic în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A20, etapa 3. LCMS: [M+H]⁺ 206,2.

Etapa 3: 2-Amino-4-izobutilbenzoat de metil

O soluție de 2-amino-4-(2-metilprop-1-enil)benzoat de metil (200 mg, 0,97 mmol) și Pt/C (10% wet, 20 mg) în EtOAc (20 mL) a fost agitată la RT sub o atmosferă de H₂ peste noapte. Amestecul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (200 mg, 99%) ca ulei incolor. LCMS: [M+H]⁺ 208,2.

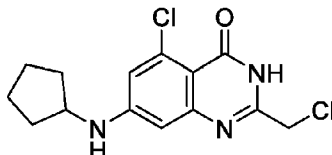
Etapa 4: 2-(Clorometil)-7-izobutilchinazolin-4(3H)-onă

Preparată din 2-amino-4-izobutilbenzoat de metil și cloroacetonitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16. LCMS: [M+H]⁺ 251,1.

Int-A40: 5-Bromo-2-(clorometil)-7-fluorochinazolin-4(3H)-onă

Preparată din 3-bromo-5-fluoroanilină în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A20. LCMS: [M+H]⁺ 290,9;

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 7,76 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H).

Int-A41: 5-Cloro-2-(clorometil)-7-(ciclopentilamino)chinazolin-4(3H)-onă**Etapa 1: 4-Bromo-2-cloro-6-fluorobenzoat de metil**

Preparat din acid 4-bromo-2-cloro-6-fluorobenzoic în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A20, etapa 3.

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7,41 (s, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 3,96 (s, 3H).

Etapa 2: 2-Cloro-4-(ciclopentilamino)-6-fluorobenzoat de metil

La o soluție de 4-bromo-2-cloro-6-fluorobenzoat de metil (2,0 g, 7,48 mmol, 1,0 echiv.) și ciclopentan amină (0,76 g, 8,97 mmol, 1,2 echiv.) în toluen (5 mL) sub o atmosferă de N₂ s-au adăugat Cs₂CO₃ (4,87 g, 15,0 mmol, 2,0 echiv.), BINAP (931 mg, 1,5 mmol, 0,2 echiv.) și Pd(OAc)₂ (168 mg, 0,75 mmol, 0,1 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 30 min. După răcire la RT, amestecul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 10:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (2,0 g, 98%) ca ulei incolor. LCMS: [M+H]⁺ 272,1.

Etapa 3: 2-Cloro-4-(ciclopentilamino)-6-((2,4-dimetoxibenzil)amino)benzoat de metil

La o soluție de 2-cloro-4-(ciclopentilamino)-6-fluorobenzoat de metil (2,0 g, 7,36 mmol, 1,0 echiv.) și (2,4-dimetoxifenil)metanamină (3,69 g, 22,1 mmol, 3,0 echiv.) în NMP (30 mL) sub o atmosferă de N₂ s-au adăugat K₂CO₃ (2,03 g, 14,7 mmol, 2,0 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 100°C peste noapte. După răcire la RT, amestecul a fost diluat cu apă (90 mL) și extras cu EtOAc (30 mL x 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost

purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 8:1 până la 5:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (1,6 g, 56%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 419,1.

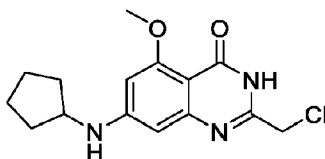
Etapa 4: 2-Amino-6-cloro-4-(ciclopentilamino)benzoat de metil

La o soluție de 2-cloro-4-(ciclopentilamino)-6-((2,4-dimetoxibenzil)amino) benzoat de metil (1,6 g, 3,82 mmol, 1,0 echiv.) în DCM (10 mL) s-a adăugat TFA (5 mL) și amestecul a fost agitat la RT timp de 30 min. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost diluat cu o soluție apoasă saturată de Na_2CO_3 (30 mL) și extras cu EtOAc (30 mL x 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 5:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (610 mg, 59%) ca solid galben. LCMS: $[M+H]^+$ 269,1.

Etapa 5: 5-Cloro-2-(clorometil)-7-(ciclopentilamino)chinazolin-4(3H)-onă

Preparată din 2-amino-6-cloro-4-(ciclopentilamino)benzoat de metil și cloroacetonitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 312,1.

Int-A42: 2-(Clorometil)-7-(ciclopentilamino)-5-metoxichinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 4-Bromo-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-fluorobenzoat de metil

Preparat din 4-bromo-2,6-difluorobenzoat de metil în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A41, etapa 3. LCMS: $[M+H]^+$ 398,0.

Etapa 2: Acid 4-bromo-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-metoxibenzoic

La o soluție de 4-bromo-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-fluorobenzoat de metil (3,98 g, 9,99 mmol, 1,0 echiv.) în metanol (20 mL) și NMP (20 mL) s-a adăugat NaH (60% g/g suspensie în ulei, 2,0 g, 50,0 mmol, 5,0 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 120°C peste noapte. După răcire la RT, amestecul a fost ajustat la pH 4 cu 6 M HCl și precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare pentru a da compusul din titlu (1,4 g, 35%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 396,0.

Etapa 3: 4-Bromo-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-metoxibenzoat de metil

Preparat din acid 4-bromo-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-metoxibenzoic în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A20 etapa 3. LCMS: $[M+H]^+$ 410,1.

Etapa 4: 4-(Ciclopentilamino)-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-metoxibenzoat de metil

La o soluție de 4-bromo-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-metoxibenzoat de metil (820 mg, 2,0 mmol, 1,0 echiv.) și ciclopentanamină (255 mg, 3,0 mmol, 1,5 echiv.) în toluen (15 mL) sub o atmosferă de N_2 s-au adăugat Cs_2CO_3 (1,95 g, 6,0 mmol, 3,0 echiv.), Xantphos (231 mg, 0,4 mmol, 0,2 echiv.) și $Pd(OAc)_2$ (45 mg, 0,20 mmol, 0,1 echiv.) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 8 ore. După răcire la RT, amestecul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 7:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (680 mg, 82%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 415,2.

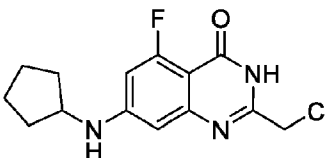
Etapa 5: 2-Amino-4-(ciclopentilamino)-6-metoxi-benzoat de metil

Preparat din 4-(ciclopentilamino)-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-metoxibenzoat de metil în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A41, etapa 4. LCMS: $[M+H]^+$ 265,2.

Etapa 6: 2-(Clorometil)-7-(ciclopentilamino)-5-metoxichinazolin-4(3H)-onă

Preparată din 2-amino-4-(ciclopentilamino)-6-metoxi-benzoat de metil și cloroacetonitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 308,1.

Int-A43: 2-(Clorometil)-7-(ciclopentilamino)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă

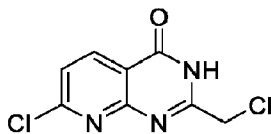


Etapa 1: 2-Amino-4-(ciclopentilamino)-6-fluorobenzoat de metil

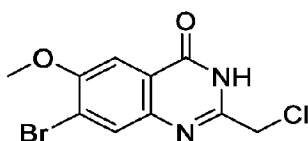
Preparat din 4-bromo-2,6-difluorobenzoat de metil în conformitate cu metoda descrisă pentru Int 39, etapa 2, 3 și 4. LCMS: $[M+H]^+$ 253,1.

Etapa 2: 2-(Clorometil)-7-(ciclopentilamino)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă

Preparată din 2-amino-4-(ciclopentilamino)-6-fluorobenzoat de metil și cloroacetonitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 296,1.

Int-A44: 7-Cloro-2-(clorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-onă

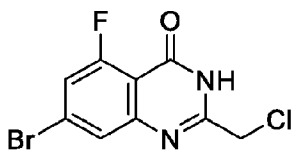
O soluție de 2-amino-6-cloro-piridin-3-carboxamidă (500 mg, 2,91 mmol, 1,0 echiv.) în 2-cloro-1,1,1-trimetoxi-etan (5 mL) a fost încălzită la 120°C sub o atmosferă de N₂ timp de 3 ore. Amestecul a fost apoi filtrat și turta de filtru a fost spălată cu EtOAc/eter de petrol (1:3, 20 mL) apoi uscată sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (450 mg, ~50% puritate, 33%) ca solid maro, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS: [M+H]⁺ 230,0.

Int-A45: 7-Bromo-2-(clorometil)-6-metoxichinazolin-4(3H)-onă**Etapa 1: 2-Amino-4-bromo-5-metoxibenzoat de etil**

Preparat din acid 4-bromo-5-fluoro-2-nitrobenzoic în conformitate cu procedura descrisă în WO2014128655.

Etapa 2: 7-Bromo-2-(clorometil)-6-metoxichinazolin-4(3H)-onă

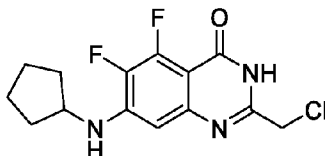
Preparată din 2-amino-4-bromo-5-metoxibenzoat de etil și cloroacetonitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16. LCMS: [M+H]⁺ 303,0.

Int-A46: 7-Bromo-2-(clorometil)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă**Etapa 1: 4-Bromo-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-fluorobenzoat de metil**

Preparat din 4-bromo-2,6-difluorobenzoat de metil și (2,4-dimetoxifenil)metanamină în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A41, etapa 3. LCMS: [M+H]⁺ 398,0.

Etapa 2: 7-Bromo-2-(clorometil)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă

Un amestec de 4-bromo-2-[(2,4-dimetoxifenil)metilamino]-6-fluoro-benzoat de metil (100 g, 251 mmol, 1,0 echiv.), 2-cloroacetonitril (47,7 mL, 753 mmol, 3,0 echiv.) și o soluție 4 M HCl în dioxan (300 mL) a fost încălzit la 100°C peste noapte. După răcire la RT, amestecul a fost filtrat și solidul colectat a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM:MeOH, 50:1 până la 10:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (84 g, >100%) ca solid galben deschis, care a fost utilizat în etapele ulterioare fără purificare suplimentară LCMS: [M+H]⁺ 290,9.

Int-A47: 2-(Clorometil)-7-(ciclopentilamino)-5,6-difluorochinazolin-4(3H)-onă**Etapa 1: 6-Amino-2,3,4-trifluorobenzoat de metil**

Preparat din 3,4,5-trifluoroanilină în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A20, etapele 1, 2 și 3. LCMS: [M+H]⁺ 206,0.

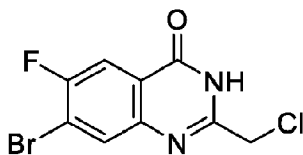
Etapa 2: 6-Amino-4-(ciclopentilamino)-2,3-difluorobenzoat de metil

Un amestec de 6-amino-2,3,4-trifluoro-benzoat de metil (2,05 g, 9,99 mmol, 1,0 echiv.), ciclopentanamină (1,18 mL, 12,0 mmol) și K₂CO₃ (1,38 g, 9,99 mmol, 1,0 echiv.) în DMSO (20 mL) a fost încălzit la 55°C timp de 16 ore. După răcire la RT, amestecul a fost diluat cu EtOAc (100 mL), spălat cu saramură (20 mL x 3) și stratul organic a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin coloană C18 cu fază inversă (Biotage, 40% până la ACN în apă 80%) pentru a da compusul din titlu (1,1 g, 41%) ca solid verde pal. LCMS: [M+H]⁺ 271,1.

Etapa 3: 2-(Clorometil)-7-(ciclopentilamino)-5,6-difluorochinazolin-4(3H)-onă

Preparată din 6-amino-4-(ciclopentilamino)-2,3-difluorobenzoat de metil și cloroacetonitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 314,1.

Int-A48: 7-Bromo-2-(clorometil)-6-fluorochinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 4-Bromo-5-fluoro-2-nitrobenzoat de metil

Preparat din acid 4-bromo-5-fluoro-2-nitrobenzoic în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A20, etapa 3.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 8,20 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

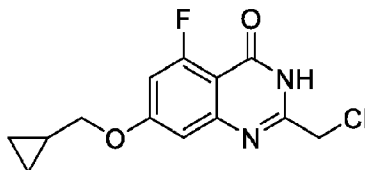
Etapa 2: 2-Amino-4-bromo-5-fluorobenzoat de metil

La o soluție de 4-bromo-5-fluoro-2-nitrobenzoat de metil (2,0 g, 7,19 mmol, 1,0 echiv.) în etanol (20 mL) și apă (10 mL) s-au adăugat NH_4Cl (1,15 g, 21,6 mmol, 3,0 echiv.) și zinc (1,41 g, 21,6 mmol, 3,0 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 40°C timp de 2 ore. După răcire la RT, amestecul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu apă (50 mL) și extras cu EtOAc (50 mL x 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 20: 1, v/v) pentru a da compusul din titlu (390 mg, 22%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 248,0.

Etapa 3: 7-Bromo-2-(clorometil)-6-fluorochinazolin-4(3H)-onă

Preparată din 2-amino-4-bromo-5-fluorobenzoat de metil și cloroacetonitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 291,0.

Int-A49: 2-(Clorometil)-7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 2-((2,4-Dimetoxibenzil)amino)-6-fluoro-4-hidroxibenzoat de metil

La o soluție de 4-bromo-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-fluorobenzoat de metil (50 g, 126 mmol, 1,0 echiv.; vezi Int-A42, etapa 1) în 1,4-dioxan (150 mL) și apă (150 mL) s-au adăugat NaOH (12,6 g, 314 mmol, 3,0 echiv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,3 g, 2,51 mmol, 0,01 echiv.) și t-BuXphos (1,06 g, 2,51 mmol, 0,01 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 90°C sub o atmosferă de N_2 timp de 3 ore. După răcire la RT, amestecul a fost filtrat și filtratul a fost ajustat la pH 5 cu 0,5 M HCl și extras cu EtOAc (300 mL x 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 5:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (25 g, 48%) ca solid galben. LCMS: $[M+H]^+$ 336,1.

Etapa 2: 4-(Ciclopropilmetoxi)-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-fluorobenzoat de metil

La o soluție de 2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-fluoro-4-hidroxibenzoat de metil (3,2 g, 8,11 mmol, 1,0 echiv.) în DMF (20 mL) s-au adăugat bromometilciclopropan (1,31 g, 9,73 mmol, 1,2 echiv.) și K_2CO_3 (2,24 g, 16,2 mmol, 2,0 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 80°C timp de 3 ore. După răcire la RT, amestecul a fost diluat cu apă (100 mL) și extras cu EtOAc (100 mL x 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 10/1, v/v) pentru a da compusul din titlu (2,4 g, 76%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 390,2.

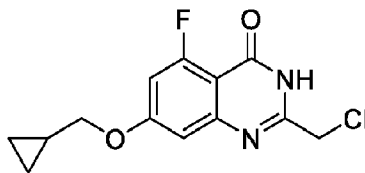
Etapa 3: 2-Amino-4-(ciclopropilmetoxi)-6-fluorobenzoat de metil

La o soluție de 4-(ciclopropilmetoxi)-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-fluorobenzoat de metil (1,6 g, 4,11 mmol, 1,0 echiv.) în DCM (8,0 mL) s-a adăugat TFA (4,0 mL) și amestecul a fost agitat la RT timp de 2 ore. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM:MeOH, 20/1, v/v) pentru a da compusul din titlu (0,9 g, 91%) ca solid maro. LCMS: $[M+H]^+$ 240,1.

Etapa 4: 2-(Clorometil)-7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă

Preparată din 2-amino-4-(ciclopropilmetoxi)-6-fluorobenzoat de metil și cloroacetonitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 283,1.

Sinteză alternativă de Int-A49: 2-(Clorometil)-7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă

**Etapa 1: 4-(Ciclopropilmetoxi)-2,6-difluorobenzoat de metil**

Un amestec de 2,6-difluoro-4-hidroxibenzoat de metil, a cărui preparare este descrisă în Exemplul 333, etapa 4 (180 g, 957 mmol), (bromometil)ciclopropan (102 mL, 1,05 mol) și K₂CO₃ (330 g, 2,39 mol) în DMSO (1 L) a fost încălzit la 80°C peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă (5 L) și extras cu EtOAc (1 L × 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă (800 mL), saramură (800 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (214 g, 92%) ca ulei maro. LCMS: [M+H]⁺ 243,1.

Etapa 2: 4-(Ciclopropilmetoxi)-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-fluorobenzoat de metil

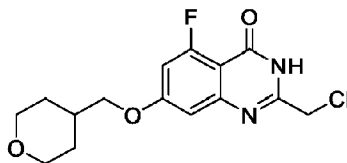
Un amestec de 4-(ciclopropilmetoxi)-2,6-difluorobenzoat de metil (214 g, 881 mmol), (2,4-dimetoxifenil)metanamină (139 mL, 926 mmol) și K₂CO₃ (243 g, 1,76 mol) în NMP (1 L) a fost încălzit la 80°C peste noapte. Amestecul a fost turnat în apă (5 L) și precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și spălat cu apă (800 mL). Turta de filtru a fost dizolvată în DCM (2,5 L) și spălată cu saramură (800 mL). Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄ și concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (343 g, 99%) ca un solid alburiu. LCMS: [M+Na]⁺ 412,1.

Etapa 3: 2-Amino-4-(ciclopropilmetoxi)-6-fluorobenzoat de metil

La o soluție de 4-(ciclopropilmetoxi)-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-fluorobenzoat de metil (1,6 g, 4,11 mmol, 1,0 echiv.) în DCM (8,0 mL) s-a adăugat TFA (4,0 mL) și amestecul a fost agitat la RT timp de 2 ore. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduuul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM:MeOH, 20/1, v/v) pentru a da compusul din titlu (0,9 g, 91%) ca solid maro. LCMS: [M+H]⁺ 240,1.

Etapa 4: 2-(Clorometil)-7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă

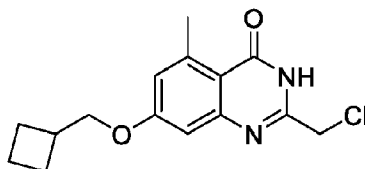
Preparată din 2-amino-4-(ciclopropilmetoxi)-6-fluorobenzoat de metil și cloroacetonitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16. LCMS: [M+H]⁺ 283,1.

Int-A50: 2-(Clorometil)-5-fluoro-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă**Etapa 1: 2-Amino-6-fluoro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoat de metil**

Preparat din 2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-fluoro-4-hidroxibenzoat de metil și 4-(bromometil)tetrahidro-2H-piran în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A49, etapele 2 și 3. LCMS: [M+H]⁺ 284,1.

Etapa 2: 2-(Clorometil)-5-fluoro-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă

Preparată din 2-amino-6-fluoro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoat de metil și cloroacetonitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16. LCMS: [M+H]⁺ 327,1.

Int-A51: 2-(Clorometil)-7-(ciclobutilmetoxi)-5-metilchinazolin-4(3H)-onă**Etapa 1: 4-Bromo-2-fluoro-6-metilbenzoat de metil**

Preparat din acid 4-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoic în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A20 etapa 3.

Etapa 2: 4-Bromo-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-metilbenzoat de metil

Preparat din 4-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoat de metil și (2,4-dimetoxifenil)metanamină în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A41, etapa 3. LCMS: [M+H]⁺ 394,1.

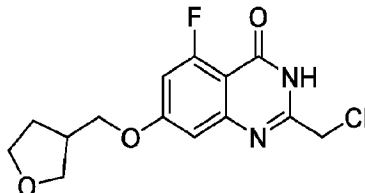
Etapa 3: 2-Amino-4-(ciclobutilmetoxi)-6-metilbenzoat de metil

Preparat din 4-bromo-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-metilbenzoat de metil și (bromometil)ciclobutan în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A49, etapele 1, 2 și 3. LCMS: $[M+H]^+$ 250,1.

Etapa 4: 2-(Clorometil)-7-(ciclobutilmetoxi)-5-metilchinazolin-4(3H)-onă

Preparată din 2-amino-4-(ciclobutilmetoxi)-6-metilbenzoat de metil și cloroacetoneitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 293,1.

Int-A52: 2-(Clorometil)-5-fluoro-7-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: Metansulfonat de (tetrahidrofuran-3-il)metil

Preparat din (tetrahidrofuran-3-il)metanol în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-B3, etapa 1 și utilizat direct în etapa următoare.

Etapa 2: 2-Amino-6-fluoro-4-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)benzoat de metil

Preparat din 2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-fluoro-4-hidroxibenzoat de metil și metansulfonat de (tetrahidrofuran-3-il)metil în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A47, etapele 2 și 3. LCMS: $[M+H]^+$ 270,1.

Etapa 3: 2-(Clorometil)-5-fluoro-7-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi) chinazolin-4(3H)-onă

Preparată din 2-amino-6-fluoro-4-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)benzoat de metil și cloroacetoneitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 313,0.

Int-A53: 2-(Clorometil)-5-fluoro-7-hidroxichinazolin-4(3H)-onă



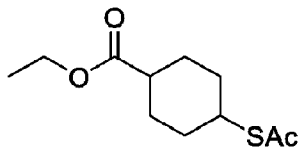
Etapa 1: 2-((2,4-Dimetoxibenzil)amino)-6-fluoro-4-hidroxibenzoat de metil

La o soluție de 4-bromo-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-fluorobenzoat de metil (50,0 g, 125 mmol) în 1,4-dioxan (150 mL) și apă (150 mL) s-au adăugat KOH (14,1 g, 251,1 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,15 g, 1,26 mmol) și t-BuXphos (1,06 g, 2,51 mmol) și amestecul a fost încălzit la 90°C sub o atmosferă de N_2 timp de 3 ore. După răcire la RT, amestecul a fost extras cu EtOAc (300 mL). Stratul organic a fost spălat cu saramură (100 mL x 3), uscat pe Na_2SO_4 și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 5:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (29,0 g, 55%) ca solid galben. LCMS: $[M+H]^+$ 336,0.

Etapa 2: 2-(Clorometil)-5-fluoro-7-hidroxichinazolin-4(3H)-onă

Preparată din 2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-fluoro-4-hidroxibenzoat de metil și cloroacetoneitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 229,0.

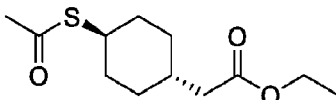
Int-B14: 4-(Acetiltio)ciclohexan-1-carboxilat de etil



Preparat din 4-hidoxiciclohexan-1-carboxilat de etil în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-B3, etapele 1 și 2 și obținut ca amestec 2:1 de izomeri *cis* și *trans*.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 4,10-4,02 (m, 2H), 3,70 (m, 0,67H), 3,31 (m, 0,33H), 2,51- 2,44 (m, 1H), 2,24 (s, 2H), 2,23 (s, 1H), 2,19-2,17 (m, 2H), 2,04 - 1,91 (m, 4H), 1,66 - 1,46 (m, 2H), 1,20 - 1,17 (m, 3H).

Int-B15: 2-(Trans-4-(acetiltio)ciclohexil)acetat de etil



Etapa 1: 2-(Cis-4-hidoxiciclohexil)acetat de etil

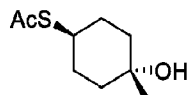
Preparat din 2-(4-hidroxifenil)acetat de etil în conformitate cu procedura descrisă în WO2006/044524.

Etapa 2: 2-(Trans-4-(acetiltio)ciclohexil)acetat de etil

Preparat din 2-(cis-4-hidroxiciclohexil)acetat de etil în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-B3, etapele 1 și 2.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,06 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,26 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 3H), 1,43-1,33 (m, 2H), 1,18 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,13-1,03 (m, 2H)

Int-B16: Etantioat de S-((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)



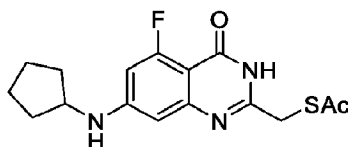
Etapa 1: Metansulfonat de (trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil

Preparat din (cis)-1-metilciclohexan-1,4-diol în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-B3, etapa 1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,60 - 4,49 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 1,86 - 1,70 (m, 4H), 1,63 - 1,51 (m, 2H), 1,45 - 1,32 (m, 2H), 1,09 (s, 3H). Nu a fost observat un semnal (OH).

Etapa 2: Etantioat de S-((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)

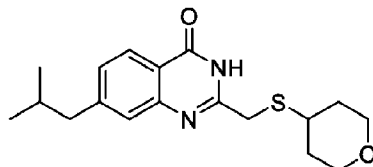
Preparat din metansulfonat de (trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-B3, etapa 2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,60 - 3,50 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,02 - 1,89 (m, 2H), 1,49 - 1,37 (m, 6H), 1,08 (s, 3H). Nu a fost observat un semnal (OH).

Int-C12: S-((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil) etantioat



Preparat din Int-A41 și KSAC în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-C1. LCMS: [M+H]⁺ 336,1.

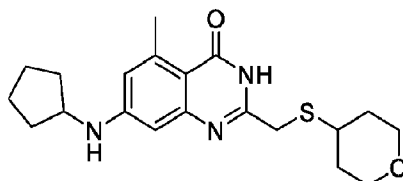
Exemplul 202: 7-Izobutil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă



La o soluție de Int-A39 (100 mg, 0,40 mmol, 1,0 echiv.) și Int-B1 (64 mg, 0,40 mmol, 1,0 echiv.) în THF (2 mL) s-a adăugat 2 M NaOH (0,8 mL) și amestecul a fost agitat sub o atmosferă de N₂ la RT peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă (5 mL) și extras cu EtOAc (20 mL x 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (DCM:MeOH, 20:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (45 mg, 34%) ca solid galben. LCMS: [M+H]⁺ 333,2;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,2 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,34-3,28 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,91 (m, 3H), 1,45 (m, 2H), 0,88 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

Exemplul 203: 7-(Ciclopentilamino)-5-metil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 5-Bromo-7-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H) -onă

Preparată din Int-A40 și Int-B 1 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 202. LCMS: [M+H]⁺ 373,0.

Etapa 2: 7-Fluoro-5-metil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

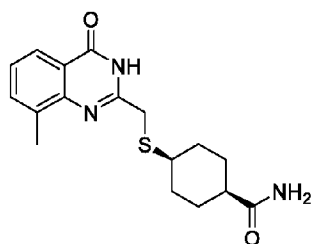
La o soluție de 5-bromo-7-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă (373 mg, 1,0 mmol, 1,0 echiv.) și 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (376 mg, 3,0 mmol, 3,0 echiv.) în dioxan/apă (10:1, 22 mL) sub o atmosferă de N₂ s-au adăugat K₂CO₃ (276 mg, 2,0 mmol, 2,0 echiv.) și PdCl₂(dppf) (82 mg, 0,1 mmol, 0,1 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 100°C peste noapte. După răcire la RT, amestecul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM:MeOH, 100:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (230 mg, 75%) ca solid roz. LCMS: [M+H]⁺ 309,1.

Etapa 3: 7-(Ciclopentilamino)-5-metil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio) metil) chinazolin-4(3H)-onă

Preparată din 7-fluoro-5-metil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă și ciclopentanamină în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 126. LCMS: [M+H]⁺ 374,2;

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 6,54 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,95-3,80 (m, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,42 (t, J = 10,4 Hz, 2H), 3,06-2,95 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,95-1,89 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 4H).

Exemplul 204: cis-4-(((8-Metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) ciclohexan-1-carboxamidă



Etapa 1: Acid 4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2 il)metil)tio)ciclohexan-1-carboxilic

Preparat din Int-A1 și Int-B14 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 202. Această reacție de cuplare a fost efectuată cu hidroliza concomitentă a esterului pentru a da direct compusul din titlu. LCMS: [M+H]⁺ 333,1.

Etapa 2: Acid cis-4-(((8 Metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2 il)metil)tio) ciclohexan-1-carboxilic și acid trans-4-(((8-Metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexan-1-carboxilic

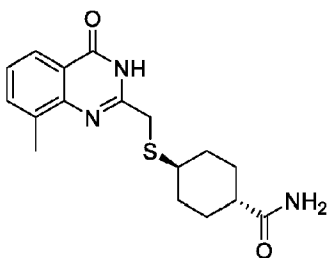
Acidul 4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexan-1-carboxilic a fost purificat suplimentar prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μm, coloană 250 x 21,2 mm, eluând cu un gradient de MeOH în apă cu 0,1% TFA, la un debit de 20 mL/min) pentru a da izomerul *trans* ca primul izomer de eluare, LCMS: [M+H]⁺ 333,1 și izomerul *cis* ca al doilea izomer de eluare, LCMS: [M+H]⁺ 333,1.

Etapa 3: cis-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexan-1-carboxamidă

Preparată din acid *cis*-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) ciclohexan-1-carboxilic și NH₄Cl în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 77, etapa 2. LCMS: [M+H]⁺ 332,2;

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,26-3,22 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,31-2,23 (m, 1H), 1,95-1,76 (m, 6H), 1,66-1,56 (m, 2H).

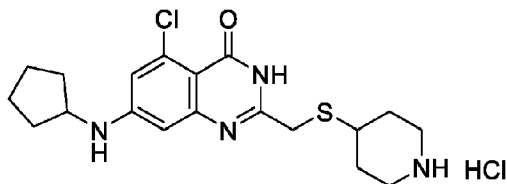
Exemplul 205: trans-4-(((8-Metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) ciclohexan-1-carboxamidă



Preparată din acid *trans*-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) ciclohexan-1-carboxilic și NH₄Cl în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 77, etapa 2. LCMS: [M+H]⁺ 332,2;

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,74-2,81 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,25-2,14 (m, 3H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,53-1,43 (m, 2H), 1,38-1,29 (m, 2H).

Exemplul 206: Clorhidrat de 5-cloro-7-(ciclopentilamino)-2-((piperidin-4-iltio) metil)chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 4-(((5-Cloro-7-(ciclopentilamino)-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil) tio)piperidin-1-carboxilat de terț-butil

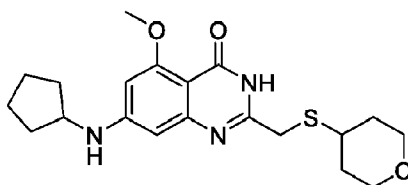
Preparat din Int-A41 și Int-B2 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 202. LCMS: $[M+H]^+$ 493,2.

Etapa 2: Clorhidrat de 5-cloro-7-(ciclopentilamino)-2-((piperidin-4-iltio)metil) chinazolin-4(3H)-onă

Preparat din 4-(((5-cloro-7-(ciclopentilamino)-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-carboxilat de terț-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48, etapa 2. LCMS: $[M+H]^+$ 393,2;

1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 6,91 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 2H), 3,35-3,26 (m, 1H), 3,16-3,10 (m, 2H), 2,37-2,28 (m, 2H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,84-1,64 (m, 6H), 1,62-1,53 (m, 2H).

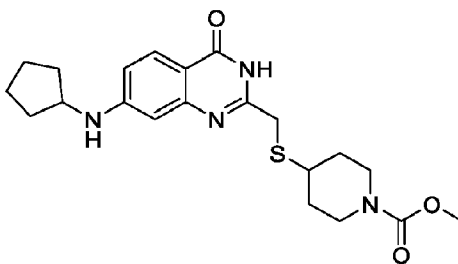
Exemplul 207: 7-(Ciclopentilamino)-5-metoxi-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio) metil)chinazolin-4(3H)-onă



Preparată din Int-A42 și Int-B 1 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 202. LCMS: $[M+H]^+$ 390,1.

1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,3 (s, 1H), 6,52 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,87-3,76 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,33-3,27 (m, 2H), 3,10-2,97 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 4H), 1,76-1,63 (m, 2H), 1,60-1,52 (m, 2H), 1,52-1,36 (m, 4H).

Exemplul 208: 4-(((7-(ciclopentilamino)-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil) tio)piperidin-1-carboxilat de metil



Etapa 1: 4-(((7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-carboxilat de terț-butil

Preparat din Int-A9 și Int-B2 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 202. LCMS: $[M+H]^+$ 394,1.

Etapa 2: 4-(((7-(ciclopentilamino)-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) piperidin-1-carboxilat de terț-butil

Preparat din 4-(((7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-carboxilat de terț-butil și ciclopentanamină în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 126. LCMS: $[M+H]^+$ 459,2.

Etapa 3: Clorhidrat de 7-(ciclopentilamino)-2-((piperidin-4-yltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

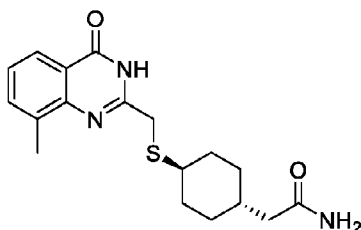
Preparat din 4-(((7-(ciclopentilamino)-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) piperidin-1-carboxilat de terț-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48, etapa 2. LCMS: $[M+H]^+$ 359,2.

Etapa 4: 4-(((7-(Ciclopentilamino)-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) piperidin-1-carboxilat de metil

La o soluție de clorhidrat de 7-(ciclopentilamino)-2-((piperidin-4-iltio)metil) chinazolin-4(3H)-onă (110 mg, 0,28 mmol, 1,0 echiv.) în NMP (4 mL) s-a adăugat K₂CO₃ (85 mg, 0,61 mmol, 2,2 echiv.) urmat de carbonocloridat de metil (32 mg, 0,33 mmol, 1,2 echiv.) în picătură și amestecul a fost încălzit la 40°C peste noapte. După răcire la RT, amestecul a fost diluat cu apă (30 mL) și extras cu EtOAc (30 mL x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (20 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (DCM:MeOH, 20:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (5 mg, 4%) ca solid galben. LCMS: [M+H]⁺ 417,2;

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,00-3,90 (m, 2H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,05-2,94 (m, 3H), 2,11-1,93 (m, 4H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,64-1,54 (m, 2H), 1,52-1,39 (m, 2H).

Exemplul 209: 2-((trans-4-(((8-Metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) ciclohexil)acetamidă



Etapa 1: Acid 2-((trans-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) ciclohexil)acetic

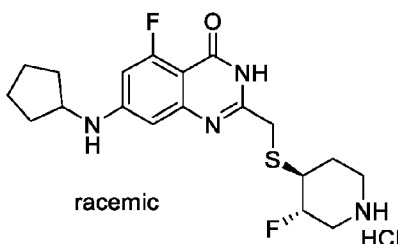
Preparat din Int-A1 și Int-B 15 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 202. Această reacție de cuplare a fost efectuată cu hidroliza concomitentă a esterului pentru a da direct compusul din titlu. LCMS: [M+H]⁺ 347,1.

Etapa 2: 2-((trans-4-(((8-Metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) ciclohexil)acetamidă

Preparat din acid 2-((trans-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) ciclohexil)acetic și NH₄Cl în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 77, etapa 2. LCMS: [M+H]⁺ 346,2;

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 12,3 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (br s, 1H), 6,89 (br s, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,50 (3H, ascuns de maximumul solventului), 2,00-2,09 (m, 2H), 1,89 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,70-1,73 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 1H), 1,26-1,18 (m, 2H), 0,98-0,88 (m, 2H).

Exemplul 210: Clorhidrat de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((trans-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: cis-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilat de terț-butil

Preparat din 3-fluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilat de terț-butil în conformitate cu literatura WO2011036576.

Etapa 2: cis-3-fluoro-4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil

Preparat din cis-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilat de terț-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Int B3, etapa 1. LCMS: [M+H]⁺ 298,1.

Etapa 3: trans-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il) metil)tio)-3-fluoropiperidin-1-carboxilat de terț-butil

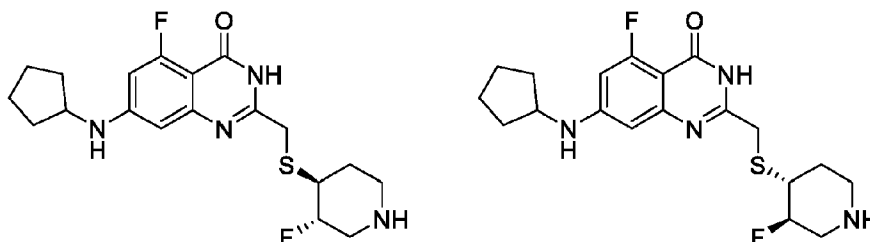
La o soluție de Int-C12 (100 mg, 0,30 mmol, 1,0 echiv.) și cis-3-fluoro-4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilat de terț-butil (177 mg, 0,90 mmol, 3,0 echiv.) în DMF (2 mL) la RT sub o atmosferă de N₂ s-a adăugat 2 M NaOH (0,6 mL) și amestecul a fost încălzit la 100°C timp de 3 ore. Amestecul a fost turnat în apă (5 mL), extras cu EtOAc (10 mL x 3) și straturile organice combinate au fost spălate cu apă (10 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (eter de petrol:EtOAc, 1:2, v/v) pentru a da compusul din titlu (30 mg, 20%) ca solid galben. LCMS: [M+H]⁺ 495,2.

Etapa 4: Clorhidrat de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((trans-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

Preparat din trans-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)-3-fluoropiperidin-1-carboxilat de *terț*-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48, etapa 2. LCMS: $[M+H]^+$ 395,1;

1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 12,0 (br s, 1H), 9,37 (br s, 1H), 9,09 (br s, 1H), 6,50-6,46 (m, 2H), 4,96-4,84 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 3H), 3,53-3,34 (m, 2H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,12-2,97 (m, 2H), 2,34-2,22 (m, 1H), 1,99-1,93 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,42-1,73 (m, 6H).

Exemplul 211: 7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă și 7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă



Exemplul 210 a fost purificat suplimentar prin prep-HPLC chirală (Chiralpak IE-3, 3 μ m, coloană 0,46x5 cm, eluând cu un gradient de MTBE(0,1% DEA):IPA 50:50 la un debit de 1,0 mL/min, pentru a da compuşii din titlu cu timpi de retenție de 1,99 minute (211a) și 2,72 minute (211b).

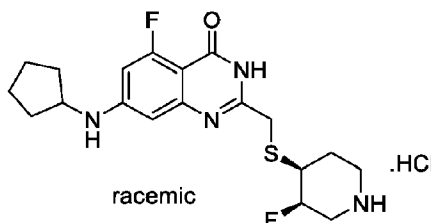
Exemplul 211a: LCMS: $[M+H]^+$ 395,2;

1H RMN (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 6,48-6,43 (m, 2H), 4,84-4,80 (m, 1H), 3,86-3,70 (m, 3H), 3,45-3,30 (m, 2H), 3,15-2,96 (m, 3H), 2,40-2,28 (m, 1H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,80-1,52 (m, 7H).

Exemplul 211b: LCMS: $[M+H]^+$ 395,2;

1H RMN (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 6,48-6,42 (m, 2H), 4,84-4,80 (m, 1H), 3,86-3,72 (m, 3H), 3,31-3,20 (m, 2H), 2,96-2,74 (m, 3H), 2,20-2,17 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,80-1,52 (m, 7H).

Exemplul 212: Clorhidrat de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((cis-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

**Etapa 1: trans-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilat de *terț*-butil**

Preparat din 3-fluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilat de *terț*-butil în conformitate cu literatura WO2011036576.

Etapa 2: trans-3-fluoro-4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil

Preparat din trans-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilat de *terț*-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Int B3, etapa 1. LCMS: $[M+H]^+$ 298,1.

Etapa 3: cis-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il) metil)tio)-3-fluoropiperidin-1-carboxilat de *terț*-butil

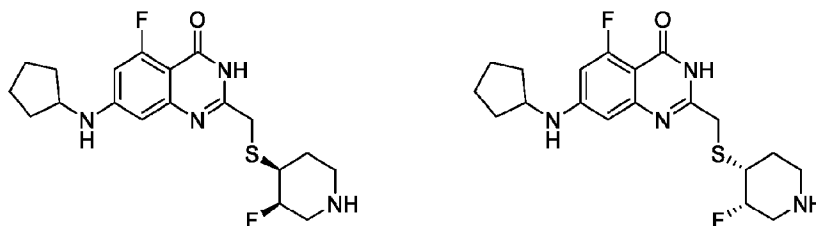
Preparat din Int-C12 și trans-3-fluoro-4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 210, etapa 3. LCMS: $[M+H]^+$ 495,2.

Etapa 4: Clorhidrat de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((cis-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

Preparat din cis-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)-3-fluoropiperidin-1-carboxilat de *terț*-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48, etapa 2. LCMS: $[M+H]^+$ 395,2;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,9 (br s, 1H), 9,28 (br s, 1H), 8,67 (br s, 1H), 7,00 (br s, 1H), 6,48-6,42 (m, 2H), 5,09 (d, J = 44,8 Hz, 1H), 3,84-3,65 (m, 3H), 3,57 (m, 1H), 3,43-3,16 (m, 3H), 2,96 (m, 1H), 2,09-1,82 (m, 4H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 2H), 1,52-1,41 (m, 2H).

Exemplul 213: 7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((3*R*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3*H*)-onă și 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3*H*)-onă



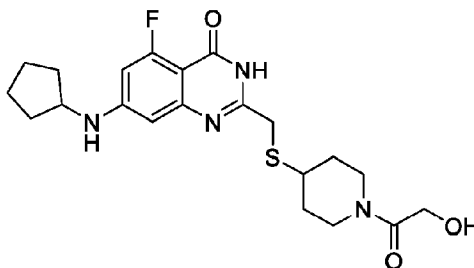
Exemplul 212 a fost purificat suplimentar prin prep-HPLC chirală (Chiralpak IG-3, 3 μ m, coloană 0,46x10 cm, eluând cu un gradient de MTBE (0,1% DEA):EtOH 70:30 la un debit de 1,0 mL/min) pentru a da compușii din titlu cu timpi de retenție de 3,79 minute (213a) și 4,87 minute (213b).

Exemplul 213a: LCMS: $[M+H]^+$ 395,2;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,66 (br s, 1H), 6,84-6,83 (m, 1H), 6,43-6,36 (m, 2H), 4,69-4,57 (m, 1H), 3,81-3,77 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 2H), 3,37-3,02 (m, 2H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,70-2,51 (m, 2H), 2,50-2,43 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,65-1,48 (m, 8H). Exemplul 213b: LCMS: $[M+H]^+$ 395,2;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,66 (br s, 1H), 6,84-6,83 (m, 1H), 6,43-6,36 (m, 2H), 4,69-4,57 (m, 1H), 3,81-3,77 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 2H), 3,37-3,02 (m, 2H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,70-2,51 (m, 2H), 2,50-2,43 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,65-1,48 (m, 8H).

Exemplul 214: 7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3*H*)-onă



Etapa 1: 4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil) tio)piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil

Preparat din Int-A43 și Int-B2 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 202. LCMS: $[M+H]^+$ 477,1.

Etapa 2: Clorhidrat de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil) chinazolin-4(3*H*)-onă

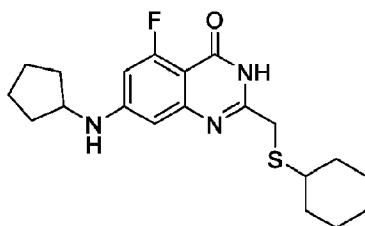
Preparat din 4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48, etapa 2. LCMS: $[M+H]^+$ 377,1.

Etapa 3: 7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)tio) metil)chinazolin-4(3*H*)-onă

La o soluție de clorhidrat de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3*H*)-onă (100 mg, 0,24 mmol, 1,0 echiv.) și Et_3N (75 mg, 0,72 mmol, 3,0 echiv.) în DMF (3 mL) s-au adăugat acid 2-hidroxiacetic (37 mg, 0,48 mmol, 2,0 echiv.), EDCI (98 mg, 0,51 mmol, 2,1 echiv.) și HOBt (68 mg, 0,51 mmol, 2,1 echiv.) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă (10 mL) și extras cu EtOAc (10 mL x 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (DCM:MeOH, 10:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (35 mg, 33%) ca solid alb. LCMS: $[M+H]^+$ 435,2;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,7 (s, 1H), 6,82 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,47 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,11-4,03 (m, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,05-3,03 (m, 2H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,02-1,86 (m, 4H), 1,67-1,65 (m, 2H), 1,57-1,56 (m, 2H), 1,50-1,29 (m, 4H).

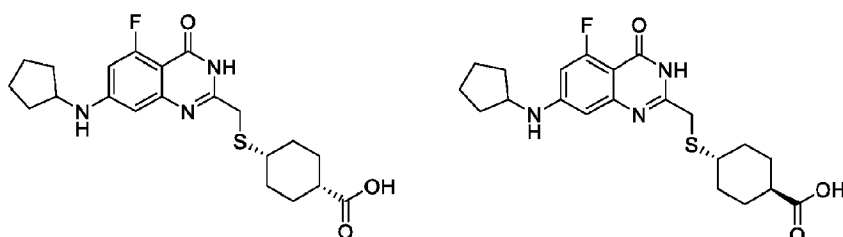
Exemplul 215: 2-((Ciclohexiltio)-7-(ciclopentilamino)-5-fluorochinazolin-4(3*H*)-onă



Preparată din Int-A43 și ciclohexantiol în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 202.
LCMS: $[M+H]^+$ 376,1;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,6 (s, 1H), 6,81 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 13,6, 2,4 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,87-2,74 (m, 1H), 2,02-1,87 (m, 4H), 1,75-1,60 (m, 4H), 1,60-1,39 (m, 5H), 1,30-1,15 (m, 5H).

Exemplul 216: Acid *cis*-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexan-1-carboxilic și **Exemplul 217:** acid *trans*-4-(((7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil) tio)ciclohexan-1-carboxilic



Etapă 1: Acid 4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il) metil)tio)ciclohexan-1-carboxilic

Preparat din Int-A43 și Int-B 14 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 202.
Această reacție de cuplare a fost efectuată cu hidroliza concomitentă a esterului pentru a da direct compusul din titlu. LCMS: $[M+H]^+$ 420,1.

Etapă 2: Acid *cis*-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexan-1-carboxilic și acid *trans*-4-(((7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexan-1-carboxilic

Acidul 4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) ciclohexan-1-carboxilic a fost purificat suplimentar prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μ m, coloană 250 $\times$ 21,2 mm, eluând cu un gradient de MeOH în apă cu 0,1% TFA, la un debit de 20 mL/min) pentru a da compuşii din titlu.

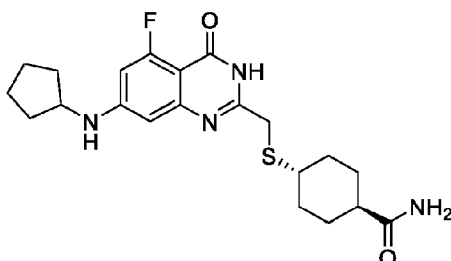
Exemplul 216: LCMS: $[M+H]^+$ 420,1;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,0 (br s, 1H), 6,90 (br s, 1H), 6,43 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,09 (m, 1H), 2,36-2,33 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,79-1,76 (m, 4H), 1,67-1,66 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 6H), 1,48-1,43 (m, 2H).

Exemplul 217: LCMS: $[M+H]^+$ 420,1;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,0 (br s, 1H), 7,07 (br s, 1H), 6,45 (dd, J = 13,6, 2,0 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,23-2,22 (m, 1H), 2,03-1,89 (m, 6H), 1,70-1,66 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,48-1,42 (m, 2H), 1,38-1,20 (m, 4H).

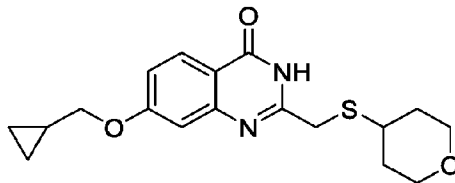
Exemplul 218: *trans*-4-(((7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexan-1-carboxamidă



Preparat din acid *trans*-4-(((7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexan-1-carboxilic și NH_4Cl în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 77, etapă 2. LCMS: $[M+H]^+$ 419,1;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,6 (br s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,41 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 2,75-2,68 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 2H), 1,78-1,75 (m, 2H), 1,70-1,63 (m, 2H), 1,61-1,64 (m, 2H), 1,49-1,43 (m, 2H), 1,39-1,29 (m, 2H), 1,23-1,14 (m, 2H).

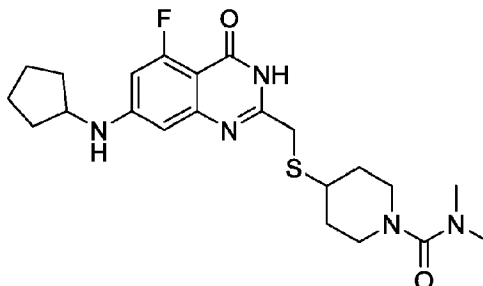
5 **Exemplul 219: 7-(Ciclopropilmetoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă**



La o soluție de 7-bromo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă (200 mg, 0,41 mmol, 1,0 echiv.) în 1,4-dioxan (2 mL) și apă (2 mL) sub o atmosferă de N₂ s-au adăugat t-BuXPhos (70 mg, 0,16 mmol, 0,4 echiv.), Pd₂(dba)₃ (38 mg, 0,04 mmol, 0,1 echiv.) și hidroxid de sodiu (49 mg, 1,24 mmol, 3,0 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 90°C peste noapte. După răcire la RT, s-au adăugat t-Bu₄NBr (322 mg, 1 mmol, 2,5 echiv.) și bromometilciclopropan (696 mg, 5,16 mmol, 12,0 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 40°C peste noapte. Pierderea grupării de protecție SEM a avut de asemenea loc în această reacție pentru a da direct compusul din titlu. După răcire la RT, amestecul a fost diluat cu apă (30 mL) și extras cu EtOAc (50 mL × 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (eter de petrol:EtOAc, 1:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (10 mg, 10%) ca solid alb. LCMS: [M+H]⁺ 347,1;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,1 (br s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,85-3,78 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,31-3,27 (m, 2H), 3,10-3,02 (m, 1H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 2H), 1,33-1,21 (m, 1H), 0,65-0,55 (m, 2H), 0,40-0,31 (m, 2H).

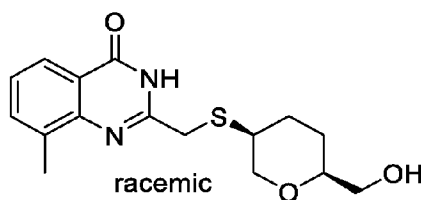
25 **Exemplul 220: 4-(((7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)-N,N-dimetilpiperidin-1-carboxamidă**



La o soluție de clorhidrat de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă (100 mg, 0,24 mmol, 1,0 echiv.) și Et₃N (74 mg, 0,72 mmol, 3,0 echiv.) în DCM (4,0 mL) sub o atmosferă de N₂ s-a adăugat N,N-dimetilcarbamoil clorură (31 mg, 0,29 mmol, 1,2 echiv.) și amestecul a fost agitat la 25°C timp de 2 ore. Amestecul a fost diluat cu apă (30 mL) și extras cu EtOAc (40 mL × 2). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (DCM:MeOH, 15:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (50 mg, 46%) ca solid alb. LCMS: [M+H]⁺ 448,2;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,7 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,82-3,75 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,46-3,42 (m, 2H), 3,01-2,94 (m, 1H), 2,78-2,75 (m, 2H), 2,70 (s, 6H), 1,98-1,90 (m, 4H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,50-1,35 (m, 4H).

35 **Exemplul 221: 2-(((Cis-6-(Hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă**



Etapa 1: 6-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3-ol

Preparat din 3,4-dihidro-2H-piran-2-carbaldehidă în conformitate cu literatura Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 3953. Produsul a fost obținut ca amestec 7:3 de izomeri *trans/cis*.

Etapa 2: Metansulfonat de trans-6-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3-il și metnasulfonat de cis-6-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3-il

La o soluție de 6-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3-ol (1,1 g, 2,97 mmol, 1,0 echiv.) și Et₃N (450 mg, 4,45 mmol, 1,5 echiv.) în DCM (25 mL) sub o atmosferă de N₂ s-a adăugat clorură de metansulfonil (408 mg, 3,56 mmol, 1,2 echiv.) și amestecul a fost agitat la RT timp de 2 ore. Amestecul a fost diluat cu apă (50 mL), extras cu DCM (20 mL × 3) și straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 1:0 până la 10:1, v/v) pentru a da izomerul *trans* (730 mg, 55%) și izomerul *cis* (330 mg, 25%) ca solid alb.

Izomerul *trans*: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66-7,36 (m, 10H), 4,64-4,58 (m, 1H), 4,14-4,11 (m, 1H), 3,72-3,71 (m, 1H), 3,69-3,31 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,33-2,30 (m, 1H), 1,90-1,87 (m, 1H), 1,73-1,70 (m, 1H), 1,48-1,45 (m, 1H), 1,09 (s, 9H).

Izomerul *cis*: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61-7,31 (m, 10H), 4,10-4,07 (m, 1H), 3,70-3,67 (m, 1H), 3,66-3,40 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,80-1,56 (m, 3H), 0,99 (s, 9H).

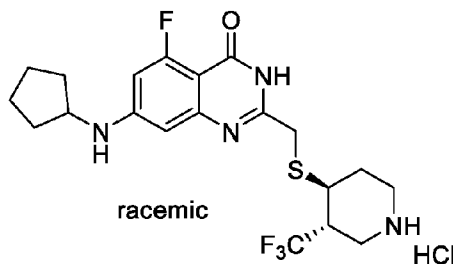
Etapa 3: 2-(((cis-6-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă

Preparat din Int-C1 și metansulfonat de *trans*-6-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3-il în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 210, etapa 3. LCMS: [M+H]⁺ 559,2.

Etapa 4: 2-(((cis-6-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă

La o soluție de 2-(((cis-6-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă (120 mg, 0,21 mmol, 1,0 echiv.) în DCM (2 mL) s-a adăugat TBAF (0,64 mL, 0,64 mmol, 3,0 echiv.) și amestecul a fost agitat la RT timp de 16 ore. Amestecul a fost diluat cu DCM (10 mL) și spălat cu apă (5 mL) și saramură (5 mL), uscat pe Na₂SO₄ și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (DCM:MeOH, 20:1, v/v) urmată de o coloană C18 cu fază inversă (Biotage, 0% până la 40% MeCN în apă) pentru a da compusul din titlu (12 mg, 17%) ca solid alb. LCMS: [M+H]⁺ 321,1;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,2 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,60 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,68 (dd, *J* = 12,0, 2,4 Hz, 1H), 3,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 3,29-3,22 (m, 3H), 3,19 (m, 1H), 2,49 (3H, obscured by solvent peak), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,52-1,38 (m, 2H).

Exemplul 222: Clorhidrat de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((trans-3-(trifluorometil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă**Etapa 1: trans-4-(acetiltio)-3-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil**

Preparat din *cis*-4-hidroxi-3-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-B3.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,23 (br s, 1H), 4,41 (br s, 1H), 3,94-3,89 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Etapa 2: trans-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)-3-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil

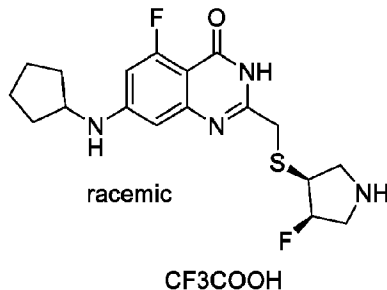
Preparat din *trans*-4-(acetiltio)-3-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil și Int-A43 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 202. LCMS: [M+H]⁺ 545,2.

Etapa 3: Clorhidrat de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((trans-3-(trifluorometil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

Preparat din *trans*-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)-3-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48, etapa 2. LCMS: [M+H]⁺ 445,1;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,52-9,18 (m, 2H), 7,08 (br s, 1H), 6,49-6,48 (m, 2H), 3,79-3,76 (m, 1H), 3,75-3,69 (m, 2H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,39-3,23 (m, 2H), 3,14-2,91 (m, 3H), 2,37-2,28 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 3H), 1,74-1,43 (m, 6H).

Exemplul 223: Trifluoroacetat de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((cis-4-fluoropirolidin-3-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: cis-3-(benzoiltio)-4-fluoropirolidin-1-carboxilat de terț-butil

La o soluție de *trans*-3-fluoro-4-hidroxi-pirolidin-1-carboxilat de terț-butil (500 mg, 2,44 mmol, 1,0 echiv.), acid S benzencarbotioic (673 mg, 4,87 mmol, 2,0 echiv.) și PPh₃ (1,28 g, 4,87 mmol, 2,0 echiv.) în THF (15 mL) s-a adăugat DEAD (849 mg, 4,87 mmol, 2,0 echiv.) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte sub o atmosferă de N₂. Amestecul a fost diluat cu apă (80 mL) și extras cu DCM (80 mL × 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 8:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (550 mg, 24%) ca solid galben.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16-7,91 (m, 5H), 5,33 (d, J = 52,8 Hz, 1H), 4,40-4,23 (m, 1H), 3,92-3,54 (m, 3H), 3,26-3,18 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

Etapa 2: cis-3-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il) metil)tio)-4-fluoropirolidin-1-carboxilat de terț-butil

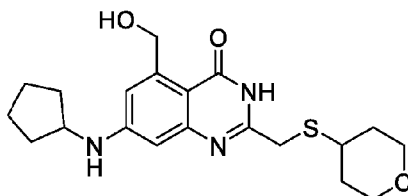
Preparat din Int-A43 și *cis*-3-(benzoiltio)-4-fluoropirolidin-1-carboxilat de terț-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 202. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 481,2.

Etapa 3: Trifluoroacetat de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((cis-4-fluoropirolidin-3-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

Preparat din *cis*-3-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)-4-fluoropirolidin-1-carboxilat de terț-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48, etapa 2. Purificarea prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μm , coloană 250 × 21,2 mm, eluând cu un gradient de MeOH în apă cu 0,1% TFA, la un debit de 20 mL/min) a dat compusul din titlu. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381,1;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,8 (br s, 1H), 9,47 (br s, 1H), 9,27 (br s, 1H), 6,97 (br s, 1H), 6,43 (dd, J = 14,0, 1,6 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 54,8 Hz, 1H), 3,79-3,67 (m, 5H), 3,64-3,36 (m, 2H), 3,09-2,96 (m, 1H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,63-1,51 (m, 2H), 1,51-1,40 (m, 2H).

Exemplul 224: 7-(Ciclopentilamino)-5-(hidroximetil)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 7-Fluoro-4-oxo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidrochinazolin-5-carboxilat de metil

La o suspensie de 5-bromo-7-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă (300 mg, 0,80 mmol, 1,0 echiv.) în metanol (5mL) s-au adăugat Et₃N (163 mg, 1,61 mmol, 2,0 echiv.) și PdCl₂(dppf) (59 mg, 0,08 mmol, 0,1 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 100°C sub o atmosferă de monoxid de carbon (50 psi) timp de 15 ore. După răcire la RT, amestecul a fost filtrat și filtratul a fost uscat pe Na₂SO₄ și concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (230 mg, 81%) ca solid maro. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353,1.

Etapa 2: 7-Fluoro-5-(hidroximetil)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă

La o soluție de 7-fluoro-4-oxo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidrochinazolin-5-carboxilat de metil (30 mg, 0,09 mmol, 1,0 echiv.) în THF (3 mL) s-a adăugat borohidru de sodiu (10 mg, 0,26 mmol, 3,0 echiv.) și amestecul a fost agitat la RT timp de 2 ore.

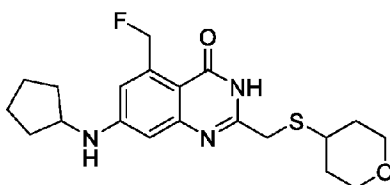
Amestecul a fost diluat cu apă (5 mL) și extras cu EtOAc (20 mL × 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (eter de petrol:EtOAc, 1:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (10 mg, 36%) ca solid alb. LCMS: [M+H]⁺ 325,1.

Etapa 3: 7-(Ciclopentilamino)-5-(hidroximetil)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio) metil)chinazolin-4(3H)-onă

Preparat din 7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă și ciclopentanamină în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 126. LCMS: [M+H]⁺ 390,2;

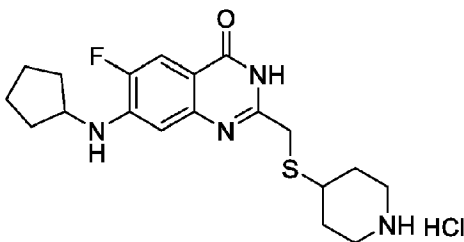
¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 6,78 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,82-3,76 (m, 3H), 3,56-3,54 (m, 2H), 3,36-3,29 (m, 2H), 2,95-2,87 (m, 1H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 2H), 1,61-1,55 (m, 2H), 1,52-1,45 (m, 4H).

Exemplul 225: 7-(ciclopentilamino)-5-(fluorometil)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă



La o soluție de 7-(ciclopentilamino)-5-(hidroximetil)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă (100 mg, 0,26 mmol, 1,0 echiv.) în DCM (5 mL) la -78°C sub o atmosferă de N₂ s-au adăugat Et₃N (52 mg, 0,51 mmol, 2,0 echiv.) și DAST (207 mg, 1,28 mmol, 5,0 echiv.) și amestecul a fost agitat la -78°C timp de 2 ore. După încălzire la RT, reacția a fost stinsă cu apă (5 mL) și amestecul a fost extras cu DCM (20 mL × 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μm, coloană 250 × 21,2 mm, eluând cu un gradient de ACN în apă cu 0,1% TFA, la un debit de 20 mL/min) pentru a da compusul din titlu (3,5 mg, 3%) ca solid alb. LCMS: [M+H]⁺ 392,1; ¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 7,03 (s, 1H), 6,58 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 5,92 (d, J= 48,4 Hz, 2H), 3,96-3,90 (m, 3H), 3,49-3,43 (m, 2H), 3,33 (2H, ascuns de maximul solventului), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,98-1,95 (m, 2H), 1,80-1,58 (m, 8H).

Exemplul 226: Clorhidrat de 7-(ciclopentilamino)-6-fluoro-2-((piperidin-4-iltio) metil)chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 4-(((7-bromo-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) piperidin-1-carboxilat de terț-butil

Preparat din Int-A48 și Int-B2 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 202. LCMS: [M+H]⁺ 472,1.

Etapa 2: 4-(((7-bromo-3-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-carboxilat de terț-butil

La o soluție de 4-(((7-bromo-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) piperidin-1-carboxilat de terț-butil (790 mg, 1,67 mmol, 1,0 echiv.) în DMF (12 mL) s-au adăugat 2,2-dimetilpropanoat de clorometil (302 mg, 2,01 mmol, 1,2 echiv.) și K₂CO₃ (347 mg, 2,51 mmol, 1,5 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 80°C sub o atmosferă de N₂ timp de 2 ore. Amestecul a fost diluat cu apă (60 mL) și extras cu EtOAc (50 mL × 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (20 mL × 3), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 15:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (550 mg, 56%) ca ulei maro. LCMS: [M+H]⁺ 586,1.

Etapa 3: 4-(((3-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-7-(ciclopentilamino)-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-carboxilat de terț-butil

La o soluție de 4-(((7-bromo-3-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-carboxilat de terț-butil (200 mg, 0,34 mmol, 1,0 echiv.) și ciclopentanamină (35 mg, 0,41 mmol, 1,2 echiv.) în toluen (5 mL) sub o atmosferă de N₂ s-au adăugat Cs₂CO₃ (167 mg, 0,51 mmol, 1,5 echiv.), BINAP (42 mg, 0,07 mmol, 0,2 echiv.) și Pd₂(dba)₃ (31 mg, 0,03 mmol, 0,1 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 100°C timp de 2 ore. După răcire la RT, amestecul a fost diluat cu apă (30 mL) și extras cu EtOAc (20 mL × 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (eter de petrol:EtOAc, 3:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (90 mg, 45%) ca solid galben. LCMS: [M+H]⁺ 591,3.

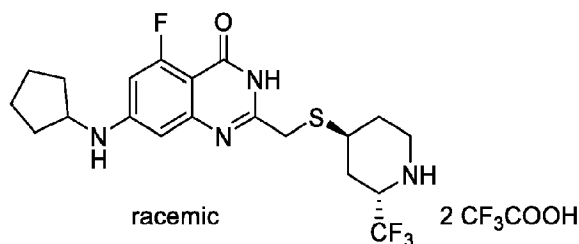
Etapa 4: 4-(((7-(ciclopentilamino)-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil) tio)piperidin-1-carboxilat de terț-butil

La o soluție de 4-(((3-(2-(terț-butoxi)-2-oxoetil)-7-(ciclopentilamino)-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-carboxilat de terț-butil (90 mg, 0,15 mmol, 1,0 echiv.) în metanol (2 mL) s-a adăugat 1 M NaOH (0,5 mL) și amestecul a fost agitat la RT timp de 0,5 ore. Amestecul a fost diluat cu apă (30 mL), extras cu EtOAc (20 mL × 2) și straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (DCM:MeOH, 20:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (66 mg, 91%) ca solid alb. LCMS: [M+H]⁺ 477,2.

Etapa 5: Clorhidrat de 7-(ciclopentilamino)-6-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil) chinazolin-4(3H)-onă

Preparat din 4-(((7-(ciclopentilamino)-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-carboxilat de terț-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48, etapa 2. LCMS: [M+H]⁺ 377,1;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,04-8,90 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,68 (br s, 1H), 3,85-3,78 (m, 3H), 3,24-3,14 (m, 3H), 2,94-2,86 (m, 2H), 2,17-2,13 (m, 2H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,71-1,53 (m, 8H).

Exemplul 227: Bis trifluoroacetat de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((trans-2-(trifluorometil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă**Etapa 1: cis-4-hidroxi-2-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil**

Preparat din 4-oxo-2-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil în conformitate cu procedura descrisă în WO201391773.

Etapa 2: cis-4-((metilsulfonil)oxi)-2-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil

Preparat din cis-4-hidroxi-2-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil în conformitate cu procedura descrisă pentru Int-B3 etapa 1. LCMS: [M+H]⁺ 348,1.

Etapa 3: trans-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il) metil)tio)-2-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil

Preparat din Int-C12 și cis-4-((metilsulfonil)oxi)-2-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 210, etapa 3. LCMS: [M+H]⁺ 545,2.

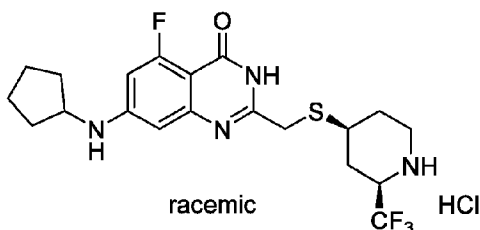
Etapa 4: Bis trifluoroacetat de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((trans-2-(trifluorometil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

Preparat din trans-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)-2-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48, etapa 2. Purificarea prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μm, coloană 250 × 21,2 mm, eluând cu un gradient de MeOH în apă cu 0,1% TFA, la un debit de 20 mL/min) a dat compusul din titlu. LCMS: [M+H]⁺ 445,1;

¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 6,49-6,43 (m, 2H), 4,52-4,43 (m, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,41-2,33 (m, 1H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 3H), 1,82-1,53 (m, 6H).

¹⁹F RMN (400MHz, CD₃OD) δ -75,9, -76,3, -77,3, -113,1.

Exemplul 228: Clorhidrat de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((cis-2-(trifluorometil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă



5 Etapa 1: trans-4-((4-nitrobenzoi)oxi)-2-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil

La o soluție de *cis*-4-hidroxi-2-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil (500 mg, 1,86 mmol, 1,0 echiv.), acid 4-nitrobenzoic (621 mg, 3,71 mmol, 2,0 echiv.) și trifenilfosfină (974 mg, 3,71 mmol, 2,0 echiv.) în THF (15mL) la 0°C sub o atmosferă de N₂ s-a adăugat DEAD (647 mg, 3,71 mmol, 2,0 echiv.) și amestecul a fost lăsat să se încălzească la RT și a fost agitat peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă (20 mL), extras cu EtOAc (15 mL × 3) și straturile organice combinate au fost spălate cu apă (20 mL), saramură (20 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 20:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (430 mg, 55%) ca solid alb. LCMS: [M+H]⁺ 419,1.

15 Etapa 2: trans-4-hidroxi-2-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil

Un amestec de *trans*-4-(4-nitrobenzoi)oxi-2-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil (400 mg, 0,96 mmol, 1,0 echiv.) și 2 M NaOH (8,0 mL) în metanol (16 mL) a fost agitat la 20°C timp de 2 ore. Amestecul a fost diluat cu apă (30 mL) și extras cu EtOAc (25 mL × 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (200 mg, 78%) ca un solid alburui.

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,96 (br s, 1H), 4,93-4,73 (m, 1H), 4,10-3,96 (m, 1H), 3,77-3,65 (m, 1H), 2,94-2,69 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,58-1,44 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,24-1,65 (m, 1H).

20 Etapa 3: trans-4-((metilsulfonil)oxi)-2-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil

Preparat din *trans*-4-hidroxi-2-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil în conformitate cu procedura descrisă pentru Int-B3 etapa 1. LCMS: [M+H]⁺ 348,1.

25 Etapa 4: cis-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il) metil)tio)-2-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil

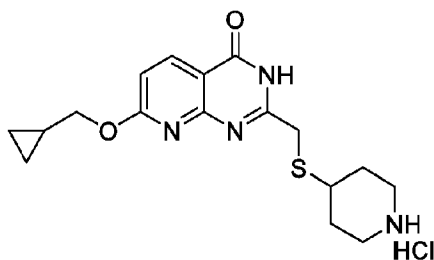
Preparat din Int-C12 și *trans*-4-((metilsulfonil)oxi)-2-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 210, etapa 3. LCMS: [M+H]⁺ 545,2.

30 Etapa 5: Clorhidrat de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((cis-2-(trifluorometil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

Preparat din *cis*-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)-2-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48, etapa 2. LCMS: [M+H]⁺ 445,1;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,1 (br s, 1H), 10,0 (br s, 2H), 7,07 (br s, 1H), 6,53-6,40 (m, 2H), 4,40-4,31 (m, 1H), 3,78-3,69 (m, 3H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,18-3,04 (m, 2H), 2,54-2,52 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,72-1,54 (m, 6H), 1,51-1,42 (m, 2H).

Exemplul 229: Clorhidrat de 7-(ciclopropilmetoxi)-2-((piperidin-4-iltio) metil)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-onă



40 Etapa 1: 4-(((7-cloro-4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)metil)tio) piperidin-1-carboxilat de terț-butil

Preparat din Int-A44 și Int-B2 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 202. LCMS: [M+H]⁺ 411,1.

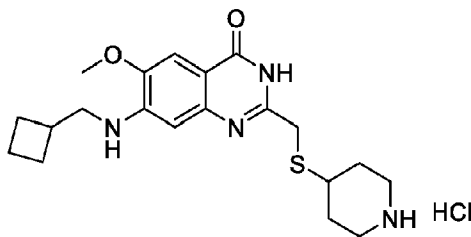
Etapa 2: 4-(((7-(ciclopropilmetoxi)-4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il) metil)tio)piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil

La o soluție de ciclopropilmetanol (53 mg, 0,73 mmol, 5,5 echiv.) în THF (3 mL) la 0°C s-a adăugat NaH (60% g/g dispersie în ulei, 58 mg, 1,46 mmol, 10 echiv.) în porții și amestecul a fost agitat timp de 30 min. S-a adăugat apoi o soluție de 4-(((7-cloro-4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)metil)tio)piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil (60 mg, 0,15 mmol, 1,0 echiv.) în THF (0,5 mL) și amestecul a fost lăsat să se încălzească la RT și a fost agitat timp de 1 oră. Amestecul a fost răcit la 0°C, diluat cu apă (10 mL) și extras cu EtOAc (15 mL × 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (DCM:MeOH, 60:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (30 mg, 46%) ca solid galben deschis. LCMS: [M+H]⁺ 447,1.

Etapa 3: Clorhidrat de 7-(ciclopropilmetoxi)-2-((piperidin-4-iltio)metil)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-onă

Preparat din 4-(((7-(ciclopropilmetoxi)-4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)metil)tio)piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48, etapa 2. LCMS: [M+H]⁺ 347,1;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,5 (br s, 1H), 8,60 (br s, 2H), 8,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,21 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,27-3,20 (m, 2H), 3,13-3,05 (m, 1H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,17-2,07 (m, 2H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,32-1,23 (m, 1H), 0,60-0,55 (m, 2H), 0,40-0,32 (m, 2H).

Exemplul 230: Clorhidrat de 7-((ciclobutilmetil)amino)-6-metoxi-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă**Etapa 1: 4-(((7-bromo-6-metoxi-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil**

Preparat din Int-A45 și Int-B2 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 202. LCMS: [M+H]⁺ 484,1.

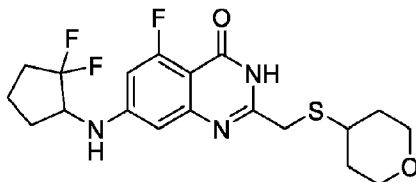
Etapa 2: 4-(((7-((ciclobutilmetil)amino)-6-metoxi-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il) metil)tio)piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil

Preparat din 4-(((7-bromo-6-metoxi-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil și ciclobutilmetanamină în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 226, etapa 2, 3 și 4. LCMS: [M+H]⁺ 489,2.

Etapa 3: Clorhidrat de 7-((ciclobutilmetil)amino)-6-metoxi-2-((piperidin-4-iltio) metil)chinazolin-4(3H)-onă

Preparat din 4-(((7-((ciclobutilmetil)amino)-6-metoxi-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48, etapa 2. LCMS: [M+H]⁺ 389,1;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,5 (br s, 1H), 9,11-8,88 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,64 (br s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,28-3,18 (m, 5H), 2,94-2,85 (m, 2H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 2H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,77-1,60 (m, 4H).

Exemplul 231: 7-((2,2-Difluorociclopentil)amino)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă**Etapa 1: 7-Bromo-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă**

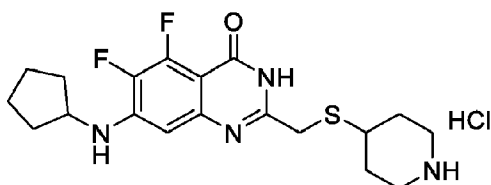
Preparată din Int-A46 și Int B1 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 202. LCMS: $[M+H]^+$ 373,0.

Etapa 2: 7-((2,2-Difluorociclopentil)amino)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

Preparată din 7-bromo-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă și 2,2-difluorociclopentan-1-amină în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 226, etapa 2, 3 și 4. LCMS: $[M+H]^+$ 414,1;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,7 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,57-6,54 (m, 2H), 4,22-4,15 (m, 1H), 3,82-3,79 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,36-3,27 (m, 2H), 3,06-3,00 (m, 1H), 2,25-2,03 (m, 3H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,48-1,38 (m, 2H).

Exemplul 232: Clorhidrat de 7-(ciclopentilamino)-5,6-difluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 4-(((7-(ciclopentilamino)-5,6-difluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il) metil)tio)piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil

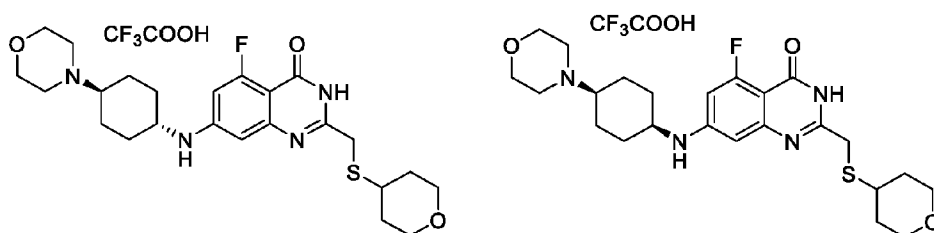
Preparat din Int-A47 și Int-B2 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 202. LCMS: $[M+H]^+$ 495,2.

Etapa 2: Clorhidrat de 7-(ciclopentilamino)-5,6-difluoro-2-((piperidin-4-iltio) metil)chinazolin-4(3H)-onă

Preparat din 4-(((7-(ciclopentilamino)-5,6-difluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48, etapa 2. LCMS: $[M+H]^+$ 395,1;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,2 (br s, 1H), 8,95 (br s, 1H), 8,83 (br s, 1H), 6,81 (br s, 1H), 6,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,21-3,17 (m, 2H), 3,16-3,04 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,19-2,06 (m, 2H), 2,04-1,91 (m, 2H), 1,78-1,53 (m, 8H).

Exemplul 233: Trifluoroacetat de 5-fluoro-7-((*trans*-4-morfolinociclohexil) amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă și **Exemplul 234:** trifluoroacetat de 5-fluoro-7-((*cis*-4-morfolinociclohexil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 7-((1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-8-il)amino)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

Preparat din 7-bromo-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă și 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-amină în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 226, etapa 2, 3, 4. LCMS: $[M+H]^+$ 450,2.

Etapa 2: 5-Fluoro-7-((4-oxociclohexil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio) metil)chinazolin-4(3H)-onă

Preparată din 7-((1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)amino)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 21, etapa 3. LCMS: $[M+H]^+$ 406,1.

Etapa 3: 5-Fluoro-7-((4-morfolinociclohexil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

La o soluție de 5-fluoro-7-((4-oxociclohexil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă (30 mg, 0,07 mmol, 1,0 echiv.) în metanol (2 mL) s-a adăugat morfolină (32 mg, 0,37 mmol, 5,0 echiv.) și amestecul a fost agitat la RT timp de 30 min. S-a adăugat apoi $NaCNBH_3$ (24 mg, 0,38 mmol, 5,0 echiv.) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. Reacția a fost stinsă cu o soluție apoasă saturată de $NaHCO_3$ (20 mL) și amestecul a fost extras cu EtOAc (30 mL $\times$ 2).

Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (40 mL), uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (10 mg, 28%) ca solid alb. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477,2.

Etapa 4: Trifluoroacetat de 5-fluoro-7-((trans-4-morfolinociclohexil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă și trifluoroacetat de 5-fluoro-7-((cis-4-morfolinociclohexil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă

5-Fluoro-7-((4-morfolinociclohexil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-ona a fost purificată suplimentar prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μm , coloană 250 $\times$ 21,2 mm, eluând cu un gradient de ACN în apă cu 0,1% TFA, la un debit de 20 mL/min) pentru a da compuşii din titlu.

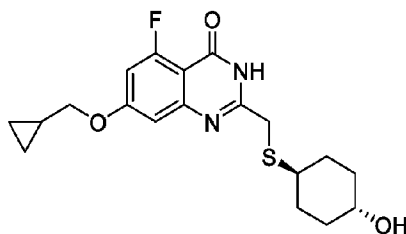
Exemplul 233: LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477,2;

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 6,63-6,58 (m, 2H), 4,10 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,93-3,89 (m, 2H), 3,82-3,73 (m, 2H), 3,51-3,41 (m, 5H), 3,35-3,31 (m, 2H), 3,26-3,20 (m, 3H), 3,09-3,04 (m, 1H), 2,28-2,25 (m, 4H), 1,98-1,93 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,49-1,37 (m, 2H).

Exemplul 234: LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477,2;

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 6,63-6,58 (m, 2H), 4,10 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,93-3,90 (m, 2H), 3,83-3,77 (m, 3H), 3,51-3,41 (m, 4H), 3,35-3,31 (m, 2H), 3,27-3,22 (m, 3H), 3,10-3,03 (m, 1H), 2,15-2,12 (m, 2H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,88-1,77 (m, 4H), 1,63-1,53 (m, 2H).

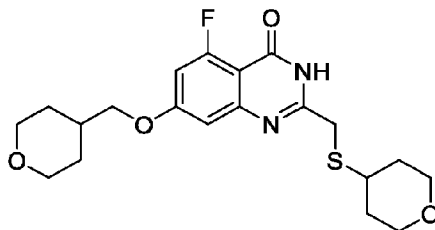
Exemplul 235: 7-(Ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-2-(((trans-4-hidroxiciclohexil)tio) metil)chinazolin-4(3H)-onă



La o soluție de Int-A49 (300 mg, 1,06 mmol, 1,0 echiv.) în THF (5 mL) sub o atmosferă de N_2 s-a adăugat Int-B 11 (168 mg, 1,27 mmol, 1,2 echiv.) și 2 M NaOH (2 mL) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. Amestecul a fost turnat în apă (30 mL) și extras cu EtOAc (20 mL $\times$ 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (30 mL), uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin coloană C18 cu fază inversă (Biotage, 40% ACN în apă) pentru a da compusul din titlu (130 mg, 32%) ca solid alb. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379,1;

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,1 (s, 1H), 6,89-6,86 (m, 2H), 4,52 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,40-3,38 (m, 1H), 2,74-2,67 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,82-1,80 (m, 2H), 1,28-1,11 (m, 5H), 0,60-0,58 (m, 2H), 0,37-0,33 (m, 2H).

Exemplul 236: 5-Fluoro-7-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

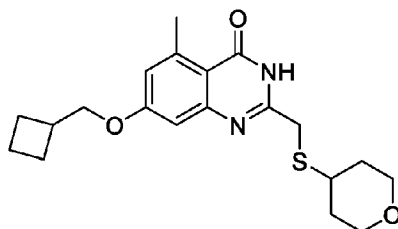


Preparată din Int-A50 și Int-B 1 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 202. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 409,1;

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,2 (s, 1H), 6,95-6,84 (m, 2H), 3,99 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,92-3,77 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,38-3,32 (m, 2H), 3,31-3,27 (m, 2H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,51-1,27 (m, 4H).

Exemplul 237: 7-(Ciclobutilmetoxi)-5-metil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă

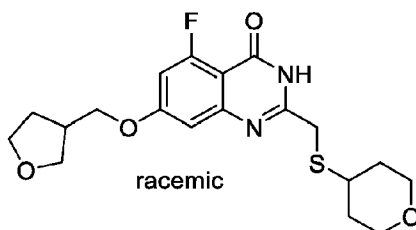
115



Preparată din Int-A51 și Int-B 1 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 202.
LCMS: $[M+H]^+$ 375,1;

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,9 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,05 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,83-3,80 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,35-3,32 (m, 2H), 3,08-3,01 (m, 1H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,95-1,79 (m, 6H), 1,49-1,40 (m, 2H).

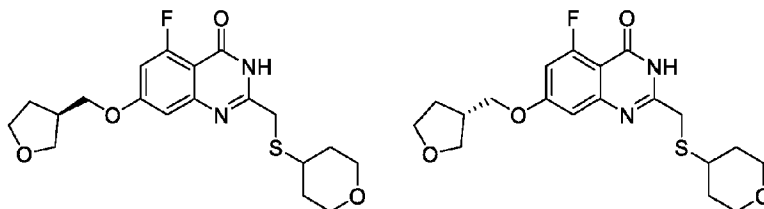
Exemplul 238: 5-Fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă



Preparată din Int-A52 și Int-B 1 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 202.
LCMS: $[M+H]^+$ 395,0;

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,2 (s, 1H), 6,94-6,84 (m, 2H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,84-3,72 (m, 4H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,37-3,34 (m, 1H), 3,30-3,27 (m, 1H), 3,08-2,99 (m, 1H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,48-1,37 (m, 2H).

Exemplul 239: (R)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă și (3S)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă



Exemplul 238 a fost purificat suplimentar prin prep-HPLC chirală (Chiralpak IE-3, 3 μm , coloană 0,46x5 cm, eluând cu un gradient de hexan:DCM(0,1% DEA):MeOH 50:50 la un debit de 1,0 mL/min) pentru a da compușii din titlu cu timpi de retenție de 2,09 minute (239a) și 3,35 minute (239b).

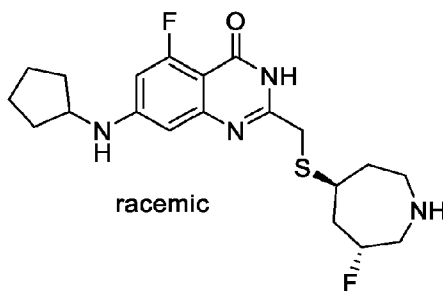
Exemplul 239a: LCMS: $[M+H]^+$ 395,2;

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,2 (s, 1H), 6,91-6,87 (m, 2H), 4,11-4,01 (m, 2H), 3,84-3,75 (m, 4H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,56-3,52 (m, 1H), 3,34-3,33 (m, 1H), 3,30-3,27 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,49-1,40 (m, 2H).

Exemplul 239b: LCMS: $[M+H]^+$ 395,2;

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,2 (s, 1H), 6,88-6,82 (m, 2H), 4,10-4,02 (m, 2H), 3,84-3,75 (m, 4H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,56-3,52 (m, 1H), 3,34-3,33 (m, 1H), 3,30-3,27 (m, 1H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,49-1,42 (m, 2H).

Exemplul 240: 7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((trans-6-fluoroazepan-4-il)tio) metil)chinazolin-4(3H)-onă

**Etapa 1: 3-fluoro-5-hidroxi-azepan-1-carboxilat de *terț*-butil**

Preparat din 1,3-dicloropropan-2-onă în conformitate cu procedura descrisă în US2015197493.

Etapa 2: 3-fluoro-5-((metilsulfonil)oxi)azepan-1-carboxilat de *terț*-butil

5 Preparat din butil 3-fluoro-5-hidroxi-azepan-1-carboxilat de *terț*-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-B3, etapa 1. LCMS: $[M+H]^+$ 312,1.

Etapa 3: 5-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil) tio)-3-fluoroazepan-1-carboxilat de *terț*-butil

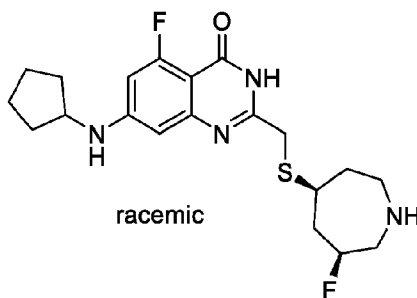
10 Preparat din Int-C12 și 3-fluoro-5-((metilsulfonil)oxi)azepan-1-carboxilat de *terț*-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 210, etapa 3. LCMS: $[M+H]^+$ 509,2.

Etapa 4: trans-5-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)-3-fluoroazepan-1-carboxilat de *terț*-butil și *cis*-5-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)-3-fluoroazepan-1-carboxilat de *terț*-butil. 5-(((7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)-3-fluoroazepan-1-carboxilatul de *terț*-butil a fost purificat suplimentar prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μ m, coloană 250 $\times$ 21,2 mm, eluând cu un gradient de MeOH în apă cu 0,1% TFA, la un debit de 20 mL/min) pentru a da izomerul *trans* din titlu, LCMS: $[M+H]^+$ 509,2 și izomerul *cis*, LCMS: $[M+H]^+$ 509,2. (atribuirile *cis* și *trans* au fost făcute arbitrar).

20 **Etapa 5: 7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((trans-6-fluoroazepan-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă**
Preparată din *trans*-5-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)-3-fluoroazepan-1-carboxilat de *terț*-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48, etapa 2. Produsul brut a fost partiționat între o soluție apoasă saturată de Na_2CO_3 (10 mL) și EtOAc (30 mL). Straturile au fost separate și stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (DCM/MeOH, 10:1, v/v) pentru a da compusul din titlu. LCMS: $[M+H]^+$ 409,1;

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,7 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,96 (d, $J = 43,6$ Hz, 1H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,17-2,85 (m, 4H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 2H), 2,00-1,87 (m, 3H), 1,76-1,68 (m, 3H), 1,58-1,54 (m, 2H), 1,47-1,42 (m, 2H).

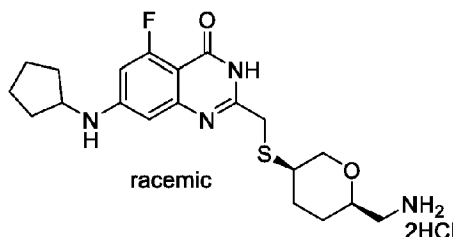
30 **Exemplul 241: 7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((cis-6-fluoroazepan-4-il)tio) metil)chinazolin-4(3H)-onă**



Preparată din *cis*-5-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)-3-fluoroazepan-1-carboxilat de *terț*-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48, etapa 2. Produsul brut a fost partiționat între o soluție apoasă saturată de Na_2CO_3 (10 mL) și EtOAc (30 mL). Straturile au fost separate și stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-TLC (DCM/MeOH, 10:1, v/v) pentru a da compusul din titlu. LCMS: $[M+H]^+$ 409,1;

40 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,7 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,96 (d, $J = 48,0$ Hz, 1H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,11-3,01 (m, 4H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 4H), 1,73-1,62 (m, 3H), 1,58-1,54 (m, 2H), 1,47-1,42 (m, 2H).

Exemplul 242: Bis clorhidrat de 2-((((cis)-6-(Aminometil)tetrahidro-2H-piran-3-il) tio)metil)-7-(ciclopentilamino)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă



5 Etapa 1: (3,4-Dihidro-2H-piran-2-il)metanol

Preparat din 3,4-dihidro-2H-piran-2-carbaldehidă în conformitate cu literatura Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 3953.

Etapa 2: Metansulfonat de (3,4-dihidro-2H-piran-2-il)metil

10 Preparat din (3,4-dihidro-2H-piran-2-il)metanol în conformitate cu metoda descrisă pentru Int B3, etapa 1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,36 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,80-4,72 (m, 1H), 4,32-4,29 (m, 2H), 4,14-4,06 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,18-2,08 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,91-1,84 (m, 1H), 1,78-1,67 (m, 1H).

Etapa 3: 2-((3,4-Dihidro-2H-piran-2-il)metil)izoindolin-1,3-dionă

15 La un amestec de metansulfonat de 3,4-dihidro-2H-piran-2-ilmetil (500 mg, 2,6 mmol, 1,0 echiv.) în DMSO (3 mL) s-a adăugat ftalimidă de potasiu (578 mg, 3,12 mmol, 1,2 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 90°C timp de 16 ore. După răcire la RT, amestecul a fost turnat în apă (20 mL) și extras cu EtOAc (10 mL × 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (10 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol/EtOAc, 1:0 până la 10:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (350 mg, 55%) ca solid alb. LCMS: [M+H]⁺ 244,0.

Etapa 4: (3,4-Dihidro-2H-piran-2-il)metanamină

25 La un amestec de 2-((3,4-dihidro-2H-piran-2-il)metil)izoindolin-1,3-dionă (500 mg, 2,06 mmol) în metanol (5 mL) la 0°C s-a adăugat hidrat de hidrazină (0,25 mL, 4,11 mmol, 2,0 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 50°C timp de 16 ore. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost triturat cu DCM (20 mL) și filtrat. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (230 mg, 99%) ca solid galben deschis, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

Etapa 5: ((3,4-dihidro-2H-piran-2-il)metil)carbamat de terț-butil

30 La o soluție de (3,4-dihidro-2H-piran-2-il)metanamină (230 mg, 2,03 mmol, 1,0 echiv.) în DCM (4 mL) la RT s-a adăugat Et₃N (0,34 mL, 2,44 mmol, 2,2 echiv.) urmat de dicarbonat de di-terț-butil (532 mg, 2,44 mmol, 2,2 echiv.) și amestecul a fost agitat la RT timp de 5 ore. Amestecul a fost diluat cu DCM (10 mL) și spălat cu apă (5 mL). Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄ și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 1:0 până la 10:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (200 mg, 46%) ca ulei incolor.

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,34 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,89 (br s, 1H), 4,73-4,65 (m, 1H), 3,91-3,81 (m, 1H), 3,47-3,38 (m, 1H), 3,25-3,11 (m, 1H), 2,16-2,03 (m, 1H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 6: ((5-hidroxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)carbamat de terț-butil

40 La o soluție de ((3,4-dihidro-2H-piran-2-il)metil)carbamat de terț-butil (800 mg, 3,75 mmol, 1,0 echiv.) în THF (3 mL) la 0°C s-a adăugat o soluție 1 M BH₃/THF (18,8 mL, 18,8 mmol, 5,0 echiv.) în picătură și amestecul a fost lăsat să se încălzească la RT și a fost agitat timp de 16 ore. S-au adăugat apoi în picătură 3 M NaOH (6 mL) și H₂O₂ (30% soluție apoasă, 8 mL) și amestecul a fost încălzit la 55°C timp de 1 oră. După răcire la 0°C, reacția a fost stinsă cu apă (15 mL) și amestecul a fost extras cu EtOAc (30 mL × 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (700 mg, 80%) ca ulei incolor, care a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapa 7: Metansulfonat de trans-6-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)tetrahidro-2H-piran-3-il și metansulfonat de cis-6-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)tetrahidro-2H-piran-3-il

50 La o soluție de ((5-hidroxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)carbamat de terț-butil (700 mg, 3,03 mmol, 1,0 echiv.) în DCM (10 mL) s-a adăugat Et₃N (0,63 mL, 4,54 mmol, 1,5 echiv.) urmat de clorură de metansulfonil (0,28 mL, 3,63 mmol, 1,2 echiv.) și amestecul a fost agitat la RT timp de 2 ore. Amestecul a fost diluat cu apă (30 mL) și extras cu EtOAc (50 mL × 3). Extractele organice combinate au

fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 5:1 până la 1:1, v/v) pentru a da izomerul *trans* din titlu (150 mg, 16%) și izomerul *cis* (200 mg, 21%) ca solid alb.

Izomerul *trans*: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,86 (br s, 1H), 4,66-4,59 (m, 1H), 4,18-4,05 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,32-2,08 (m, 1H), 1,84-1,66 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 10H), 1,31-1,15 (m, 1H).

Izomerul *cis*: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,77 (br s, 1H), 4,20-4,07 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,48-3,32 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 1H), 1,89-1,63 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 8: ((*cis*-5-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il) metil)tio)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)carbamate de *terț*-butil

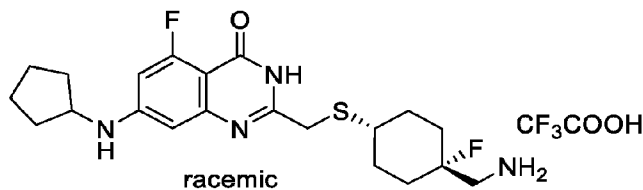
Preparat din Int-C12 și metansulfonat de *trans*-6-(((*terț*-butoxicarbonil)amino) metil)tetrahidro-2H-piran-3-il în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 210, etapa 3. LCMS: [M+H]⁺ 507,1.

Etapa 9: Bis clorhidrat de 2-(((*cis*)-6-(aminometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)tio) metil)-7-(ciclopentilamino)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă

Preparat din ((*cis*-5-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)carbamate de *terț*-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48, etapa 2. LCMS: [M+H]⁺ 407,1;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,0 (br s, 1H), 7,89 (br s, 4H), 7,09 (br s, 1H), 6,54-6,38 (m, 2H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,80-3,71 (m, 3H), 3,22 (s, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 1,97-1,85 (m, 3H), 1,73-1,35 (m, 9H).

Exemplul 243: Trifluoroacetat de 2-(((*trans*-4-(aminometil)-4-fluorociclohexil)tio)metil)-7-(ciclopentilamino)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: (((4-Metilenciclohexil)oxi)metil)benzen

La un amestec de bromură de metil (trifenil)fosfoniu (10,5 g, 29,4 mmol, 1,5 echiv.) în THF anhidru (70 mL) la -10°C sub N₂ s-a adăugat *n*-BuLi (2,5 M soluție în hexani, 11,0 mL, 27,4 mmol, 1,4 echiv.) și amestecul a fost agitat la -10°C timp de 1 oră. S-a adăugat apoi în picătură o soluție de 4-benziloxiciclohexanon (4,0 g, 19,6 mmol, 1,0 echiv.) în THF (10 mL) și amestecul a fost lăsat să se încălzească la RT și a fost agitat timp de 3 ore. Reacția a fost stinsă cu apă (100 mL) și amestecul a fost extras cu EtOAc (80 mL × 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (50 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 1:0 până la 20:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (3,4 g, 86%) ca ulei incolor.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,29-7,17 (m, 5H), 4,56 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,49-3,45 (m, 1H), 2,33-2,27 (m, 2H), 2,00-1,94 (m, 2H), 1,85 - 1,82 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H).

Etapa 2: (((4-(Bromometil)-4-fluorociclohexil)oxi)metil)benzen

La o soluție de (((4-metilenciclohexil)oxi)metil)benzen (2,4 g, 11,9 mmol, 1,0 echiv.) în DCM (24 mL) la 0°C s-a adăugat trihidrofluorură de trietilamină (2,9 mL, 17,8 mmol, 1,5 echiv.) și NBS (2,32 g, 13,1 mmol, 1,1 echiv.) și amestecul a fost lăsat să se încălzească la RT și a fost agitat timp de 5 ore. Amestecul a fost diluat cu DCM (80 mL) și spălat cu 0,5 M HCl (20 mL) și saramură (20 mL). Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄ și concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (3,55 g, 99%) ca ulei galben deschis, care a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapa 3: (((*cis*-4-(Azidometil)-4-fluorociclohexil)oxi)metil)benzen și (((*trans*-4-(Azidometil)-4-fluorociclohexil)oxi)metil)benzen

La soluție de (((4-(bromometil)-4-fluorociclohexil)oxi)metil)benzen (3,55 g, 11,8 mmol, 1,0 echiv.) în DMSO (20 mL) s-au adăugat KI (2,94 g, 17,7 mmol, 1,5 echiv.) și NaN₃ (1,15 g, 17,7 mmol, 1,5 echiv.) și amestecul a fost încălzit la 120°C timp de 16 ore. Amestecul a fost turnat în apă cu gheață (20 mL) și extras cu DCM (100 mL × 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (50 mL), uscate pe Na₂SO₄ uscat și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (petrol:EtOAc, 1:0 până la 10:1, v/v) pentru a da izomerul *trans* din titlu (1,5 g, 48%) și izomerul *cis* (700 mg, 23%) ca solid galben deschis. (atribuirile *cis* și *trans* au fost făcute arbitrar).

Izomerul *cis* ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35-7,33 (m, 5H), 4,62- 4,54 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,33-3,28 (m, 2H), 2,20-1,76 (m, 8H).

Izomerul *trans* ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35-7,34 (m, 5H), 4,58 (s, 2H), 3,41-3,27 (m, 3H), 2,10-2,07 (m, 2H), 2,06-2,05 (m, 2H), 2,04-2,02 (m, 2H), 1,78-1,48 (m, 2H).

5 **Etapa 4: *cis*-4-(Aminometil)-4-fluorociclohexan-1-ol**

Amestecul de (((*cis*-4-(azidometil)-4-fluorociclohexil)oxi)metil)benzen (1 g, 3,8 mmol, 1,0 echiv.) și 10% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (200 mg) în metanol (10 mL) a fost încălzit la 50°C sub o atmosferă de H_2 (100 atm) timp de 24 ore. După răcire la RT, amestecul a fost filtrat prin Celite și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (500 g, 90%) ca ulei galben deschis, care a fost utilizat

10 direct în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapa 5: (((*trans*)-1-fluoro-4-hidroxiciclohexil)metil)carbamat de *terț*-butil

Preparat din *cis*-4-(aminometil)-4-fluorociclohexan-1-ol în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 242, etapa 5 și utilizat direct în etapa următoare.

15 **Etapa 6: Metansulfonat de *cis*-4-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-4-fluorociclohexil**

Preparat din (((*trans*)-1-fluoro-4-hidroxiciclohexil)metil)carbamat de *terț*-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-B3, etapa 1. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326,1.

Etapa 7: (((*cis*)-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)-1-fluorociclohexil)metil)carbamat de *terț*-butil

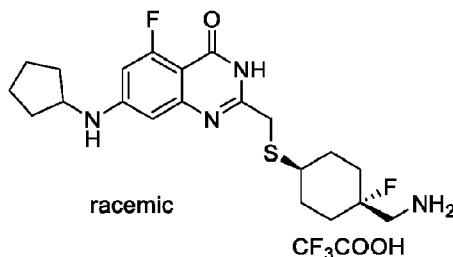
Preparat din Int-C12 și metansulfonat de *cis*-4-(((*terț*-butoxicarbonil) amino)metil)-4-fluorociclohexil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 210, etapa 3. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 523,1.

20 **Etapa 8: Trifluoroacetat de 2-(((*trans*-4-(aminometil)-4-fluorociclohexil)tio)metil)-7-(ciclopentilamino)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă**

Preparat din (((*cis*)-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)-1-fluorociclohexil)metil)carbamat de *terț*-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48, etapa 2. Purificarea prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μm , coloană 250 $\times$ 21,2 mm, eluând cu un gradient de MeOH în apă cu 0,1% TFA, la un debit de 20 mL/min) a dat compusul din titlu. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423,1;

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,7 (br s, 1H), 7,96 (br s, 3H), 6,86 (br s, 1H), 6,42 (dd, J = 13,8, 2,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,24-3,05 (m, 3H), 2,01-1,87 (m, 4H), 1,86-1,54 (m, 9H), 1,49-1,43 (m, 3H).

30 **Exemplul 244: Trifluoroacetat de 2-(((*cis*-4-(aminometil)-4-fluorociclohexil) tio)metil)-7-(ciclopentilamino)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă**



35 **Etapa 1: *trans*-4-(Aminometil)-4-fluorociclohexan-1-ol**

Preparat din (((*trans*-4-(azidometil)-4-fluorociclohexil)oxi)metil)benzen în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 243, etapa 4 și utilizat direct în etapa următoare.

Etapa 2: (((*cis*-1-fluoro-4-hidroxiciclohexil)metil)carbamat de *terț*-butil

Preparat din *trans*-4-(aminometil)-4-fluorociclohexan-1-ol în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 242, etapa 5.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4,81 (br s, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,36-3,29 (m, 2H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,78-1,58 (m, 2H), 1,55-1,49 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Etapa 3: Metansulfonat de *trans*-4-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-4-fluorociclohexil

Preparat din (((*cis*-1-fluoro-4-hidroxiciclohexil)metil)carbamat de *terț*-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-B3, etapa 1. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326,1.

45 **Etapa 4: (((*trans*)-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)-1-fluorociclohexil)metil)carbamat de *terț*-butil**

Preparat din Int-C12 și metansulfonat de *trans*-4-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-4-fluorociclohexil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 210, etapa 3. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 523,1.

50 **Etapa 5: Trifluoroacetat de 2-(((*cis*-4-(aminometil)-4-fluorociclohexil)tio)metil)-7-(ciclopentilamino)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă**

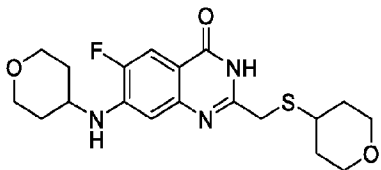
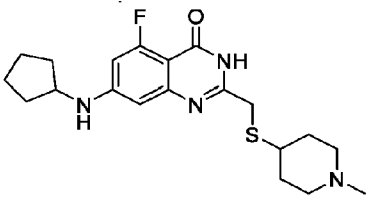
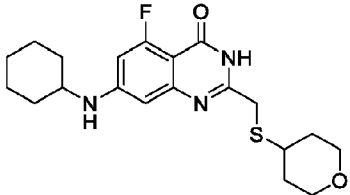
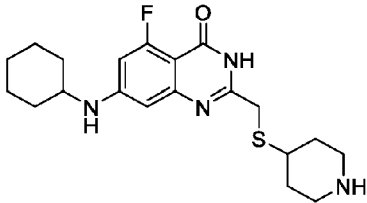
Preparat din (((*trans*)-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)-1-fluorociclohexil)metil)carbamate de *terț*-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 48, etapa 2. Purificarea prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μ m, coloană 250 $\times$ 21,2 mm, eluând cu un gradient de MeOH în apă cu 0,1% TFA, la un debit de 20 mL/min) a dat compusul din titlu.

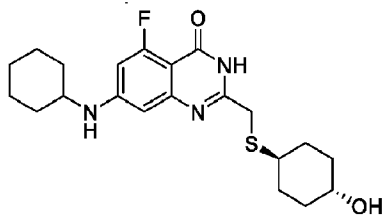
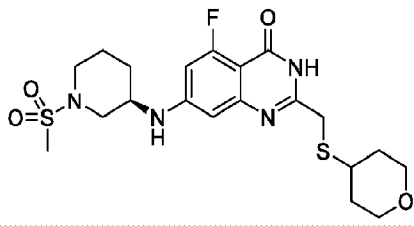
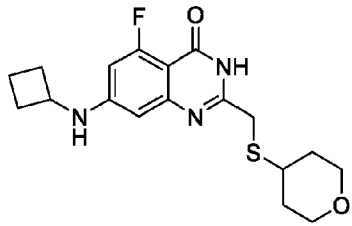
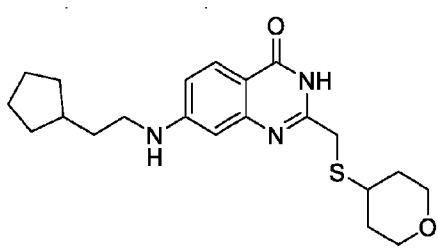
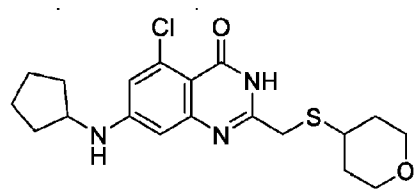
LCMS: $[M+H]^+$ 423,1;

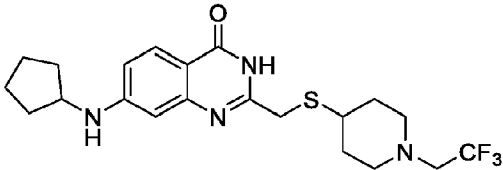
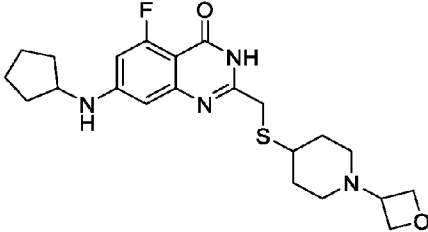
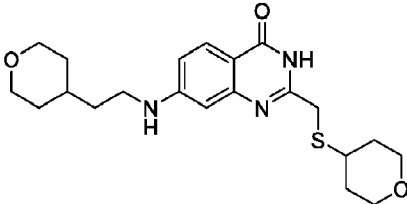
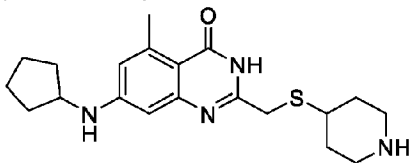
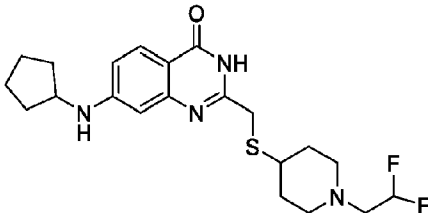
1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,6 (br s, 1H), 7,99 (br s, 3H), 6,86 (br s, 1H), 6,42 (dd, J = 13,8, 2,1 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,05-1,82 (m, 6H), 1,75-1,36 (m, 10H).

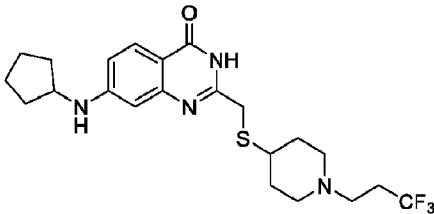
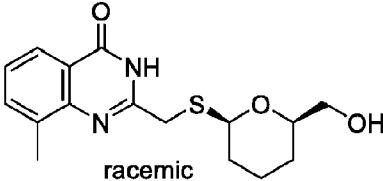
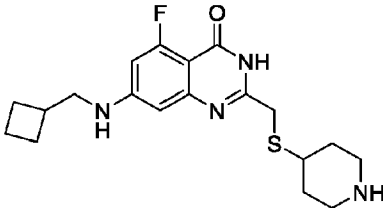
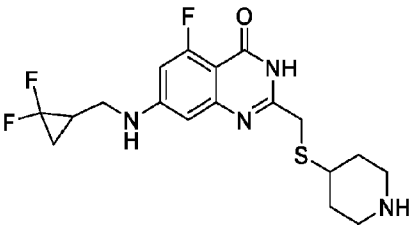
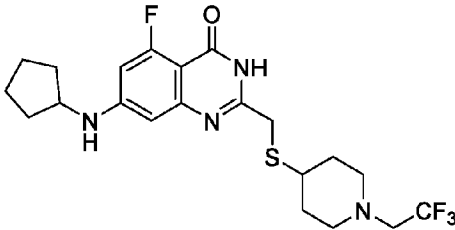
Exemple suplimentare de compuși ai invenției preparați prin metodele descrise aici sunt furnizate în Tabelul 10.

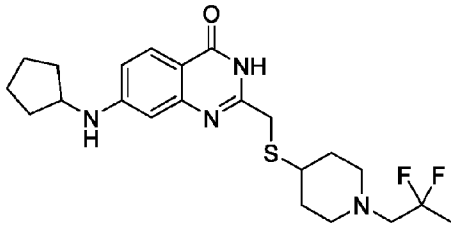
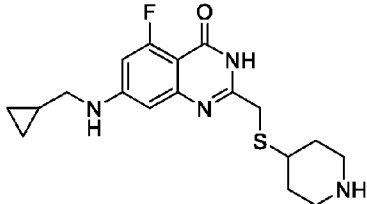
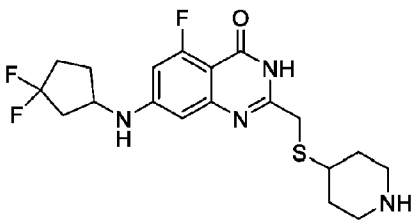
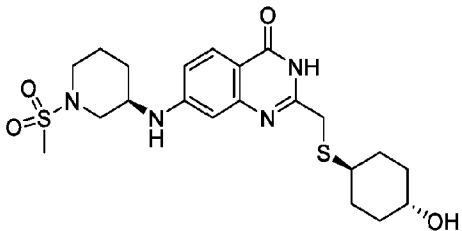
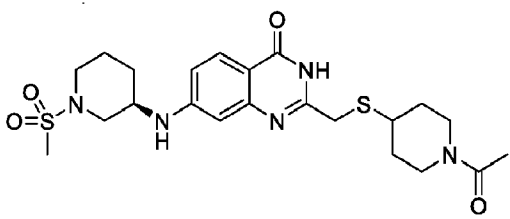
Tabelul 10

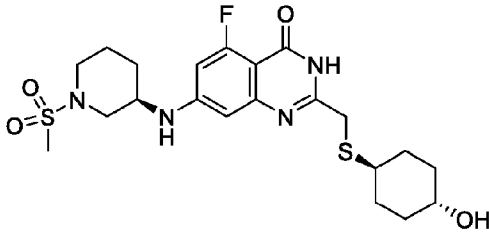
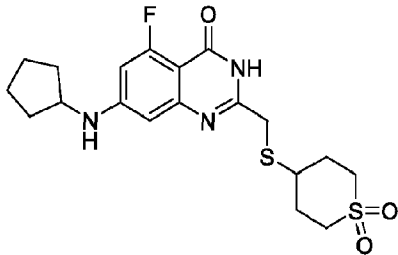
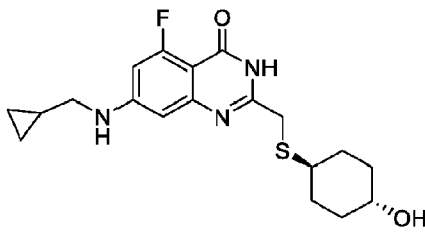
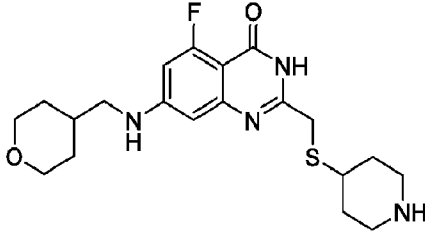
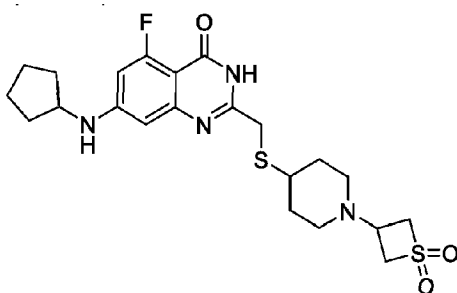
Exemplu	Structură/nume	MS $[M+H]^+$
Exemplul 245	 6-Fluoro-7-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)thio)methyl)chinazolin-4(3H)-onă	394,2
Exemplul 246	 7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-metilpiperidin-4-il)tio)methyl)chinazolin-4(3H)-onă	391,2
Exemplul 247	 7-(Ciclohexilamino)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)methyl)chinazolin-4(3H)-onă	392,2
Exemplul 248	 7-(Ciclohexilamino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)methyl) chinazolin-4(3H)-onă	391,1
Exemplul 249		406,1

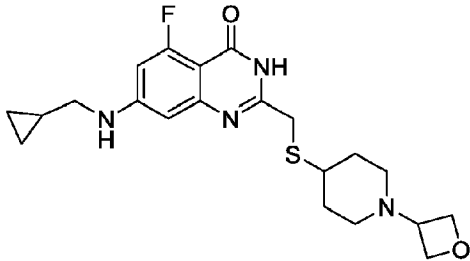
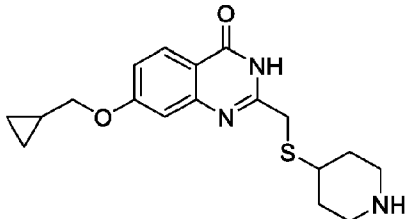
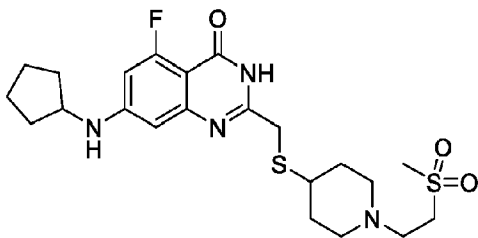
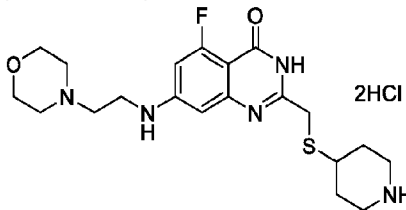
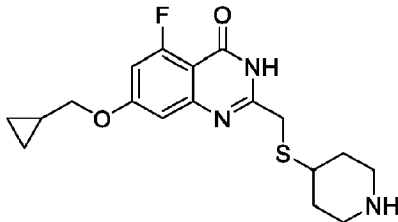
Exemplu	Structură/nume	MS [M+H] ⁺
	 7-(Ciclohexilamino)-5-fluoro-2-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)tio)metilchinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 250	 (R)-5-fluoro-7-((1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	471,2
Exemplul 251	 7-(Ciclobutilamino)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	364,1
Exemplul 252	 7-((2-Ciclopentiletil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	388,2
Exemplul 253	 5-Cloro-7-(ciclopentilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	394,1
Exemplul 254		441,2

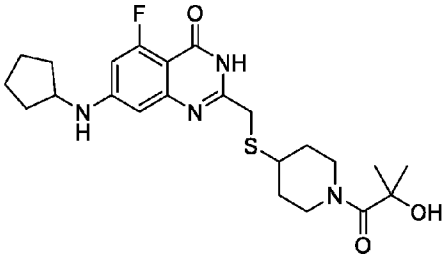
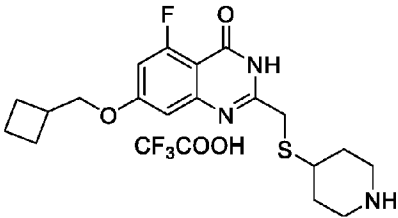
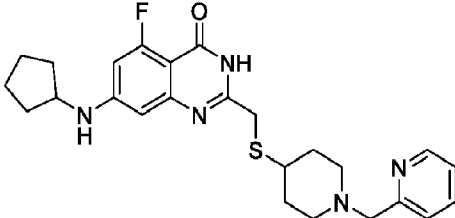
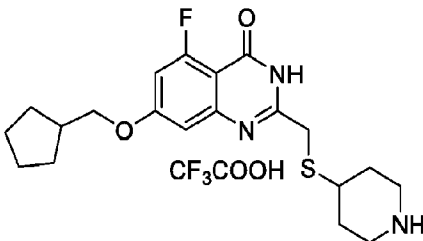
Exemplu	Structură/nume	MS [M+H] ⁺
	 7-(Ciclopentilamino)-2-(((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 255	 7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	433,2
Exemplul 256	 7-((2-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	404,1
Exemplul 257	 HCl Clorhidrat de 7-(ciclopentilamino)-5-metil-2-((piperidin-4-iltio)methyl)chinazolin-4(3H)-onă	373,2
Exemplul 258	 7-(Ciclopentilamino)-2-(((1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	423,1
Exemplul 259		455,2

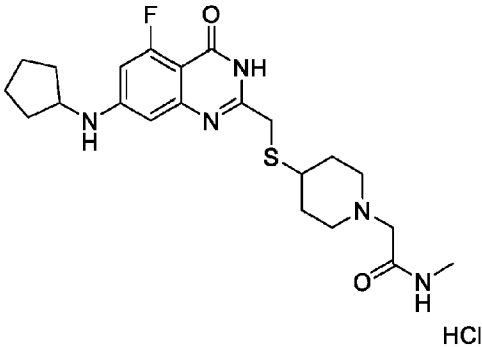
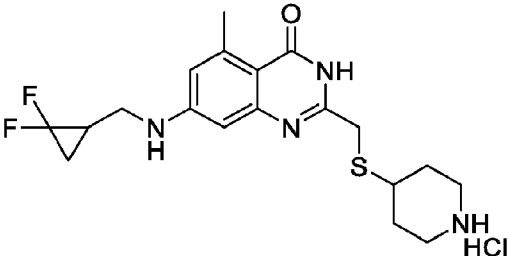
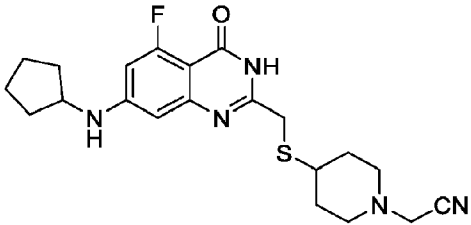
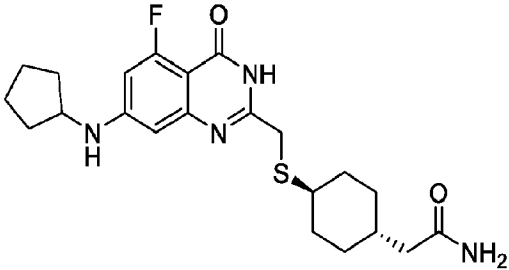
Exemplu	Structură/nume	MS [M+H] ⁺
	 7-(Ciclopentilamino)-2-(((1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il) tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 260	 2-(((Cis-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă	321,1
Exemplul 261	 7-((Ciclobutilmetil)amino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil) chinazolin-4(3H)-onă	377,2
Exemplul 262	 7-(((2,2-Difluorociclopropil)metil)amino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	399,1
Exemplul 263	 7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-(2,2,2-trifluoroetil) il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	459,2
Exemplul 264		437,2

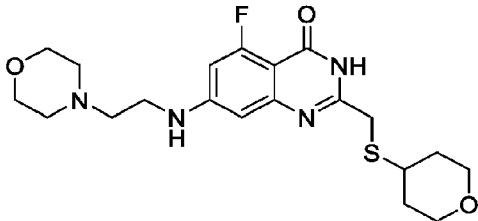
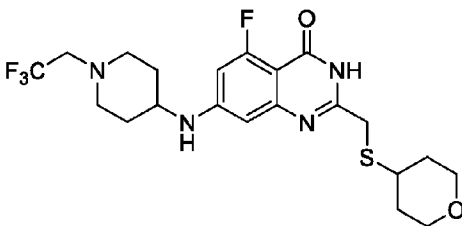
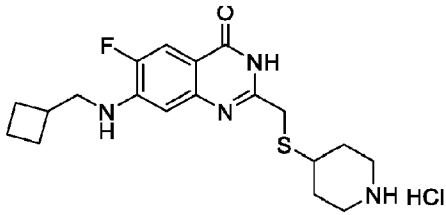
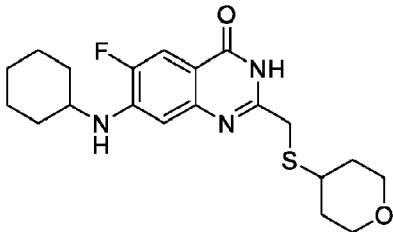
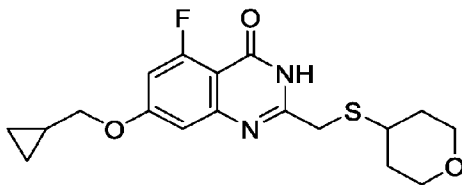
Exemplu	Structură/nume	MS [M+H] ⁺
		
	7-((Ciclopentilamino)-2-(((1-(2,2-difluoropropil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 265		363,1
	7-((Ciclopropilmetil)amino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 266		413,1
	7-((3,3-Difluorociclopentil)amino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 267		467,1
	2-(((<i>Trans</i> -4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(((<i>R</i>)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)amino)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 268		494,1
	(<i>R</i>)-2-(((1-acetilpiperidin-4-il)tio)metil)-7-(((1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)amino)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 269		485,1

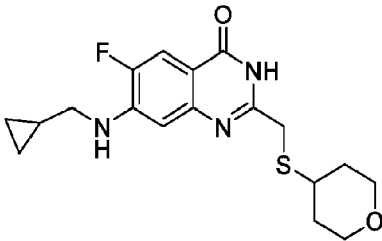
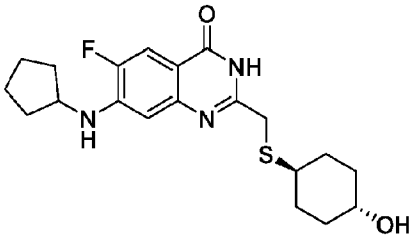
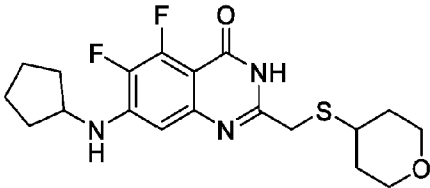
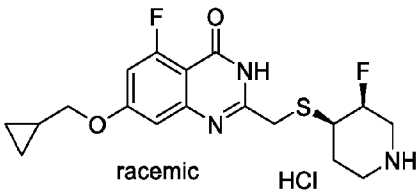
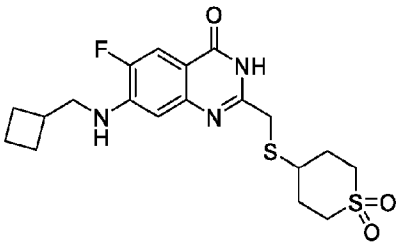
Exemplu	Structură/nume	MS [M+H] ⁺
		
	5-Fluoro-2-(((<i>trans</i> -4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(((<i>R</i>)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)amino)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 270		426,0
	7-(Ciclopentilamino)-2-(((1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)tio)metil)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 271		378,1
	7-((Ciclopropilmetil)amino)-5-fluoro-2-(((<i>trans</i> -4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 272		407,1
	5-Fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)-7-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 273		481,1

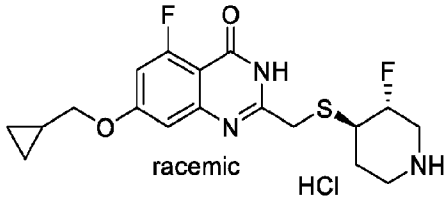
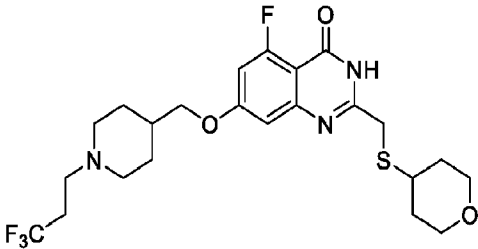
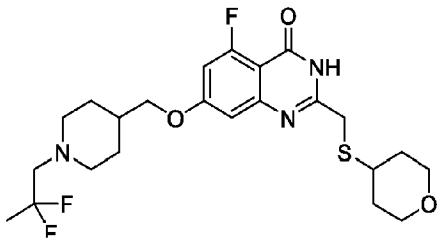
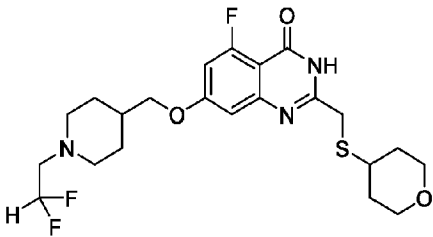
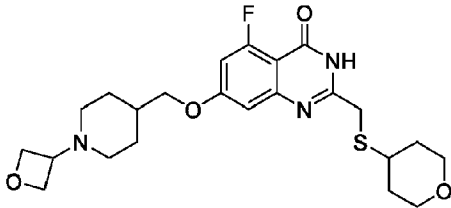
Exemplu	Structură/nume	MS [M+H] ⁺
	7-(Ciclopentilamino)-2-(((1-(1,1-dioxidothietan-3-il)piperidin-4-il)tio)metil)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 274		419,1
	7-((Ciclopropilmetil)amino)-5-fluoro-2-(((1-(oxetan-3-il)il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 275		346,1
	7-(Ciclopropilmetoxi)-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 276		483,1
	7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-(2-(metilsulfonil)etil)il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 277		422,1
	Clorhidrat de 5-fluoro-7-((2-morfolinoetil)amino)-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 278		364,0

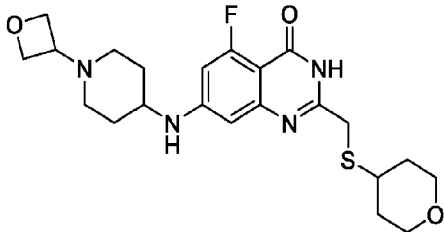
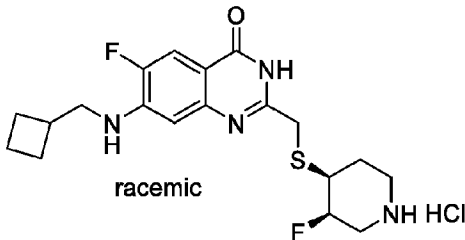
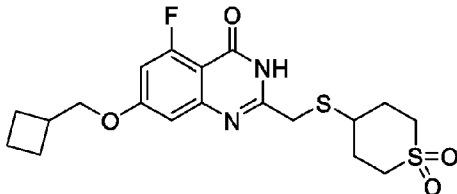
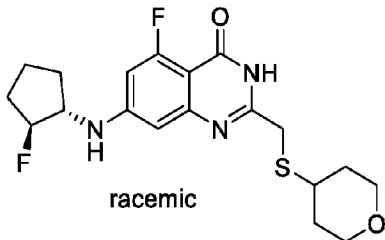
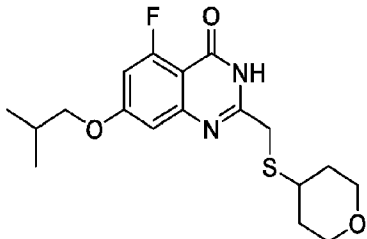
Exemplu	Structură/nume	MS [M+H] ⁺
	7-(Ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil) chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 279		463,1
	7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 280		378,1
	2,2,2-Trifluoroacetat de 7-(ciclobutilmetoxi)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil) chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 281		468,1
	7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 282		392,1
	2,2,2-trifluoroacetat de 7-(ciclopentilmetoxi)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil) chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 283		448,1

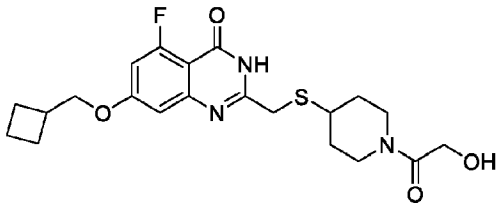
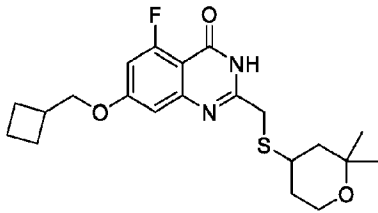
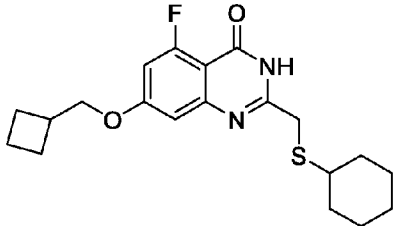
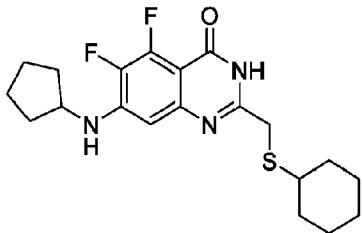
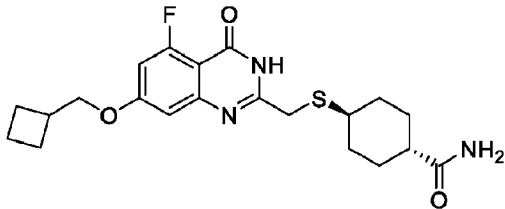
Exemplu	Structură/nume	MS [M+H] ⁺
	 Clorhidrat de 2-(4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)-N-metilacetamidă	
Exemplul 284	 Clorhidrat de 7-(((2,2-difluorociclopropil)metil)amino)-5-metil-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	395,1
Exemplul 285	 2-(4-(((7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)acetonitril	416,1
Exemplul 286	 2-(<i>Trans</i>-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamidă	433,1
Exemplul 287		423,1

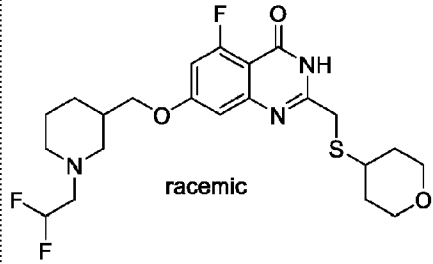
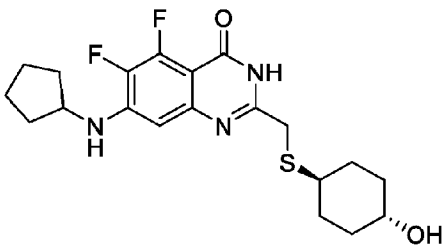
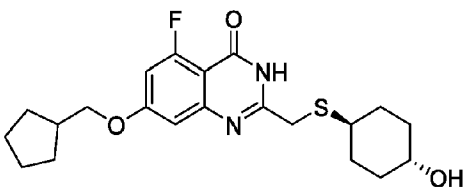
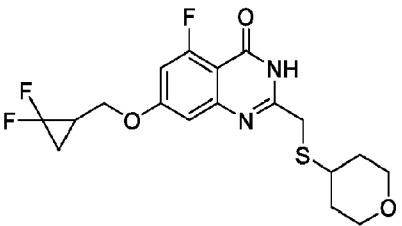
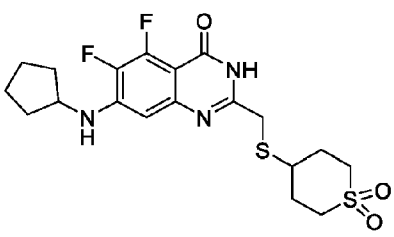
Exemplu	Structură/nume	MS [M+H] ⁺
		
	5-Fluoro-7-((2-morfolinoetil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 288		475,1
	5-Fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)tio)metil)-7-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-yl)amino)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 289		377,1
	Clorhidrat de 7-((ciclobutilmetil)amino)-6-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 290		392,1
	7-(Ciclohexilamino)-6-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 291		365,0
	7-(Ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 292		364,0

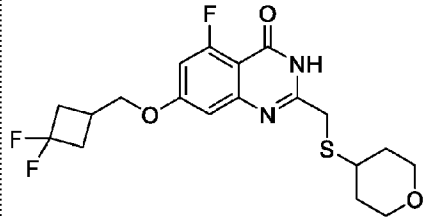
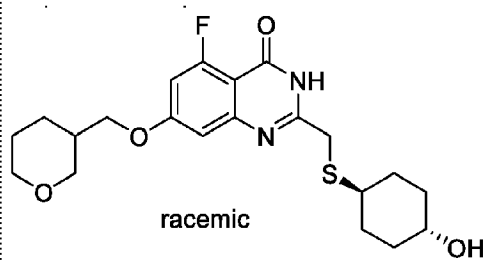
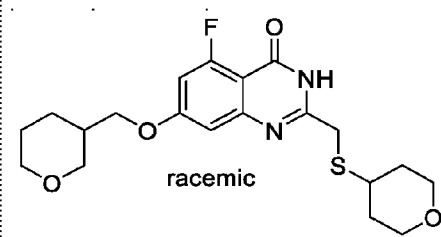
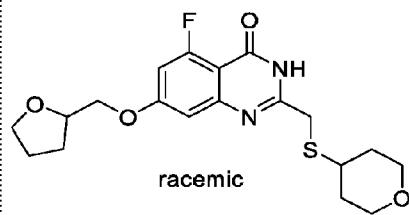
Exemplu	Structură/nume	MS [M+H] ⁺
		
	7-((Ciclopropilmetil)amino)-6-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 293		392,1
	7-(Ciclopentilamino)-6-fluoro-2-(((trans-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 294		396,1
	7-(Ciclopentilamino)-5,6-difluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 295	 racemic HCl	382,0
	Clorhidrat de 7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-2-(((<i>cis</i> -3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 296		426,0
	7-((Ciclobutilmetil)amino)-2-(((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)tio)metil)-6-fluorochinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 297		382,0

Exemplu	Structură/nume	MS [M+H] ⁺
	 Clorhidrat de 7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-2-(((<i>trans</i>-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 298	 5-Fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă	504,1
Exemplul 299	 7-((1-(2,2-Difluoropropil)piperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	486,1
Exemplul 300	 7-((1-(2,2-Difluoroetil)piperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	472,1
Exemplul 301	 5-Fluoro-7-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	464,1
Exemplul 302		449,1

Exemplu	Structură/nume	MS [M+H] ⁺
		
	5-Fluoro-7-((1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)thio)methyl)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 303	 racemic	395,1
	Clorhidrat de 7-((ciclobutilmetil)amino)-6-fluoro-2-((<i>cis</i> -3-fluoropiperidin-4-il)thio)methyl)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 304		427,0
	7-(ciclobutilmetoxi)-2-(((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopian-4-il)thio)methyl)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 305	 racemic	396,1
	5-Fluoro-7-((<i>trans</i> -2-fluorociclopentil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)thio)methyl)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 306		367,1
	5-Fluoro-7-izobutoxi-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)thio)methyl) chinazolin-4(3H)-onă	

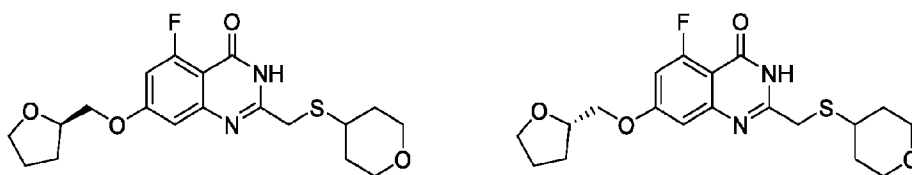
Exemplu	Structură/nume	MS [M+H] ⁺
Exemplul 307	 7-(Ciclobutilmetoxi)-5-fluoro-2-(((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	436,1
Exemplul 308	 7-(Ciclobutilmetoxi)-2-(((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă	407,1
Exemplul 309	 7-(Ciclobutilmetoxi)-2-((ciclohexiltio)metil)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă	377,1
Exemplul 310	 2-((Ciclohexiltio)metil)-7-(ciclopentilamino)-5,6-difluorochinazolin-4(3H)-onă	394,1
Exemplul 311	 <i>Trans</i>-4-(((7-(ciclobutilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexan-1-carboxamidă	420,0
Exemplul 312		472,1

Exemplu	Structură/nume	MS [M+H] ⁺
	 racemic	
	7-((1-(2,2-Difluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 313		410,1
	7-(Ciclopentilamino)-5,6-difluoro-2-(((<i>trans</i> -4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 314		407,1
	7-(Ciclopentilmetoxi)-5-fluoro-2-(((<i>trans</i> -4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 315		401,0
	7-((2,2-Difluorociclopropil)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 316		444,0
	7-(Ciclopentilamino)-2-(((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)tio)metil)-5,6-difluorochinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 317		415,0

Exemplu	Structură/nume	MS [M+H] ⁺
	 7-((3,3-Difluorociclobutil)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 318	 racemic	423,1
	5-Fluoro-2-(((<i>trans</i> -4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 319	 racemic	409,1
	5-Fluoro-7-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 320	 racemic	395,1
	5-Fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă	

Exemplul 321: (R)-5-Fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă și (S)-5-Fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă.

5

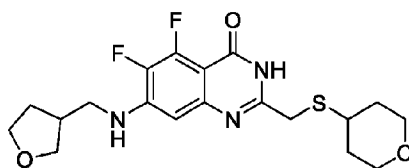


Exemplul 320 a fost purificat suplimentar prin prep-HPLC chirală (Chiralpak IG-3, 3 μ m, coloană 0,46x5 cm, eluând cu un gradient de (hexan:DCM 1:1)(0,1% dietilamină): EtOH 50:50 la un debit de 1,0 mL/min) pentru a da compuşii din titlu cu timpi de retenție de 2,50 minute și 3,70 minute.

Exemplul 321a: LCMS: $[M+H]^+$ 395,2; 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,18 (br s, 1H), 6,90 - 6,87 (m, 2H), 4,19 - 4,16 (m, 2H), 4,15 - 4,06 (m, 1H), 3,83 - 3,76 (m, 3H), 3,71 - 3,65 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,32 - 3,29 (m, 2H), 3,08 - 3,03 (m, 1H), 2,01 - 1,99 (m, 1H), 1,90 - 1,82 (m, 4H), 1,71 - 1,67 (m, 1H), 1,49 - 1,39 (m, 2H).

Exemplul 321b: LCMS: $[M+H]^+$ 395,2; 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,18 (br s, 1H), 6,91 - 6,88 (m, 2H), 4,17 - 4,15 (m, 2H), 4,15 - 4,05 (m, 1H), 3,83 - 3,78 (m, 3H), 3,70 - 3,65 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,33 - 3,30 (m, 2H), 3,08 - 3,03 (m, 1H), 2,01 - 1,99 (m, 1H), 1,90 - 1,82 (m, 4H), 1,72 - 1,67 (m, 1H), 1,49 - 1,39 (m, 2H).

Exemplul 322: 5,6-Difluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 2-(Clorometil)-5,6, 7-trifluorochinazolin-4(3H)-onă

Preparată din 6-amino-2,3,4-trifluorobenzoat de metil și cloroacetonitril în conformitate cu metoda descrisă pentru Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 249,0.

Etapa 2: 5,6,7-Trifluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

Preparată din 2-(clorometil)-5,6,7-trifluorochinazolin-4(3H)-onă și Int-B1 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 28. LCMS: $[M+H]^+$ 331,0.

Etapa 3: 5,6,7-Trifluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă

La o soluție de 5,6,7-trifluoro-2-(tetrahidropiran-4-ilsulfanilmetil)-3H-chinazolin-4-onă (52,0 g, 157 mmol) în THF anhidru (650 mL) la 0°C sub o atmosferă de N_2 s-a adăugat KHMDS (1 M soluție în THF, 236 mL, 236 mmol) și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1 oră. S-a adăugat apoi 2-(clorometoxi)etil-trimetilsilan (41,8 mL, 236 mmol) și amestecul a fost agitat timp de alte 1,5 ore suplimentare. Reacția a fost stinsă cu apă (100 mL) și amestecul a fost extras cu EtOAc (500 mL $\times$ 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 10:1, v/v) pentru a da compusul din titlu (58,0 g, 80%) ca ulei maro. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,59-7,55 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,87 - 3,77 (m, 2H), 3,63 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,32 - 3,29 (m, 2H), 3,15 - 3,04 (m, 1H), 1,91 - 1,88 (m, 2H), 1,54 - 1,40 (m, 2H), 0,90 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,04 (s, 9H).

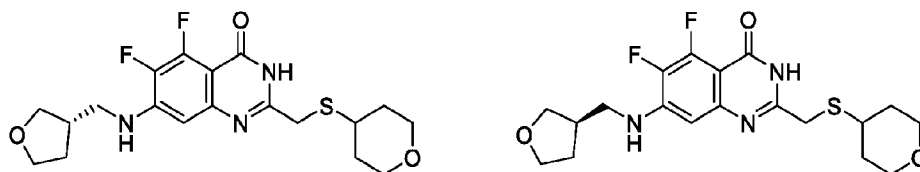
Etapa 4: 5,6-Difluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă

La o soluție de 5,6,7-trifluoro-2-(tetrahidropiran-4-ilsulfanilmetil)-3-(2-trimetilsililetoxi)metil)chinazolin-4-onă (1,5 g, 3,3 mmol) în DMSO (15 mL) s-au adăugat K_2CO_3 (0,99 g, 7,2 mmol) și tetrahidrofuran-3-ilmetanamină (0,40 g, 3,9 mmol) și amestecul a fost încălzit la 50°C peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă (20 mL), extras cu EtOAc (30 mL $\times$ 3) și straturile organice combinate au fost spălate cu apă (40 mL), uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin TLC preparativă (eter de petrol:EtOAc, 3/1, v/v) pentru a da compusul din titlu (560 mg, 32%) ca ulei galben. LCMS: $[M+H]^+$ 542,1.

Etapa 5: 5,6-Difluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)chinazolin-4(3H)-onă

La o soluție de 5,6-difluoro-7-(tetrahidrofuran-3-ilmetilamino)-2-(tetrahidropiran-4-ilsulfanilmetil)-3-(2-trimetilsililetoxi)metil)chinazolin-4-onă (560 mg, 1,03 mmol) în DCM (10 mL) s-a adăugat TFA (5 mL) și amestecul a fost agitat la RT timp de 2 ore. Amestecul a fost apoi concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM:MeOH, 20/1, v/v) pentru a da compusul din titlu (220 mg, 50%) ca solid galben. LCMS: $[M+H]^+$ 412,1. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,9 (s, 1H), 7,00 - 6,98 (m, 1H), 6,58 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,83 - 3,68 (m, 4H), 3,64 - 3,61 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,50 - 3,47 (m, 1H), 3,31 - 3,28 (m, 2H), 3,19 - 3,16 (m, 2H), 3,06 - 2,99 (m, 1H), 2,59 - 2,50 (m, 1H), 2,02 - 1,94 (m, 1H), 1,88 - 1,86 (m, 2H), 1,65 - 1,57 (m, 1H), 1,48 - 1,39 (m, 2H).

Exemplul 323: (3)-5,6-Difluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)chinazolin-4(3H)-onă și (R)-5,6-Difluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino) chinazolin-4(3H)-onă

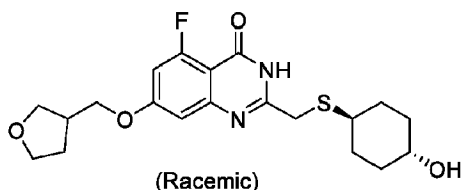


Exemplul 322 a fost purificat suplimentar prin prep-HPLC chirală (Chiralpak IA-3, 3 μ m, coloană 0,46x5 cm, eluând cu un gradient de (hexan:DCM 3:1)(0,1% dietilamină): EtOH 50:50 la un debit de 1,0 mL/min) pentru a da compușii din titlu cu timpi de retenție de 2,79 minute și 4,83 minute.

Exemplul 323a: LCMS: $[M+H]^+$ 412,2; 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,9 (s, 1H), 7,01 - 7,00 (m, 1H), 6,60 - 6,58 (m, 1H), 3,83 - 3,69 (m, 4H), 3,65 - 3,60 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,51 - 3,46 (m, 1H), 3,30 - 3,29 (m, 2H), 3,20 - 3,17 (m, 2H), 3,07 - 3,00 (m, 1H), 2,59 - 2,51 (m, 1H), 2,00 - 1,96 (m, 1H), 1,90 - 1,86 (m, 2H), 1,64 - 1,63 (m, 1H), 1,49 - 1,43 (m, 2H).

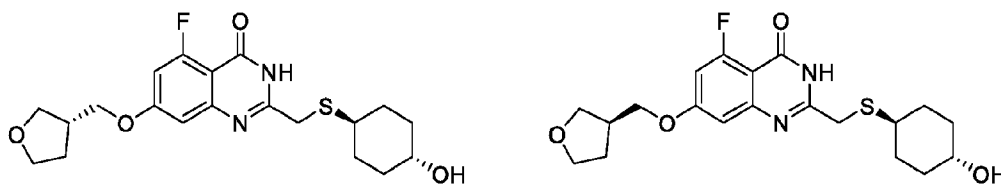
Exemplul 323b: LCMS: $[M+H]^+$ 412,2; 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,9 (s, 1H), 7,01 - 7,00 (m, 1H), 6,60 - 6,58 (m, 1H), 3,84 - 3,69 (m, 4H), 3,65 - 3,59 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,51 - 3,47 (m, 1H), 3,32 - 3,29 (m, 2H), 3,20 - 3,17 (m, 2H), 3,07 - 2,99 (m, 1H), 2,60 - 2,51 (m, 1H), 2,00 - 1,96 (m, 1H), 1,90 - 1,86 (m, 2H), 1,64 - 1,63 (m, 1H), 1,47 - 1,42 (m, 2H).

Exemplul 324: 5-Fluoro-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă



Preparată din Int-A52 și Int-B11 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 235. LCMS: $[M+H]^+$ 409,1; 1H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 6,94 (s, 1H), 6,83 (dd, J = 12,6, 2,0 Hz, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 2H), 3,93 - 3,88 (m, 2H), 3,81 - 3,77 (m, 1H), 3,72 - 3,66 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,55 - 3,49 (m, 1H), 2,80 - 2,67 (m, 2H), 2,20 - 2,18 (m, 1H), 2,08 - 2,04 (m, 2H), 1,96 - 1,93 (m, 2H), 1,78 - 1,75 (m, 1H), 1,42 - 1,23 (m, 4H).

Exemplul 325: 5-Fluoro-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-((R)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă și 5-Fluoro-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă

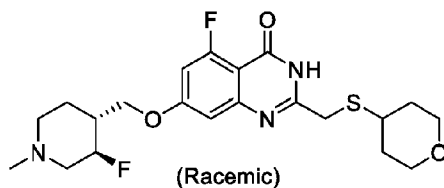


Exemplul 324 a fost purificat suplimentar prin prep-HPLC chirală (Chiralpak IE-3, 3 μ m, coloană 0,46x5 cm, eluând cu un gradient de MTBE(0,1% dietilamină): MeOH 50:50 la un debit de 1,0 mL/min) pentru a da compușii din titlu cu timpi de retenție de 2,22 minute și 3,1 minute.

Exemplul 325a: LCMS: $[M+H]^+$ 409,2; 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 6,93 (s, 1 H), 6,82 (dd, J = 12,6, 2,0 Hz, 1H), 4,12 - 4,02 (m, 2 H), 3,93 - 3,88 (m, 2 H), 3,81 - 3,77 (m, 1H), 3,72 - 3,66 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,53 - 3,50 (m, 1H), 2,80 - 2,71 (m, 2H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 2,08 - 2,04 (m, 2H), 1,96 - 1,93 (m, 2H), 1,78 - 1,77 (m, 1H), 1,37 - 1,26 (m, 4H).

Exemplul 325b: LCMS: $[M+H]^+$ 409,2; 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 6,93 (s, 1 H), 6,82 (dd, J = 12,6, 2,0 Hz, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 2 H), 3,93 - 3,88 (m, 2 H), 3,81 - 3,76 (m, 1H), 3,72 - 3,65 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,53 - 3,50 (m, 1H), 2,80 - 2,70 (m, 2H), 2,18 - 2,08 (m, 1H), 2,07 - 2,04 (m, 2H), 1,96 - 1,93 (m, 2H), 1,81 - 1,77 (m, 1H), 1,37 - 1,26 (m, 4H).

Exemplul 326: 5-Fluoro-7-(((trans)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 3-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilat de *trans*-terț-butil

Compusul din titlu a fost preparat în două etape din 3-fluoro-4-oxo-piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil în 8% randament general în conformitate cu procedura descrisă în Eur. J. Med. Chem. 2012, 53, 408. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 4,46 - 4,27 (m, 2H), 4,08 - 4,02 (m, 1H), 3,80 (dd, *J* = 10,8, 4,0 Hz, 1H), 3,70 (dd, *J* = 10,8, 5,2 Hz, 1H), 2,78 - 2,68 (m, 2H), 1,82 - 1,78 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,38 - 1,32 (m, 1H).

Etapa 2: (*trans*)-3-fluoro-4-(metilsulfoniloximetil)piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil

La o soluție de 3-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilat de *trans*-terț-butil (800 mg, 3,43 mmol) și Et₃N (520 mg, 5,14 mmol) în DCM (5 mL) la 0°C s-a adăugat MsCl (471 mg, 4,12 mmol) și amestecul a fost agitat la RT timp de 2 ore. S-a adăugat apă (20 mL) și amestecul a fost extras cu EtOAc (30 mL × 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (1,0 g, 94%) ca solid alb. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 4,44 - 4,25 (m, 4H), 4,10 - 4,07 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,82 - 2,66 (m, 2H), 2,02 - 1,95 (m, 1H), 1,88 - 1,84 (m, 1H), 1,52 - 1,45 (m, 10H).

Etapa 3: 5-Fluoro-7-hidroxi-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

Preparată din Int-A53 și Int-B1 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 202. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,0 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 6,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,66 - 6,62 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,31 - 3,28 (m, 2H), 3,07 - 3,00 (m, 1H), 1,90 - 1,86 (m, 2H), 1,49 - 1,39 (m, 2H).

Etapa 4: 3-fluoro-4-(((5-fluoro-4-oxo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidrochinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilat de *trans*-terț-butil

Un amestec de (*trans*)-3-fluoro-4-(metilsulfoniloximetil)piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil (800 mg, 2,57 mmol), K₂CO₃ (540 mg, 3,87 mmol) și 5-fluoro-7-hidroxi-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă (957 mg, 3,08 mmol) în DMSO (30 mL) a fost încălzit la 60°C peste noapte. Amestecul a fost lăsat să se răcească la RT, a fost diluat cu apă (20 mL) și extras cu EtOAc (30 mL × 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (10 mL × 3), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin coloană cu fază inversă (Biotage, coloană C18, 0%-60% ACN în apă, 0,1% TFA) pentru a da compusul din titlu (380 mg, 28%) ca solid maro. LCMS: [M+H]⁺ 526,2.

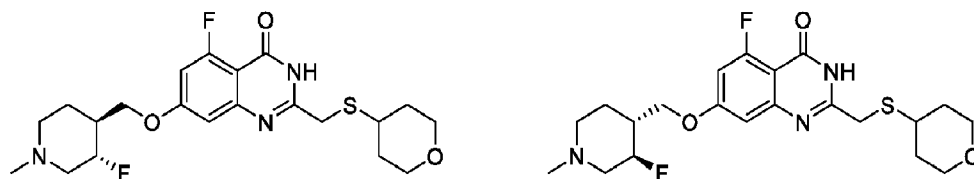
Etapa 5: Clorhidrat de 5-fluoro-7-(((*trans*)-3-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

La un amestec de 3-fluoro-4-(((5-fluoro-4-oxo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidrochinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilat de *trans*-terț-butil (380 mg, 0,720 mmol) în EtOAc (5 mL) s-a adăugat o soluție 2 M de HCl în EtOAc (5 mL) și amestecul a fost agitat la RT timp de 2 ore. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (320 mg, 95%) ca solid maro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,39 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,94 - 6,91 (m, 1H), 4,96 - 4,84 (m, 1H), 4,28 - 4,21 (m, 2H), 3,84 - 3,80 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,49 - 3,47 (m, 1H), 3,35 - 3,30 (m, 2H), 3,26 - 3,18 (m, 1H), 3,17 - 3,03 (m, 2H), 3,03 - 2,92 (m, 1H), 2,47 - 2,35 (m, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 1,91 - 1,88 (m, 2H), 1,80 - 1,69 (m, 1H), 1,49 - 1,39 (m, 2H). Doi protoni nu au fost observați (C-NH₂⁺-C).

Etapa 6: 5-Fluoro-7-(((*trans*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

La o soluție de clorhidrat de 5-fluoro-7-(((*trans*)-3-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă (320 mg, 0,690 mmol) în metanol (20 mL) s-a adăugat o soluție apoasă 30% de formaldehidă (0,2 mL) și NaCNBH₃ (435 mg, 6,93 mmol) și amestecul a fost agitat la RT timp de 1 oră. S-a adăugat apoi apă (5 mL) și amestecul a fost extras cu EtOAc (20 mL × 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM:MeOH, 35/1, v/v) pentru a da compusul din titlu (80 mg, 25%) ca solid galben. LCMS: [M+H]⁺ 440,1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,2 (s, 1H), 6,91 - 6,88 (m, 2H), 4,64 - 4,46 (m, 1H), 4,25 - 4,11 (m, 2H), 3,83 - 3,80 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,35 - 3,34 (m, 1H), 3,29 - 3,28 (m, 1H), 3,12 - 3,03 (m, 2H), 2,75 - 2,67 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,02 - 1,87 (m, 6H), 1,55 - 1,38 (m, 3H).

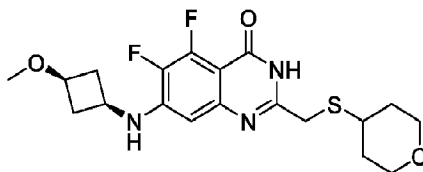
Exemplul 327: 5-Fluoro-7-(((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3*H*)-onă și 5-Fluoro-7-(((3*R*,4*R*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3*H*)-onă



Exemplul 326 a fost purificat suplimentar prin prep-HPLC chirală (Chiralpak IE-3, 3 μ m, coloană 0,46x5 cm, eluând cu un gradient de (hexan:DCM 1:1): MeOH 50:50 la un debit de 1,0 mL/min) pentru a da compuşii din titlu cu timpi de retenție de 2,05 minute și 3,48 minute. Exemplul 327a: Chiral prep-HPLC (Chiralpak IE-3, 3 μ m, coloană 0,46x5 cm, eluând cu un gradient de [hexan:DCM 1:1]: MeOH 50:50 la un debit de 1,0 mL/min) timp de retenție: 2,05 minute; LCMS: $[M+H]^+$ 440,2; 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,18 (s, 1H), 6,91 - 6,88 (m, 2H), 4,68-4,54 (m, 1H), 4,24 -4,15 (m, 2H), 3,84 - 3,80 (m, 2H), 3,62 (s, 2H) 3,35 - 3,34 (m, 1H), 3,29 - 3,28, (m, 1H), 3,11 - 3,04 (m, 2 H), 2,72 - 2,68 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,08 - 1,83 (m, 6H), 1,52 - 1,41 (m, 3H); $[\alpha]_D = 25,6^\circ$ (c 0,082 g/100 mL, MeOH).

Exemplul 327b: Chiral prep-HPLC (Chiralpak IE-3, 3 μ m, coloană 0,46x5 cm, eluând cu un gradient de [hexan:DCM 1:1]: MeOH 50:50 la un debit de 1,0 mL/min) timp de retenție: 3,48 minute; LCMS: $[M+H]^+$ 440,2; 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,18 (s, 1H), 6,91 - 6,88 (m, 2H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,24 -4,15 (m, 2H), 3,84 - 3,80 (m, 2H), 3,62 (s, 2H) 3,36 - 3,35 (m, 1H), 3,32 - 3,29, (m, 1H), 3,11 - 3,04 (m, 2 H), 2,72 - 2,70 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,08 - 1,83 (m, 6H), 1,52 - 1,41 (m, 3H); $[\alpha]_D = -27,4^\circ$ (c 0,084 g/100 mL, MeOH).

Exemplul 328: 5,6-Difluoro-7-(((cis)-3-metoxiciclobutil)amino)-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3*H*)-onă



Etapa 1: 5,6-Difluoro-7-(((cis)-3-metoxiciclobutil)amino)-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3*H*)-onă

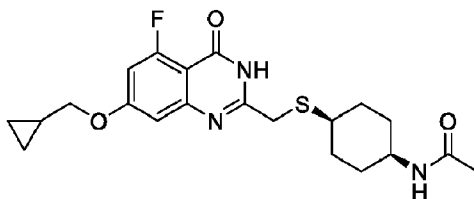
Preparată din 5,6,7-trifluoro-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)chinazolin-4(3*H*)-onă și clorhidrat de cis-3-metoxiciclobutanamină în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 322, etapa 4. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,22 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,90 - 3,85 (m, 2H), 3,75 - 3,59 (m, 4H), 3,34 - 3,20 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,12 - 3,08 (m, 1H), 2,78 - 2,66 (m, 2H), 2,00 - 1,98 (m, 4H), 1,57 - 1,45 (m, 2H), 0,98 - 0,84 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Etapa 2: 5,6-Difluoro-7-(((cis)-3-metoxiciclobutil)amino)-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3*H*)-onă

Preparată din 5,6-difluoro-7-(((cis)-3-metoxiciclobutil)amino)-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3*H*)-onă în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 322, etapa 5. LCMS: $[M+H]^+$ 412,1;

1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,9 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,81 - 3,79 (m, 2H), 3,68 - 3,57 (m, 4H), 3,37 - 3,34 (m, 1H), 3,28 - 3,27 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,07 - 3,00 (m, 1H), 2,77 - 2,65 (m, 2H), 1,95 - 1,85 (m, 4H), 1,47 - 1,37 (m, 2H).

Exemplul 329: N-((cis)-4-(((7-(Ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamidă



Etapa 1: ((*cis*)-4-(((7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)carbamate de *terț*-butil

Preparat din Int-A49 și Int-B5-*cis* în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 202. LCMS: [M+H]⁺478,1.

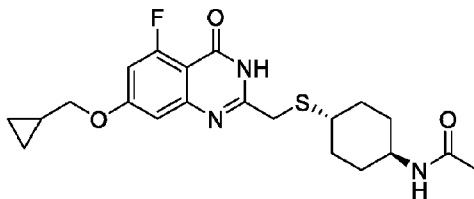
Etapa 2: Clorhidrat de 2-(((*cis*)-4-aminociclohexil)tio)metil)-7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă

Un amestec de ((*cis*)-4-(((7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)carbamate de *terț*-butil (150 mg, 0,31 mmol) și o soluție 2 M de HCl în EtOAc (10 mL, 20 mmol) a fost agitat la RT peste noapte. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (80 mg, 67%) ca solid galben. LCMS: [M+H]⁺378,1.

Etapa 3: N-((*cis*)-4-(((7-(Ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamidă

La o soluție de clorhidrat de 2-(((*cis*)-4-aminociclohexil)tio)metil)-7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă (80 mg, 0,21 mmol) și Et₃N (96 mg, 0,95 mmol) în DCM (2 mL) s-a adăugat anhidridă acetică (48 mg, 0,48 mmol) și amestecul a fost agitat la RT timp de 1 oră. S-a adăugat apă (5 mL) și amestecul a fost extras cu EtOAc (20 mL × 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (50 mg, 57%) ca solid alb. LCMS: [M+H]⁺420,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,1 (br s, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,90 - 6,85 (m, 2H), 3,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,63 - 3,57 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,12 - 3,05 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,71 - 1,69 (m, 4H), 1,51 - 1,50 (m, 4H), 1,25 - 1,20 (m, 1H), 0,59 - 0,56 (m, 2H), 0,35 - 0,34 (m, 2H).

Exemplul 330: N-((*trans*)-4-(((7-(Ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamidă



Etapa 1: ((*trans*)-4-(((7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)carbamate de *terț*-butil

Preparat din Int-A49 și Int-B5-*trans* în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 202. LCMS: [M+H]⁺478,1

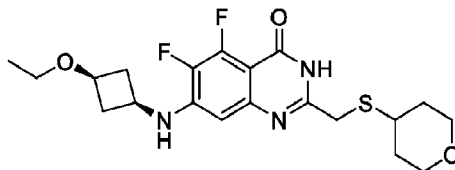
Etapa 2: Clorhidrat de 2-(((*trans*)-4-aminociclohexil)tio)metil)-7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă

Preparat din ((*trans*)-4-(((7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)carbamate de *terț*-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 329, etapa 2. LCMS: [M+H]⁺378,1.

Etapa 3: N-((*trans*)-4-(((7-(Ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamidă

Preparat din clorhidrat de 2-(((*trans*)-4-aminociclohexil)tio)metil)-7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 329, etapa 3. LCMS: [M+H]⁺ 420,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,1 (br s, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,97 - 6,73 (m, 2H), 3,95 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,53 - 3,41 (m, 1H), 2,73 - 2,67 (m, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,79 - 1,75 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,34 - 1,10 (m, 5H), 0,63 - 0,55 (m, 2H), 0,37 - 0,32 (m, 2H).

Exemplul 331: 7-(((*cis*)-3-Etoxiciclobutil)amino)-5,6-difluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 7-(((*cis*)-3-Etoxiciclobutil)amino)-5,6-difluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă

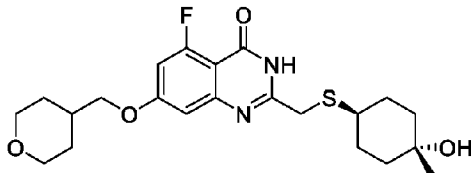
Preparată din 5,6,7-trifluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă și clorhidrat de *cis*-3-etoxiciclobutanamină în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 322, etapa 4. LCMS: [M+H]⁺ 556,3.

Etapa 2: 7-(((*cis*)-3-Etoxiciclobutil)amino)-5,6-difluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

Preparată din 7-(((*cis*)-3-etoxiciclobutil)amino)-5,6-difluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)chinazolin-4(3H)-onă în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 322, etapa 5. LCMS: $[M+H]^+426,1$.

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,9 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,84 - 3,77 (m, 2H), 3,76 - 3,67 (m, 1H), 3,65 - 3,55 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,38 - 3,29 (m, 4H), 3,05 - 3,01 (m, 1H), 2,77 - 2,66 (m, 2H), 1,96 - 1,82 (m, 4H), 1,50 - 1,38 (m, 2H), 1,10 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

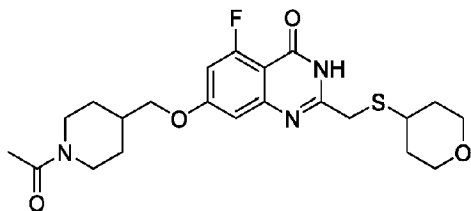
Exemplul 332: 5-Fluoro-2-(((*cis*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)tio)metil-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă



Preparată din Int-A50 și Int-B16 în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 202. LCMS: $[M+H]^+437,1$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,2 (br s, 1H), 6,89 - 6,86 (m, 2H), 3,98 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,88 - 3,85 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,33 - 3,30 (m, 2H), 2,98 -

2,90 (m, 1H), 2,04 - 1,89 (m, 3H), 1,68 - 1,65 (m, 2H), 1,56 - 1,48 (m, 2H), 1,42 - 1,28 (m, 6H), 1,07 (s, 3H). Un semnal (OH) nu a fost observat.

Exemplul 333: 7-((1-Acetilpiperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă



Etapa 1: 1-[4-(Hidroximetil)-1-piperidil]etanonă

Compusul din titlu a fost sintetizat din piperidin-4-ilmetanol în conformitate cu procedura descrisă în Brevetul SUA nr. 4898871.

Etapa 2: Metansulfonat de (1-acetilpiperidin-4-il)metil

La o soluție de 1-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]etanonă (3,0 g, 19,1 mmol) și Et_3N (3,86 g, 38,2 mmol) în DCM (15 mL) la 0°C sub o atmosferă de N_2 s-a adăugat o soluție de $MsCl$ (2,22 mL, 28,6 mmol) în DCM (5 mL) și amestecul a fost lăsat să se încălzească la RT și a fost agitat timp de 1 oră. Amestecul a fost diluat cu DCM (20 mL) și spălat cu apă (10 mL) și saramură (10 mL). Stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 și concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (4,5 g, 100%) ca ulei maro. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,43 - 4,35 (m, 1H), 4,06 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,84 - 3,78 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,03 - 2,96 (m, 1H), 2,53 - 2,46 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,95 - 1,83 (m, 1H), 1,72 - 1,63 (m, 2H), 1,20 - 0,99 (m, 2H).

Etapa 3: Acid 2,6-difluoro-4-hidroxibenzoic

Compusul din titlu a fost sintetizat din 2,6-difluoro-4-hidroxibenzonitril în conformitate cu procedura descrisă în WO201742380.

Etapa 4: 2,6-Difluoro-4-hidroxibenzoat de metil

Compusul din titlu a fost sintetizat din acid 2,6-difluoro-4-hidroxibenzoic în conformitate cu procedura descrisă în WO201123989.

Etapa 5: 4-((1-Acetilpiperidin-4-il)metoxi)-2,6-difluorobenzoat de metil

Un amestec de metansulfonat de (1-acetilpiperidin-4-il)metil (4,55 g, 19,4 mmol), 2,6-difluoro-4-hidroxibenzoat de metil (2,6 g, 13,8 mmol) și K_2CO_3 (4,77 g, 34,6 mmol) în DMSO (26 mL) a fost încălzit la 80°C sub o atmosferă de N_2 peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă (100 mL) și extras cu $EtOAc$ (35 mL $\times$ 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă (25 mL), saramură (25 mL), uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (4,52 g, 100%) ca ulei galben pal. LCMS: $[M+H]^+328,1$.

Etapa 6: 4-((1-Acetilpiperidin-4-il)metoxi)-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-fluorobenzoat de metil

Un amestec de 4-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-2,6-difluorobenzoat de metil (13,0 g, 39,7 mmol), (2,4-dimetoxifenil)metanamină (8,95 mL, 59,6 mmol) și K_2CO_3 (13,7 g, 99,3 mmol) în NMP (80

mL) a fost încălzit la 80°C timp de 16 ore. După răcire la RT, amestecul a fost diluat cu apă (200 mL) și extras cu EtOAc (100 mL × 3). Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol:EtOAc, 3/1, v/v) pentru a da compusul din titlu (15,0 g, 80%) ca solid galben. LCMS: [M+H]⁺ 475,3.

5 **Etapa 7: 4-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-2-amino-6-fluorobenzoat de metil**

O soluție de 4-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-fluorobenzoat de metil (12,0 g, 25,3 mmol), trietilsilan (2,94 g, 25,3 mmol) și TFA (50,0 mL, 25,3 mmol) în DCM (100 mL) a fost agitată la 25°C timp de 1 oră. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost diluat cu DCM (50 mL), a fost ajustat la pH 8 cu o soluție apoasă saturată de Na₂CO₃ și extras cu DCM (50 mL × 3). Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM:MeOH, 100/1 până la 50/1, v/v) pentru a da compusul din titlu (6,2 g, 76%) ca solid galben. LCMS: [M+H]⁺ 325,2.

10 **Etapa 8: 7-((1-Acetilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(clorometil)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă**

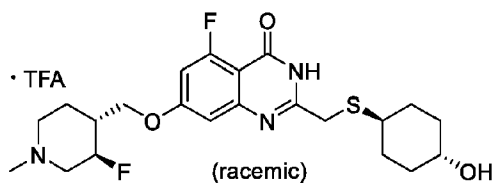
Un amestec de 4-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-2-amino-6-fluorobenzoat de metil (20,0 g, 55,5 mmol), 2-cloroacetonitril (10,5 mL, 166 mmol) și o soluție 2 M HCl în dioxan (90,0 mL, 180 mmol) a fost încălzit la 80°C timp de 2 ore. Amestecul a fost filtrat și solidul colectat a fost suspendat cu apă (80 mL) timp de 1 oră apoi filtrat. Solidul a fost apoi suspendat cu o soluție 60/1 DCM/MeOH (40 mL) urmată de o soluție 100/1 DCM/EtOH (60 mL) pentru a da compusul din titlu (12,0 g, 55%) ca solid galben pal. LCMS: [M+H]⁺ 368,1.

20 **Etapa 9: 7-((1-Acetilpiperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il) tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă**

Un amestec de 7-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(clorometil)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă (10,0 g, 27,2 mmol), 2 M NaOH apoasă (54,4 mL, 109 mmol) și Int-B1 (5,23 g, 32,6 mmol) în THF (100 mL) a fost agitat la RT sub o atmosferă de N₂ timp de 3 ore. Amestecul a fost diluat cu apă (1 L) și ajustat la pH 1 cu o soluție apoasă 2 M HCl. Amestecul a fost agitat timp de 15 min și apoi lăsat să stea nederanjat timp de 1 zi. Suspensia rezultată a fost filtrată și turta de filtru a fost spălată cu EtOAc (50 mL) și uscată pentru a da compusul din titlu (10,0 g, 82%) ca solid galben pal. LCMS: [M+H]⁺ 450,1;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,2 (s, 1H), 6,92 - 6,96 (m, 2H), 4,40 - 4,35 (m, 1H), 4,00 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,85 - 3,79 (m, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,35 - 3,29 (m, 2H), 3,10 - 2,97 (m, 2H), 2,57 - 2,50 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,92 - 1,86 (m, 2H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,49 - 1,39 (m, 2H), 1,30 - 1,05 (m, 2H).

Exemplul 334: Acid trifluoroacetic 5-fluoro-7-(((trans)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă



35 **Etapa 1: 5-Fluoro-7-hidroxi-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă**

La o soluție de Int-A53 (500 mg, 2,19 mmol) și Int-B11 (434 mg, 3,28 mmol) în DMSO (6 mL) sub o atmosferă de azot s-a adăugat K₂CO₃ (604 mg, 4,37 mmol) și amestecul a fost agitat la RT peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă (20 mL) și extras cu EtOAc (20 mL × 3). Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (DCM:MeOH, 30/1 până la 10/1, v/v) pentru a da compusul din titlu (480 mg, 68%) ca solid maro. LCMS: [M+H]⁺ 325,1.

40 **Etapa 2: (trans)-3-fluoro-4-(((5-fluoro-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil**

Preparat din 5-fluoro-7-hidroxi-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă și (trans)-3-fluoro-4-(metilsulfoniloximetil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil în conformitate cu metoda descrisă pentru Exemplul 326, etapa 4. LCMS: [M+H]⁺ 540,3.

45 **Etapa 3: Clorhidrat de 5-fluoro-7-(((trans)-3-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă**

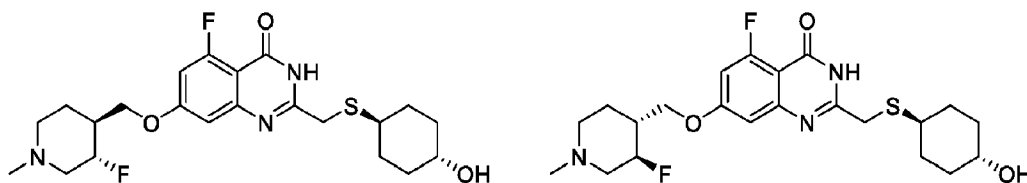
Preparat din (trans)-3-fluoro-4-(((5-fluoro-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio) metil)-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilat de terț-butil în conformitate cu procedura descrisă pentru Exemplul 326, etapa 5. LCMS: [M+H]⁺ 440,2.

50 **Etapa 4: Acid trifluoroacetic 5-fluoro-7-(((trans)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă.**

Preparat din clorhidrat de 5-fluoro-7-(((*trans*)-3-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(((*trans*)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă în conformitate cu procedura descrisă pentru Exemplul 326, etapa 6. Purificarea prin prep-HPLC (Agilent 10 prep-C18, 10 μ m, coloană 250 $\times$ 21,2 mm, eluând cu un gradient de MeOH în apă cu 0,1% TFA, la un debit de 20 mL/min) a dat compusul din titlu în 48% randament. LCMS: $[M+H]^+$ 454,1;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,2 (br s, 1H), 10,2 - 9,67 (m, 1H), 7,01 - 6,84 (m, 2H), 5,21 - 4,68 (m, 1H), 4,34 - 4,21 (m, 2H), 3,83 - 3,64 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,50 - 3,27 (m, 2H), 3,24 - 2,97 (m, 2H), 2,85 - 2,81 (m, 3H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,59 - 2,47 (m, 1H), 2,33 - 2,07 (m, 2H), 2,03 - 1,63 (m, 5H), 1,30 - 1,10 (m, 4H).

Exemplul 335: 5-fluoro-7-(((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((*trans*)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă și 5-fluoro-7-(((3*R*,4*R*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((*trans*)-4-hidroxiciclohexil) tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă



Exemplul 334 a fost purificat suplimentar prin prep-HPLC chirală (Chiralpak IE-3, 3 μ m, coloană 0,46x10 cm, eluând cu un gradient de MeOH:DCM 50:50 la un debit de 1,0 mL/min) pentru a da compuşii din titlu cu timpi de retenție de 1,85 minute și 4,13 minute.

Exemplul 335a: LCMS: $[M+H]^+$ 454,2;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,15 (s, 1H), 6,91 - 6,88 (m, 2H), 4,62-4,48 (m, 2H), 4,24 - 4,14 (m, 2H), 3,58 (s, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,75-2,67 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,97-1,79 (m, 8H), 1,54-1,45 (m, 1H), 1,26-1,11 (m, 5H).

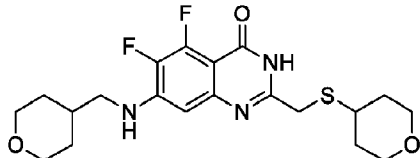
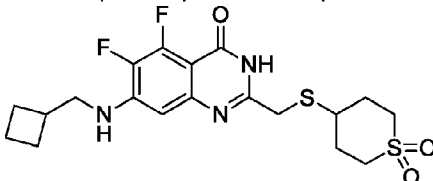
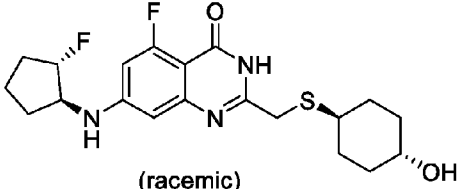
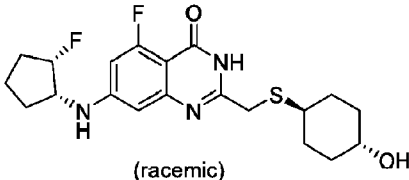
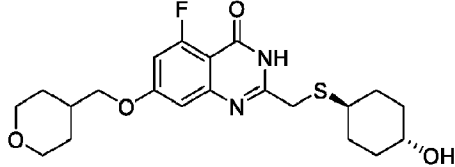
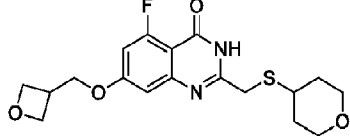
Exemplul 335b: LCMS: $[M+H]^+$ 454,2;

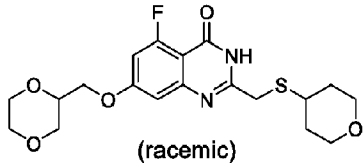
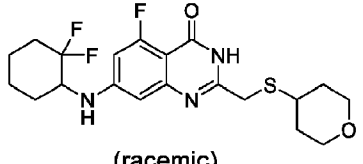
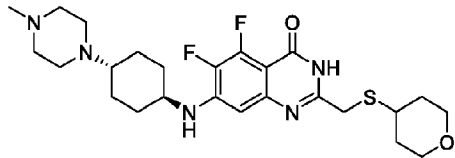
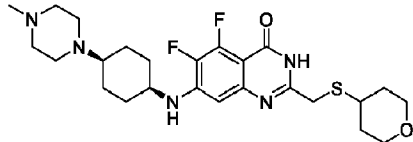
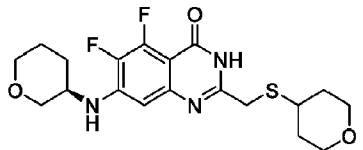
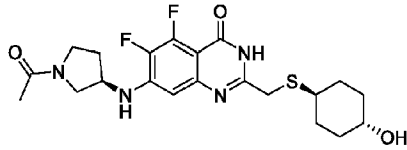
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,16 (s, 1H), 6,91 - 6,88 (m, 2H), 4,62-4,52 (m, 2H), 4,24 - 4,15 (m, 2H), 3,58 (s, 1H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,75-2,67 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,98-1,79 (m, 8H), 1,54-1,45 (m, 1H), 1,28-1,11 (m, 5H).

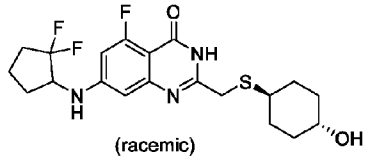
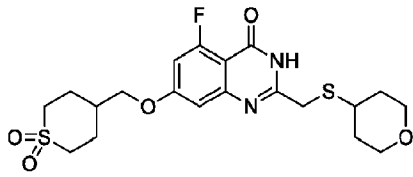
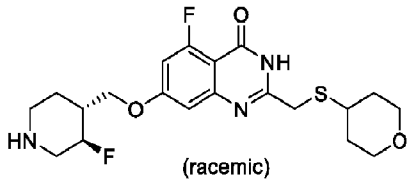
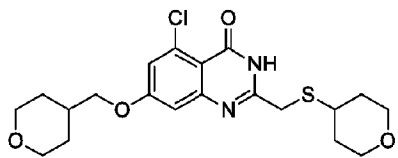
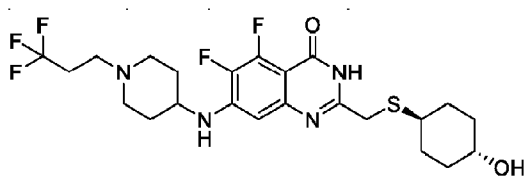
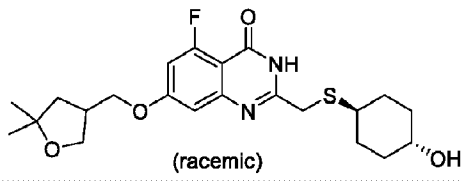
Exemple suplimentare de compuși ai invenției preparați prin metodele descrise aici sunt furnizate în Tabelul 11.

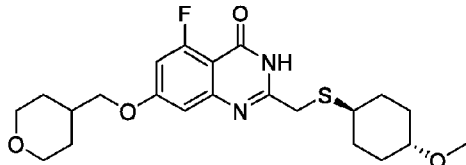
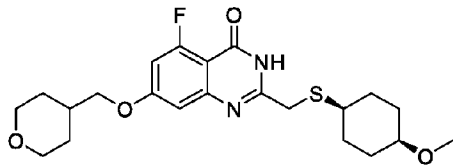
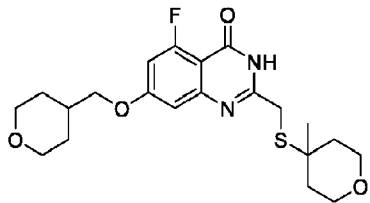
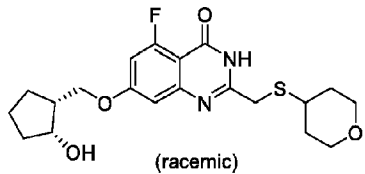
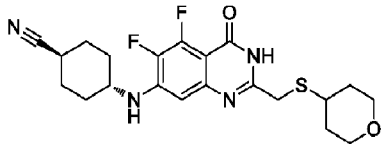
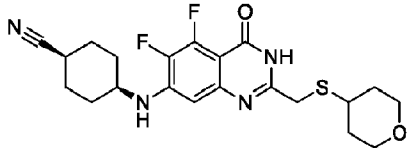
Tabelul 11

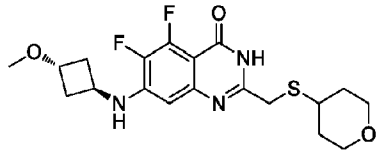
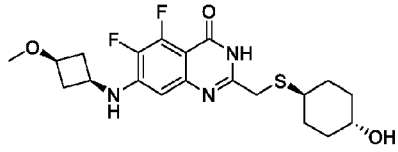
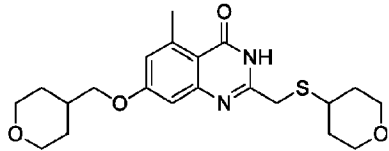
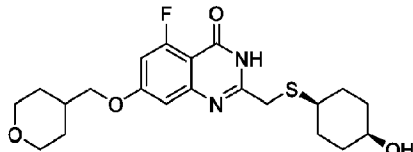
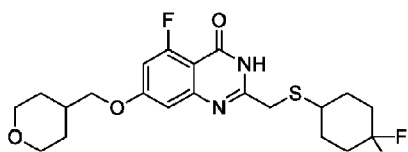
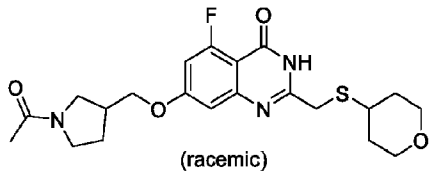
Exemplu	Structură/Nume	MS $[M+H]^+$
Exemplul 336	2-(((<i>trans</i>)-4-(Aminometil)-4-fluorociclohexil)tio)metil)-7-(ciclobutilmetoxi)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă	424,1
Exemplul 337	7-((Ciclopropilmetil)amino)-5,6-difluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	382,0
Exemplul		426,1

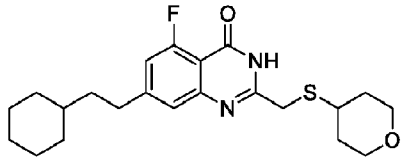
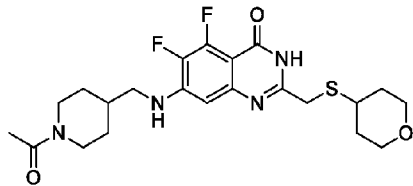
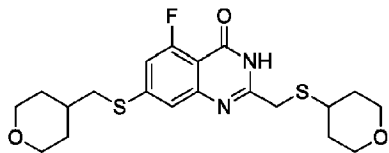
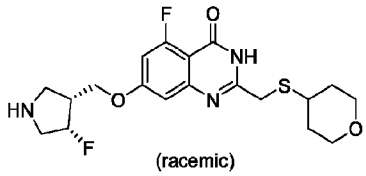
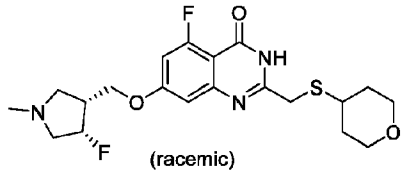
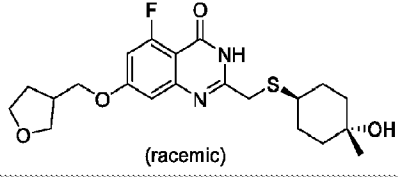
Exemplu	Structură/Nume	MS [M+H] ⁺
338	 5,6-Difluoro-7-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)methyl)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)thio)methyl)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 339	 7-((Ciclobutilmethyl)amino)-2-(((1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-yl)thio)methyl)-5,6-difluorochinazolin-4(3H)-onă	444,0
Exemplul 340	 (racemic) 5-Fluoro-7-(((trans)-2-fluorociclopentil)amino)-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)methyl)chinazolin-4(3H)-onă	410,1
Exemplul 341	 (racemic) 5-Fluoro-7-(((cis)-2-fluorociclopentil)amino)-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)methyl)chinazolin-4(3H)-onă	410,1
Exemplul 342	 5-Fluoro-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)methyl)-7-((tetrahydro-2H-piran-4-yl)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă	423,0
Exemplul 343	 5-Fluoro-7-(oxetan-3-ilmetoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)thio)methyl)chinazolin-4(3H)-onă	381,1

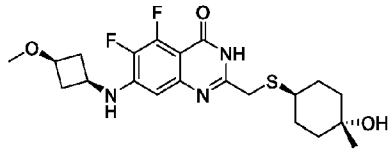
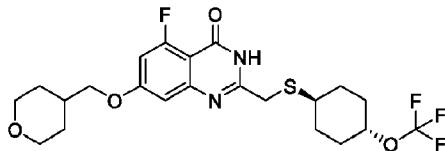
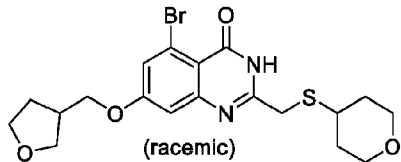
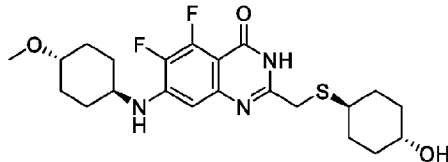
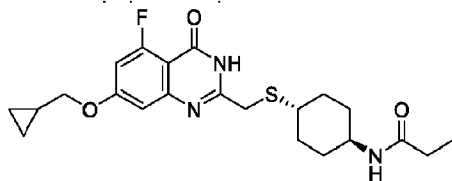
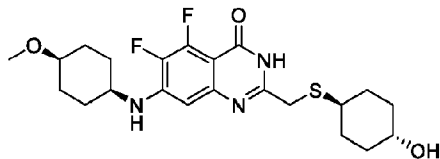
Exemplu	Structură/Nume	MS [M+H] ⁺
Exemplul 344	 (racemic) 7-((1,4-Dioxan-2-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	411,0
Exemplul 345	 (racemic) 7-((2,2-Difluorociclohexil)amino)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	428,1
Exemplul 346	 5,6-Difluoro-7-(((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	508,1
Exemplul 347	 5,6-Difluoro-7-(((cis)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	508,1
Exemplul 348	 (R)-5,6-Difluoro-7-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	412,0
Exemplul 349	 7-(((R)-1-Acetilpirolidin-3-il)amino)-5,6-difluoro-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	453,0
Exemplul		428,0

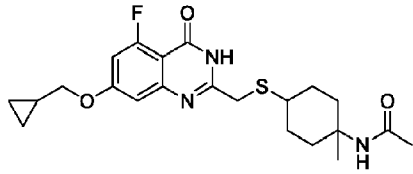
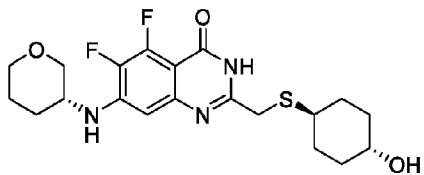
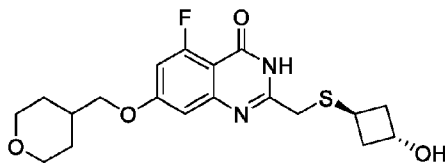
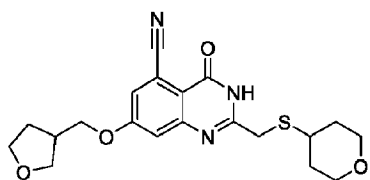
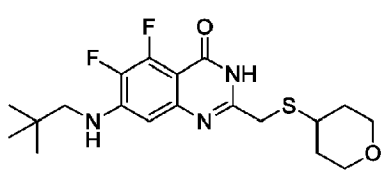
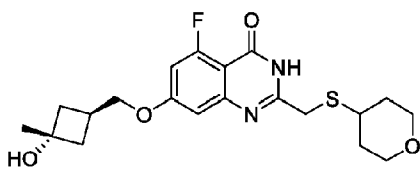
Exemplu	Structură/Nume	MS [M+H] ⁺
350	 (racemic) 7-((2,2-Difluorociclopentil)amino)-5-fluoro-2-(((<i>trans</i>)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 351	 7-((1,1-Dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	457,0
Exemplul 352	 (racemic) 5-Fluoro-7-(((<i>trans</i>)-3-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	426,0
Exemplul 353	 5-Cloro-7-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	425,0
Exemplul 354	 5,6-Difluoro-2-(((<i>trans</i>)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-((1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il)amino)chinazolin-4(3H)-onă	521,0
Exemplul 355	 (racemic) 7-((5,5-Dimetiltetrahidrofuran-3-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((<i>trans</i>)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	437,1
Exemplul		437,1

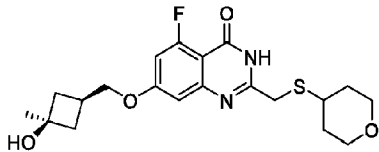
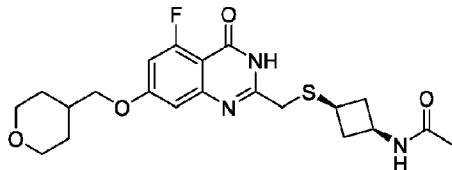
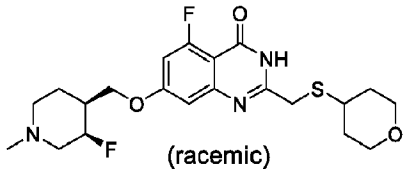
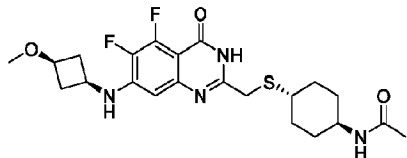
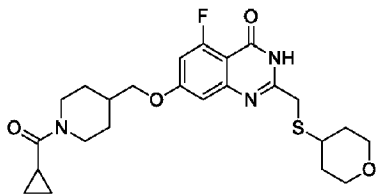
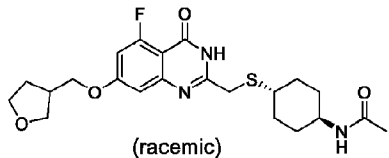
Exemplu	Structură/Nume	MS [M+H] ⁺
356	 5-Fluoro-2-(((<i>trans</i>)-4-metoxiciclohexil)tio)metil-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 357	 5-Fluoro-2-(((<i>cis</i>)-4-metoxiciclohexil)tio)metil-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă	437,1
Exemplul 358	 5-Fluoro-2-(((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă	423,1
Exemplul 359	 (racemic) 5-Fluoro-7-(((<i>cis</i>)-2-hidroxiciclopentil)metoxi)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metilchinazolin-4(3H)-onă	409,1
Exemplul 360	 (<i>trans</i>)-4-((5,6-Difluoro-4-oxo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidrochinazolin-7-il)amino)ciclohexan-1-carbonitril	435,1
Exemplul 361	 (<i>cis</i>)-4-((5,6-Difluoro-4-oxo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidrochinazolin-7-il)amino)ciclohexan-1-carbonitril	435,1
Exemplul		412,0

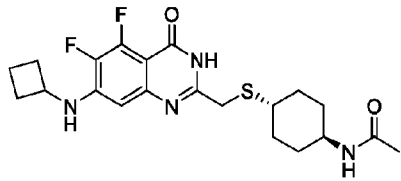
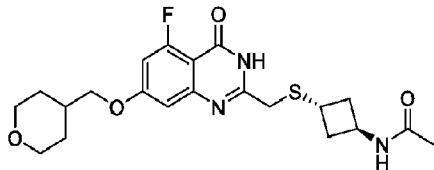
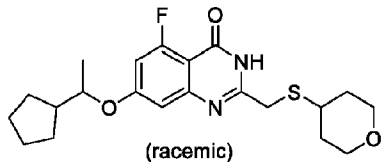
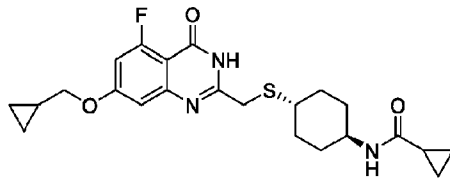
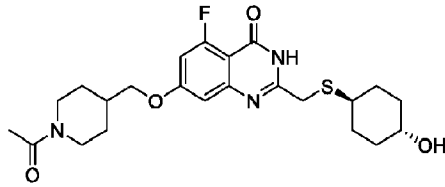
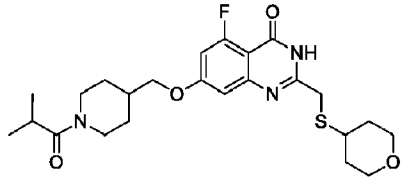
Exemplu	Structură/Nume	MS [M+H] ⁺
362	 5,6-Difluoro-7-(((<i>trans</i>)-3-metoxiciclobutil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 363	 5,6-Difluoro-2-(((<i>trans</i>)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(((<i>cis</i>)-3-metoxiciclobutil)amino)chinazolin-4(3H)-onă	426,0
Exemplul 364	 5-Metil-7-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	405,0
Exemplul 365	 5-Fluoro-2-(((<i>cis</i>)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă	423,1
Exemplul 366	 2-(((4,4-Difluorociclohexil)tio)metil)-5-fluoro-7-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă	443,0
Exemplul 367	 (racemic) 7-((1-Acetilpirolidin-3-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	436,1
Exemplul		405,1

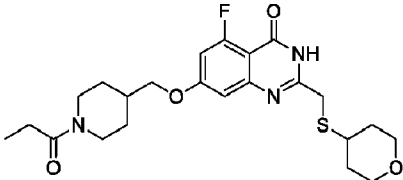
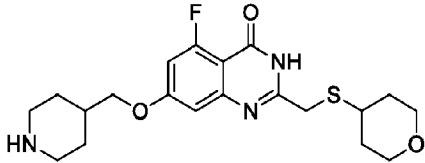
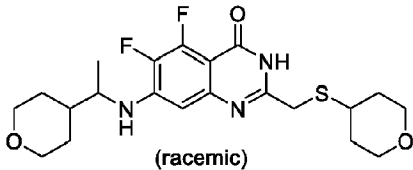
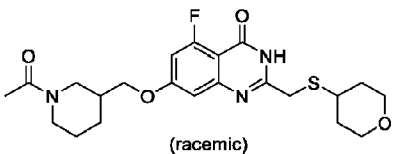
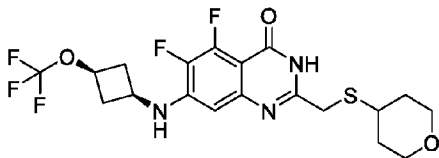
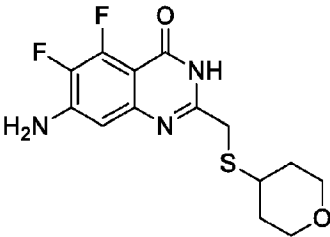
Exemplu	Structură/Nume	MS [M+H] ⁺
368	 7-(2-Ciclohexiletil)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 369	 7-(((1-Acetilpiperidin-4-il)metil)amino)-5,6-difluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	467,1
Exemplul 370	 5-Fluoro-7-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)tio)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	425,0
Exemplul 371	 (racemic) 5 -Fluoro-7-(((<i>cis</i>)-4-fluoropirolidin-3 -il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	412,1
Exemplul 372	 (racemic) 5-Fluoro-7-(((<i>cis</i>)-4-fluoro-1-metilpirolidin-3-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	426,1
Exemplul 373	 (racemic) 5-Fluoro-2-(((<i>cis</i>)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă	423,1
Exemplul		440,1

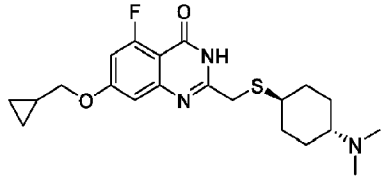
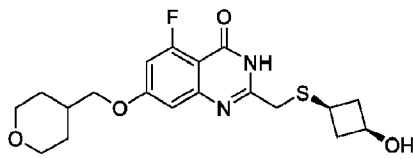
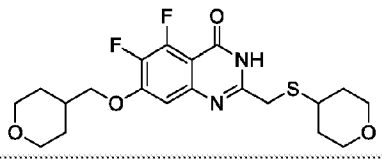
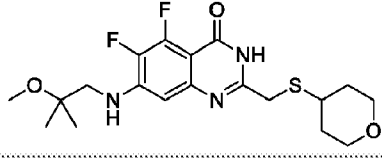
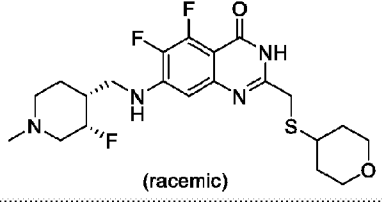
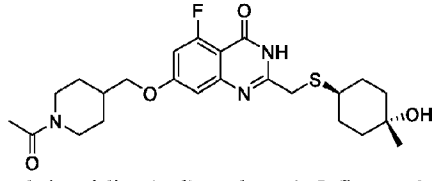
Exemplu	Structură/Nume	MS [M+H] ⁺
374	 5,6-Difluoro-2-(((<i>cis</i>)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)tio)metil)-7-(((<i>cis</i>)-3-metoxiciclobutil)amino)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 375	 5-Fluoro-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-2-(((<i>trans</i>)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	491,0
Exemplul 376	 (racemic) 5-Bromo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă	455,0
Exemplul 377	 5,6-Difluoro-2-(((<i>trans</i>)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(((<i>trans</i>)-4-metoxiciclohexil)amino)chinazolin-4(3H)-onă	454,1
Exemplul 378	 N-((<i>trans</i>)-4-(((7-(Ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)propionamidă	434,1
Exemplul 379	 5,6-Difluoro-2-(((<i>trans</i>)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(((<i>cis</i>)-4-metoxiciclohexil)amino)chinazolin-4(3H)-onă	454,1
Exemplul		434,1

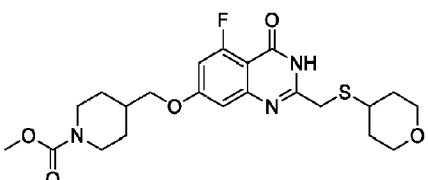
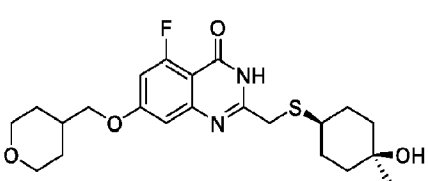
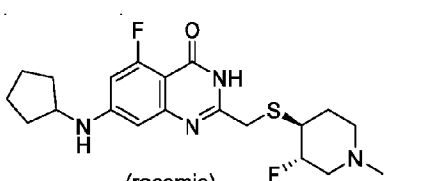
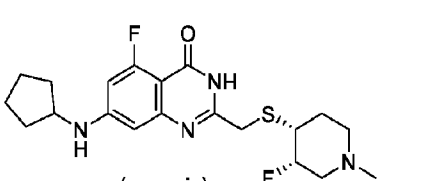
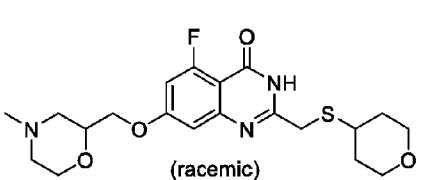
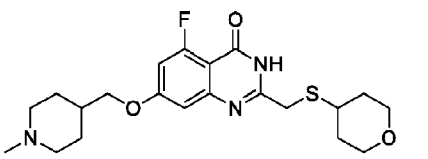
Exemplu	Structură/Nume	MS [M+H] ⁺
380	 N-(4-(((7-(Ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)-1-metilciclohexil)acetamidă	
Exemplul 381	 5,6-Difluoro-2-((((<i>trans</i>)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(((<i>R</i>)-tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)chinazolin-4(3H)-onă	426,1
Exemplul 382	 5-Fluoro-2-((((<i>trans</i>)-3-hidroxiciclobutil)tio)metil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă	395,1
Exemplul 383	 (racemic) 4-Oxo-2-((((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-3,4-dihidrochinazoline-5-carbonitril	402,1
Exemplul 384	 5,6-Difluoro-7-(neopentilamino)-2-((((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	398,1
Exemplul 385	 5-Fluoro-7-((((<i>cis</i>)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)metoxi)-2-((((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	409,1

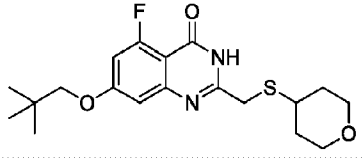
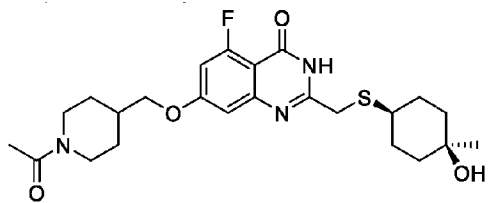
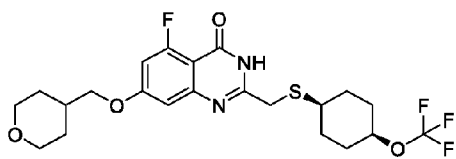
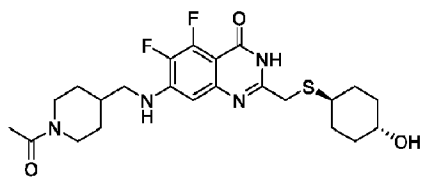
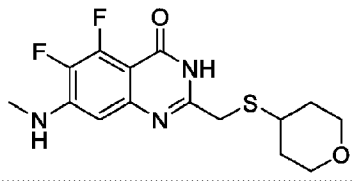
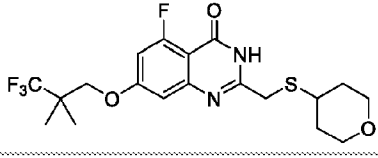
Exemplu	Structură/Nume	MS [M+H] ⁺
Exemplul 386	 5-Fluoro-7-(((<i>trans</i>)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	409,1
Exemplul 387	 N-(((<i>cis</i>)-3-(((5-Fluoro-4-oxo-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclobutil)acetamidă	436,1
Exemplul 388	 (racemic) 5-Fluoro-7-(((<i>cis</i>)-7-fluoro-3-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	440,1
Exemplul 389	 N-(((<i>trans</i>)-4-(((5,6-Difluoro-7-(((<i>cis</i>)-3-metoxiciclobutil)amino)-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamidă	467,1
Exemplul 390	 7-((1-(Ciclopropanecarbonil)piperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	476,1
Exemplul 391	 (racemic) N-(((<i>trans</i>)-4-(((5-Fluoro-4-oxo-7-((tetrahydrofuran-3-il)metoxi)-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamidă	450,1

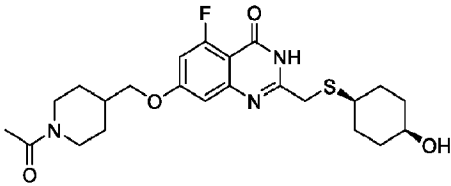
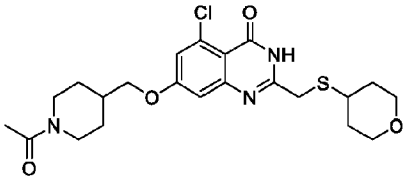
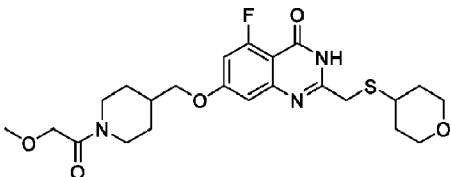
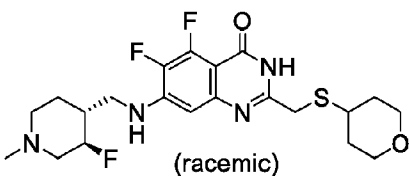
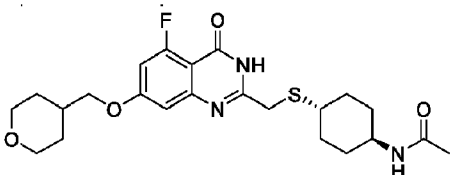
Exemplu	Structură/Nume	MS [M+H] ⁺
Exemplul 392	 N-((<i>trans</i>)-4-(((7-(Ciclobutilamino)-5,6-difluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamidă	437,1
Exemplul 393	 N-((<i>trans</i>)-3-(((5-Fluoro-4-oxo-7-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)tio)ciclobutil)metoxi)-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclobutil)acetamidă	436,1
Exemplul 394	 (racemic) 7-(1-Ciclopentiletoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidrochinazolin-4(3H)-onă	407,1
Exemplul 395	 N-((<i>trans</i>)-4-(((7-(Ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil) ciclopropancarboxamidă	446,1
Exemplul 396	 7-((1-Acetilpiperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((<i>trans</i>)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	464,1
Exemplul 397	 5-Fluoro-7-((1-isobutirilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)tio)ciclobutil)acetamidă	478,1

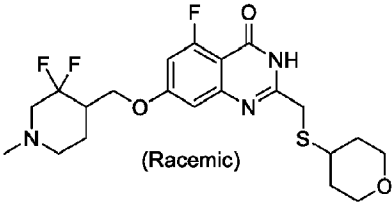
Exemplu	Structură/Nume	MS [M+H] ⁺
	il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 398	 5-Fluoro-7-((1-propionilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	464,1
Exemplul 399	 5-Fluoro-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	408,1
Exemplul 400	 (racemic) 5,6-Difluoro-7-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	440,1
Exemplul 401	 (racemic) 7-((1-Acetilpiperidin-3-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	450,1
Exemplul 402	 5,6-Difluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-(((cis)-3-(trifluorometoxi)ciclobutil)amino)chinazolin-4(3H)-onă	466,0
Exemplul 403		328,0

Exemplu	Structură/Nume	MS [M+H] ⁺
	7-Amino-5,6-difluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 404	 7-(Ciclopropilmetoxi)-2-((((<i>trans</i>)-4-(dimetilamino)ciclohexil)tio)metil)-5-fluoro-7,8-dihidrochinazolin-4(3H)-onă	406,1
Exemplul 405	 5-Fluoro-2-((((<i>cis</i>)-3-hidroxiciclobutil)tio)metil)-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă	395,1
Exemplul 406	 5,6-Difluoro-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	427,0
Exemplul 407	 5,6-Difluoro-7-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	414,1
Exemplul 408	 (racemic) 5,6-Difluoro-7-((((<i>cis</i>)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	457,1
Exemplul 409		478,1

Exemplu	Structură/Nume	MS [M+H] ⁺
	7-((1-Acetilpiperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((<i>cis</i>)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 410	 4-(((5-Fluoro-4-oxo-2-(((<i>trans</i>)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)tio)metil)-3,4-dihidrochinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilat de metil	466,0
Exemplul 411	 5-Fluoro-2-(((<i>trans</i>)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)tio)metil)-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă	437,1
Exemplul 412	 (racemic) 7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((<i>trans</i>)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	409,2
Exemplul 413	 (racemic) 7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((<i>cis</i>)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	409,0
Exemplul 414	 (racemic) 5-Fluoro-7-((4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	424,0
Exemplul 415		422,1

Exemplu	Structură/Nume	MS [M+H] ⁺
	5-Fluoro-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 416		381,1
	5-Fluoro-7-(neopentiloxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 417		478,1
	7-((1-Acetilpiperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 418		491,1
	5-Fluoro-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-2-(((cis)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 419		481,0
	7-(((1-Acetilpiperidin-4-il)metil)amino)-5,6-difluoro-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 420		341,9
	5,6-Difluoro-7-(metilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 421		435,0
	5-Fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-(3,3,3-trifluoro-2,2-	

Exemplu	Structură/Nume	MS [M+H] ⁺
	dimetilpropoxi)chinazolin-4(3H)-onă	
Exemplul 422	 7-((1-(Acetilpiperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((<i>cis</i>)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	464,1
Exemplul 423	 7-((1-(Acetilpiperidin-4-il)metoxi)-5-cloro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	466,0
Exemplul 424	 5-Fluoro-7-((1-(2-metoxiacetil)piperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	480,0
Exemplul 425	 5,6-Difluoro-7-((1-((<i>trans</i>)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metil) amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	457,0
Exemplul 426	 N-((<i>trans</i>)-4-(((5-Fluoro-4-oxo-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il) metoxi)-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamidă	464,1
Exemplul		458,0

Exemplu	Structură/Nume	MS [M+H] ⁺
427	 (Racemic)	
	7-((3,3-Difluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă	

Exemplul A. Test enzimatic pentru inhibarea PARP14

Domeniul catalitic al PARP14 uman (reziduurile 1611 până la 1801, nr. acces GenBank NM_017554) a fost supraexprimat în celule *Escherichia coli*. O etichetă de fuziune His-TEV a N-terminalului a fost utilizată pentru a purifica proteina din lizatele celulare. Eticheta His-TEV a fost lăsată pe proteină pentru utilizare în testul enzimatic.

Inhibarea enzimatică a PAR-P14 a fost măsurată utilizând un imunotest cu fluorescență de lantanidă îmbunătățită prin disociere (DELFTA) care monitorizează automodificarea PARP14 prin dinucleotida adenină nicotinamidă biotinilată (biotină-NAD). 1 μL dintr-o curbă de răspuns la doză a fiecărui compus de testat a fost reperat în microplăci albe acoperite cu nichel cu 384 de godeuri (Thermo) utilizând un Mosquito (TTP Labtech). Reacțiile au fost efectuate într-un volum de 50 μL, prin adăugarea a 40 μL de PARP14 în tampon de testare (20 mM HEPES pH = 8, 100 mM NaCl, 0,1% albumină din ser bovin, 2 mM DTT și 0,002% Tween20), incubarea cu compusul de testat la 25°C timp de 30 min, apoi adăugarea a 10 μL de biotină-NAD (Biolog). Concentrațiile finale de PARP14 și biotină-NAD sunt de 50 nM și respectiv de 3 μM. Reacțiile au fost efectuate la 25°C timp de 3 ore, apoi au fost stinse cu 5 μL de 10 mM dinucleotidă adenină nicotinamidă nemodificată (Sigma-Aldrich). Reacțiile stinse au fost spălate de 3 ori cu 100 μL de tampon de spălare TBST (50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl și 0,1% Tween20). Apoi, la placa spălată și uscată s-au adăugat 25 μL de streptavidină Europiu~N1 DELFIA (Perkin Elmer) diluată în tampon de testare DELFIA (Perkin Elmer). După o incubare de 30 min la 25°C, placa a fost spălată de 5 ori cu tampon de spalare TBST. În final, s-au adăugat 25 μL de soluție îmbunătățită DELFIA. După o incubare de 5 min, placa a fost citită pe un cititor de placă Envision echipat cu o oglindă superioară LANCE/DELTA (Perkin Elmer) utilizând excitație de 340 nm și emisie de 615 nm pentru a măsura cantitatea de europiu prezentă în fiecare godeu, informând asupra cantității de biotină-NAD care a fost transferată în reacția de automodificare. Godeurile de control care conțin un control negativ de 2% vehicul DMSO sau un control pozitiv de 100 μM rucaparib au fost utilizate pentru a calcula % inhibare cum s-a descris mai jos:

$$\% \text{ inhibare} = 100 \times \frac{\text{ex615}_{\text{compus}} - \text{ex615}_{\text{min}}}{\text{ex615}_{\text{max}} - \text{ex615}_{\text{min}}}$$

unde $\text{ex615}_{\text{compus}}$ este emisia din godeul tratat cu compus, $\text{ex615}_{\text{min}}$ este emisia din godeul de control pozitiv tratat cu rucaparib și $\text{ex615}_{\text{max}}$ este emisia din godeul de control negativ tratat cu DMSO.

Valorile % inhibare au fost reprezentate grafic ca funcție de concentrația compusului și s-a aplicat următoarea ajustare cu 4 parametri pentru a obține valorile IC_{50} :

$$Y = \text{Maxim} + \frac{(\text{Maxim} - \text{minim})}{\left(1 + \left(\frac{X}{\text{IC}_{50}}\right)^{\text{Coeficient Hill}}\right)}$$

unde maximul și minimul sunt în mod normal lăsate să varieze, dar pot fi fixate la 100 sau 0 respectiv într-o ajustare cu 3 parametri. Coeficientul Hill este în mod normal lăsat să varieze, dar poate fi de asemenea fixat la 1 într-o ajustare cu 3 parametri. Y este % inhibare și X este concentrația compusului.

Datele IC_{50} pentru compuşii exemplificativi sunt prevăzute mai jos în Tabelul A-1 („+” este < 1 μM; „++” este ≥ 1 μM < 10 μM; și „+++” este ≥ 10 μM).

Tabelul A-1

Nr. exemplu	IC_{50} PARP14 (μM)
1	+++

Nr. exemplu	IC ₅₀ PARP14 (μM)
2	+
3	++
4	+++
5	++
6	++
7	+++
8	+
9	++
10	+++
11	+++
12	++
13	+
14	++
15	++
16	++
17	++
18	+
19	+++
20	+
21	+
22	+
23	+
24	++
25	+++
26	++
27	++
28	+++
29	++
30	++
31	++
32	++
33	+
34	+
35	+
36	+++
37	+++
38	+++
39	+++
40	+++
41	+++

Nr. exemplu	IC ₅₀ PARP14 (μM)
42	+++
43	+++
44	+
45	++
46	++
47	++
48	++
49	++
50	++
51	+
52	++
53	+
54	++
55	++
56	+
57	+
58	+
59	+
60	+
61	+
62	+
63	++
64	+
65	++
66	+
67	+
68	++
69	+
70	++
71	++
72	+++
73	+
74	+++
75	+++
76	++
77	+++
78	+++
79	+
80	+
81	++

Nr. exemplu	IC ₅₀ PARP14 (μM)
82	++
83	++
84	++
85	++
86	++
87	++
88	+++
89	++
90	++
91	++
92	++
93	+++
94	+
95	++
96	++
97	++
98	+
99	++
100	+
101	+
102	+
103	+
104	++
105	+
106	++
107	+
108	+
109	++
110	++
111	++
112	++
113	+++
114	++
115	+
116	+
117	++
118	++
119	+
120	+++
121	+

Nr. exemplu	IC ₅₀ PARP14 (μM)
122	+
123	+
124	+
125	++
126	++
127	+++
128	++
129	++
130	++
131	++
132	+++
133	+++
134	++
135	+++
136	+
137	+
138	+
139	+
140	+
141	++
142	+
143	++
144	++
145	+
146	+
1 47	+
148	+
149	++
150	++
151	+
152	+
153	+
154	+
155	+
156	++
157	+
158	++
159	++
160	++
161	++

Nr. exemplu	IC ₅₀ PARP14 (μM)
162	+
163	++
164	++
165	+
166	+
167	++
168	++
169	+
170	+
171	+
172	+
173	++
174	+
175	++
176	+
177	+
178	++
179	+
180	+
181	+
182	++
183	++
184	+
185	+
186	+
187	+
188	+++
189	++
190	+
191	++
192	+
193	+
194	+
195	+
196	+
197	+
198	++
199	+
200	+
201	+

Nr. exemplu	IC ₅₀ PARP14 (μM)
202	++
203	+
204	++
205	+
206	+
207	+++
208	+
209	+
210	+
211a	+
211b	+
212	+
213a	+
213b	+
214	+
215	+
216	++
217	+
218	+
219	+
220	+
221	++
222	+
223	+
224	++
225	+++
22 6	+
227	++
228	++
229	+
230	++
231	+
232	+
233	+
234	++
235	+
236	+
237	+
238	+
239a	+

Nr. exemplu	IC ₅₀ PARP14 (μM)
239b	+
240	+
241	+
242	++
243	+
244	+
245	++
246	+
247	+
248	+
249	+
250	+
251	+
252	+
253	+
254	+
255	+
256	+
257	+
258	+
259	+
260	+++
261	+
262	+
263	+
264	+
265	+
266	+
267	+
268	+
269	+
270	+
271	+
272	++
273	+
274	+
275	+
276	+
277	+
278	+

Nr. exemplu	IC ₅₀ PARP14 (μM)
279	+
280	+
281	+
282	+
283	+
284	+
285	+
286	+
287	+
288	+
289	++
290	+
291	+
292	+
293	+
294	+
295	+
296	+
297	++
298	+
299	+
300	+
301	+
302	+
303	+
304	+
305	+
306	++
307	+
308	+
309	+
310	+
311	++
312	+
313	+
314	+
315	+
316	+
317	+
318	+

Nr. exemplu	IC ₅₀ PARP14 (μM)
319	+
320	+
321a	+
321b	+
322	+
323a	+
323b	+
324	+
325a	+
325b	+
326	+
327a	+
327b	+
328	+
329	+
330	+
331	+
332	+
333	+
334	+
335a	+
335b	+
336	++
337	+
338	+
339	+
340	+
341	+
342	+
343	+
344	+
345	+
346	+
347	+
348	+
349	+
350	+
351	+
352	++
353	+

Nr. exemplu	IC ₅₀ PARP14 (μM)
354	+
355	+
356	+
357	+
358	+
359	+
360	+
361	+
362	+
363	+
364	+
365	+
366	+
367	+
368	++
369	+
370	+
371	+
372	+
373	+
374	+
375	+
376	+
377	+
378	+
379	+
380	+
381	+
382	+
383	+
384	+
385	+
386	+
387	+
388	+
389	+
390	+
391	+
392	+
393	+

Nr. exemplu	IC ₅₀ PARP14 (μM)
394	+
395	+
396	+
397	+
398	+
399	+
400	+++
401	+
402	+
403	+++
404	+
405	+
406	+
407	++
408	++
409	+
410	+
411	+
412	+
413	+
414	+
415	+
416	+
417	+
418	+
419	+
420	+
421	+
422	+
423	+
424	+
425	+
426	+
427	+

Exemplul B: Nivelurile de expresie ARNm ale PARP14 în diferite tipuri de cancer

Figura 1 ilustrează nivelurile de expresie ARNm ale PARP14 în diferite tipuri de cancer, în comparație cu țesutul lor normal potrivit. Datele de secvențiere ARN au fost descărcate de la Consorțiul Genomului de Cancer (TCGA) și analizate. Punctele individuale reprezintă valori din mostrele individuale, pătratele reprezintă 50% intercuartil sau mijlocul datelor cu liniile orizontale fiind mediana grupului, liniile verticale reprezentând cuartilele superioare și inferioare ale datelor. Este evident că ARNm PARP 14 este mai ridicat, în comparație cu țesutul normal, în câteva tipuri de cancer. BLCA =

cancer la vezică, BRCA = cancer la sân, ESCA = cancer la esofag, HNSC = cancer la cap și gât, KIRP = cancer papilar la rinichi, KIRC = cancer la rinichi cu celule clare, READ = cancer rectal, STAD = cancer la stomac, THCA = cancer la tiroidă, UCEC - cancer uterin. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, test Wilcoxon.

5 **Exemplul C: Reducerea producției de IL-10 în celule prin tratamentul cu inhibitori PARP14**

Figurile 2A și 2B ilustrează că tratamentul *in vitro* cu diferiți inhibitori ai PARP14 scade producția de IL-10 în macrofagele asemănătoare cu M2 stimulate cu IL-4. Figura A) Aspect experimental. Monocitele au fost izolate din sângele uman periferic și cultivate în prezența inhibitorilor de M-CSF și PARP14 (la 10 sau 3 μM) timp de 96 ore. M-CSF diferențiază monocitele în macrofage M-0. Ulterior, mediul a fost înlocuit cu mediu proaspăt conținând inhibitori ai IL-4 și PARP14 (la 10 sau 3 μM), și celulele au fost incubate timp de alte 48 ore. Figura B) nivelurile IL-10 în supernatantul de cultură de țesut, măsurate prin ELISA, ale celulelor tratate cum s-a descris sub A.

* $p < 0,5$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; semnificația statistică a fost determinată prin metoda Holm-Sidak.

Izolarea monocitelor primare umane din sângele integral: monocitele primare au fost izolate din sânge integral (iSPECIMEN; 500 mL) colectat de la donatori sănătoși. Sângele a fost diluat la un raport de 1:1 cu tampon EasySep (STEMCELL Technologies 20144) și stratificat pe limfoprep (STEMCELL Technologies 07811) în tuburi SepMate (STEMCELL Technologies 85450) pentru izolarea PBMC în conformitate cu instrucțiunile fabricantului. PBMC-urile izolate au fost grupate, spălate cu tampon EasySep, resuspendate într-un volum adecvat de soluție de clorură de amoniu (STEMCELL Technologies 07850; 10-15 mL) pentru lizarea RBC, și agitata ușoară timp de 10 minute. Volumul total a fost crescut până la 40 mL cu tampon EasySep pentru a dilua liza RBC, apoi celulele au fost centrifugate la 1500 rpm timp de 5 minute. Tamponul proaspăt EasySep a fost utilizat pentru a resuspenda PBMC-urile pentru numărare. Trusa de izolare a monocitelor umane EasySep (STEMCELL Technologies 19359) a fost utilizată pentru a izola monocitele din populația de celule PBMC în conformitate cu instrucțiunile fabricantului. Populația îmbogățită de celule monocite a fost resuspendată în tampon proaspăt EasySep pentru numărare și însămânțare pentru teste ulterioare.

Diferențierea monocitelor la macrofage, polarizarea M2, și inhibarea PARP14: monocitele au fost însămânțate în ziua 0 în mediu de macrofage ImunoCult SF (STEMCELL Technologies 10961) conținând 50 ng/mL M-CSF (STEMCELL Technologies 78057) la o densitate de 1 milion de celule per 1 mL de mediu în plăci cu 12 godeuri și lăsate să crească și să se diferențieze în macrofage timp de 6 zile. În ziua 4, o jumătate din volumul de mediu inițial a fost adăugat la fiecare godeu. Șase zile după însămânțarea monocitelor, celulele au fost tratate cu 3 ng/mL IL-4 recombinant uman (STEMCELL Technologies 78045) și mostrele au fost colectate (mediu și celule) la 24, 48, și 72 ore. Celulele au fost tratate cu inhibitori ai PARP14 (Exemple 102, 108, și 115) sau DMSO în ziua 2 sau ziua 4 după însămânțare la 10 $\mu\text{mol/L}$ și 3 $\mu\text{mol/L}$.

Determinarea IL-10: nivelurile de IL-10 în supernatantii macrofagelor M2 primare umane au fost determinate cu trusa ELISA IL-10 (STEMCELL Technologies 02013) în conformitate cu instrucțiunile fabricantului. Pe scurt, supernatantii au fost colectați la momentele de timp indicate și depletați din orice celule variabile înainte de a fi depozitate la -80°C până când sunt gata de utilizare. Supernatantii au fost diluați la un raport de 1:3 pentru testare și concentrațiile au fost determinate din curba standard IL-10 a trusei și normalizate la proteina celulară totală.

Exemplul D: Inhibarea creșterii tumorii prin tratamentul cu un inhibitor al PARP14

Figurile 3A și 4A ilustrează că un inhibitor al PARP14 (Exemplul 235) reduce creșterea tumorii în modelele singeneice murine (A) 4T1 și (B) LL/2. Pentru studiul 4T1 (Figurile 3A și 3B), șoarecii BALB/c femele au fost inoculați ortotopic în tamponul de grăsime mamară cu 1×10^5 celule 4T1 (ATCC, CRL-2539TM) pentru dezvoltarea tumorii. La șapte zile după inocularea tumorală, 16 șoareci cu dimensiunea tumorii care variază de la 41-78 mm^3 (dimensiunea medie a tumorii de 56 mm^3) au fost selectați și atribuiți în 2 grupuri utilizând randomizarea stratificată cu 8 șoareci în fiecare grup pe baza volumelor lor tumorale. Tratamentele au început din următoarea zi post randomizare (definită ca ziua de randomizare D0) și au fost tratați cu vehicul (0,5% metilceluloză +0,2% Tween 80), sau compusul din Exemplul 235 (500mg/kg PO BID*21zile). Dimensiunile tumorii au fost măsurate de trei ori pe săptămână în timpul tratamentului. Întregul studiu a fost oprit în D20. Inhibarea creșterii tumorale de 31% a fost observată pentru grupul de tratament versus grupul tratat cu vehicul.

Pentru studiul LL/2 (Figurile 4A-4C), șoarecii C57BL/6 femele au fost inoculați subcutanat în flancul drept cu 5×10^5 celule LL/2 (ATCC, CRL-1642TM) pentru dezvoltarea tumorii. La cinci zile după inocularea tumorii, 16 șoareci cu dimensiunea tumorii care variază de la 37-72 mm^3 (dimensiune medie a tumorii de 51 mm^3) au fost selectați și atribuiți în 2 grupuri utilizând randomizarea stratificată cu 8 șoareci în fiecare grup pe baza volumelor lor tumorale. Tratamentele au început din următoarea zi post

randomizare (definită ca ziua de randomizare D0) și au fost tratați cu vehicul (0,5% metilceluloză +0,2% Tween 80), sau compusul din Exemplul 235 (500mg/kg PO BID*21zile). Dimensiunile tumorii au fost măsurate de trei ori pe săptămână în timpul tratamentului. Întregul studiu a fost oprit în D21. Inhibarea creșterii tumorale de 63% a fost observat pentru grupul de tratament versus grupul tratat cu vehicul.

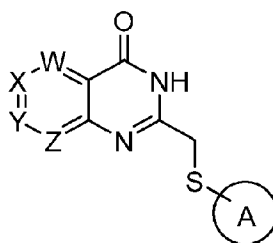
- 5 Volumul tumoral mediu și SEM pentru ambele studii au fost reprezentate grafic și sunt prezentate în Figurile 3A și 4A. Semnificația statistică, calculată utilizând comparații multiple ANOVA bidirecționale în care fiecare grup de tratament a fost comparat cu controlul cu vehicul, este indicată printr-un asterisc. Statisticile au fost efectuate pe grupuri cu pierderi de animale mai mici de 20% (D20 pentru 4T1, D17 pentru LL/2). Beneficiul de supraviețuire a fost determinat pentru studiul LL/2 (Figura 10 4B). Șoarecii individuali au fost eutanasiați odată ce ei au atins obiectivul de finalizare (TV>2000 mm³). Timpul de la începerea tratamentului până la finalizare a fost considerat ca timp de supraviețuire și a fost reprezentat grafic într-un format de curbă de supraviețuire Kaplan-Meier. Șoarecii rămași la data de încheiere a studiului de 21 de zile au fost eutanasiați în ziua 21 după începerea tratamentului. Concentrația din plasmă a compusului din Exemplul 235 la 2 și 12 ore după ultima doză la finalul 15 studiului este reprezentată grafic (Figurile 3B și 4C).

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- C. DAVID ANDERSSON ET AL: "Discovery of Ligands for ADP-Ribosyltransferases via Docking-Based Virtual Screening", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 55, no. 17, 20 August 2012 (2012-08-20), pages 7706-7718, XP55551266, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm300746d
- WO-A1-02/48117

(57) Revendicări:

1. Un compus cu Formula II:



II

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

W este CR^W sau N;

X este CR^X sau N;

Y este CR^Y sau N;

Z este CR^Z sau N;

în care nu mai mult de doi dintre W, X, Y, și Z sunt simultan N;

inelul A este monociclic sau cicloalchil C₃₋₁₄ policiclic sau inelul A este heterocicloalchil cu 4-18 membri monociclic sau policiclic, în care inelul A este substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 R^A, și inelul A este atașat la radicalul -S- al Formulei II printr-un inel nearomatic când inelul A este policiclic;

fiecare R^A este selectat în mod independent dintre halo, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₇, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄, cicloalchil C₃₋₇-alchil C₁₋₄, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C₁₋₄, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{al}, SR^{al}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{al}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{al}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{e1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, și S(O)₂NR^{c1}R^{d1}; în care respectivii alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₇, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄, cicloalchil C₃₋₇-alchil C₁₋₄, heteroaril cu 5-10 membri-alchil C₁₋₄, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C₁₋₄ ai R^A sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți selectați

în mod independent dintre Cy^1 , Cy^1 -alchil C_{1-4} , halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , CN , NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{e1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, și $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^W , R^X , R^Y , și R^Z sunt fiecare, în mod independent, selectat dintre H , halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-7} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-7} -alchil C_{1-4} , heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4} , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} , CN , NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, și $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-7} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-7} -alchil C_{1-4} , heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4} , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} ai R^W , R^X , R^Y , sau R^Z sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți selectați în mod independent dintre Cy^2 , Cy^2 -alchil C_{1-4} , halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , CN , NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, și $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

în care când W este CR^W , X este CR^X , Y este CR^Y , și Z este CR^Z , atunci cel puțin unul dintre R^W , R^X , R^Y , și R^Z este altul decât H ;

fiecare Cy^1 este selectat în mod independent dintre aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-7} , heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri, fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-7} -alchil C_{1-4} , heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4} , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} , CN , NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{e1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, și $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

fiecare Cy^2 este selectat în mod independent dintre aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-7} , heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri, fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-7} -alchil C_{1-4} , heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4} , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} , CN , NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, și $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

fiecare R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , și R^{d2} este selectat în mod independent dintre H , alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-7} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-7} -alchil C_{1-4} , heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4} , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} , în care respectivii alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-7} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-7} -alchil C_{1-4} , heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4} , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} ai R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , sau R^{d2} este substituit opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți selectați în mod independent dintre Cy^3 , Cy^3 -alchil C_{1-4} , halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , CN , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, și $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

fiecare Cy^3 este aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-7} , heteroaril cu 5-10 membri, sau heterocicloalchil cu 4-10 membri, fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți selectați în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , CN , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, și $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , și R^{d3} sunt selectați în mod independent dintre H , alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-7} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-7} -alchil C_{1-4} , heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4} , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} , în care respectivii alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-7} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-7} -alchil C_{1-4} , heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4} , și heterocicloalchil cu

4-10 membri-alchil C_{1-4} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți selectați în mod independent dintre OH, CN, amino, halo, alchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , și haloalcoxi C_{1-6} ;

sau R^{e1} și R^{d1} împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4-7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți selectați în mod independent dintre halo, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{d3}$, și $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

sau R^{e2} și R^{d2} împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4-7 membri substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți selectați în mod independent dintre halo, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{d3}$, și $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

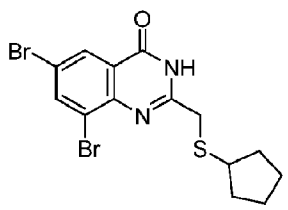
fiecare R^{e1} , R^{e2} , și R^{e3} este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-4} , și CN;

în care oricare dintre grupările heteroaril sau heterocicloalchil anterior menționate cuprind 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi care formează inelul selectați în mod independent dintre O, N, și S;

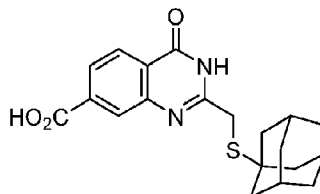
în care unul sau mai mulți atomi de C sau N care formează inelul oricărei grupări heterocicloalchil anterior menționate sunt substituiți opțional cu o grupare oxo (=O);

în care unul sau mai mulți atomi de S care formează inelul oricărei grupări heterocicloalchil anterior menționate sunt substituiți opțional cu una sau două grupări oxo (=O);

în care compusul este altul decât:



și



în care heteroarilul se referă la un radical hidrocarbură aromatică monociclică sau policiclică, având unul sau mai mulți membri heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre azot, sulf și oxigen;

în care heterocicloalchilul se referă la un inel nearomatic sau sistem inelar, care poate conține opțional una sau mai multe grupări alchenilen sau alchinilen ca parte a structurii inelului, care are cel puțin un membru heteroatom în inel selectat în mod independent dintre azot, sulf, oxigen, și fosfor.

2. Compusul conform revendicării 1, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia: în care:

- W este CR^W ; X este CR^X ; Y este CR^Y ; și Z este CR^Z ;
- W este N; X este CR^X ; Y este CR^Y ; și Z este CR^Z ;
- W este CR^W ; X este N; Y este CR^Y ; și Z este CR^Z ;
- W este CR^W ; X este CR^X ; Y este N; și Z este CR^Z ; sau
- W este CR^W ; X este CR^X ; Y este CR^Y ; și Z este N.

3. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 sau 2, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care:

a) inelul A este cicloalchil C_{3-14} monociclic sau policiclic substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 R^A , în care inelul A este atașat la radicalul -S- al Formulei II printr-un inel nearomatic când inelul A este policiclic;

b) inelul A este cicloalchil C_{3-7} monociclic substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 R^A ;

c) inelul A este ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, sau cicloheptil substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 R^A ;

d) inelul A este ciclohexil substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 R^A ;

e) inelul A este heterocicloalchil cu 4-18 membri monociclic sau policiclic substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 R^A , și în care inelul A este atașat la radicalul -S- al Formulei II printr-un inel nearomatic când inelul A este policiclic;

f) inelul A este heterocicloalchil cu 4-7 membri monociclic substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 R^A ;

g) inelul A este oxetanol, tetrahidropiranol, oxepanol, azetidină, pirolidină, piperidină, azepanol, sau tetrahidropiranol substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 R^A ;

h) inelul A este oxetanol, tetrahidropiranol, oxepanol, azetidină, pirolidină, piperidină, sau azepanol, substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 R^A ;

i) inelul A este piperidină substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 R^A ;

j) inelul A este piperidin-4-il substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 R^A ;

k) inelul A este tetrahidropiranol substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 R^A ; sau

l) inelul A este tetrahidropiran-4-il substituit opțional cu 1, 2, 3, sau 4 R^A .

4. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 3, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care:

a) fiecare R^A este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , halo, haloalchil C_{1-6} , OR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, heterocicloalchil cu 4-10 membri, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} și heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4} ; în care respectivii alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} și heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți selectați în mod independent dintre Cy^1 , Cy^1 -alchil C_{1-4} , halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, și $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

b) fiecare R^A este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , OR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, și $S(O)_2R^{b1}$; în care respectivul alchil C_{1-6} este substituit opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți selectați în mod independent dintre Cy^1 , Cy^1 -alchil C_{1-4} , halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, și $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

c) fiecare R^A este selectat în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4} , heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} , CN, OR^{a1} , $NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $C(O)R^{b1}$, $C(O)OR^{a1}$, și $S(O)_2R^{b1}$; în care respectivii alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , heteroaril cu 5-10 membri-alchil C_{1-4} , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți selectați în mod independent dintre halo, CN, OR^{a1} , $NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)R^{b1}$, și $NR^{c1}C(O)R^{b1}$;

d) fiecare R^A este selectat în mod independent dintre halo, haloalchil C_{1-6} , OR^{a1} , $C(O)NR^{c1}R^{a1}$, și $C(O)OR^{a1}$; sau

e) R^A este OR^{a1} .

5. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 4, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care R^{a1} este H, alchil C_{1-6} , sau haloalchil C_{1-6} .

6. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 5, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care:

a) fiecare R^W , R^X , R^Y , și R^Z este selectat în mod independent dintre H, halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , CN, OR^{a2} , $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, și $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; în care respectivii alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, și aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} ai R^W , R^X , R^Y , și R^Z sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți selectați în mod independent dintre Cy^2 , Cy^2 -alchil C_{1-4} , halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, și $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; sau

b) fiecare R^W , R^X , R^Y , și R^Z este selectat în mod independent dintre H, halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , CN,

OR^{a2} , $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, și $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, în care respectivii alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, și aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} ai R^W , R^X , R^Y , și R^Z sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți selectați în mod independent dintre Cy^2 , Cy^2 -alchil C_{1-4} , halo, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, și $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

7. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 6, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

- a) W este CR^W și R^W este altul decât H;
- b) W este CR^W și R^W este H;
- c) R^W este selectat dintre alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , halo, și OR^{a2} , în care respectivii alchil C_{1-6} și haloalchil C_{1-6} sunt fiecare substituiți opțional cu OR^{a2} ;
- d) R^W este selectat dintre alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , CN, halo, și OR^{a2} , în care respectivii alchil C_{1-6} și haloalchil C_{1-6} sunt fiecare substituiți opțional cu OR^{a2} ;
- e) R^W este halo; sau
- f) R^W este F.

8. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 7, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

- a) X este CR^X și R^X este altul decât H;
- b) X este CR^X și R^X este H; sau
- c) R^X este selectat dintre alchil C_{1-6} , halo, și OR^{a2} .

9. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 8, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

- a) Y este CR^Y și R^Y este altul decât H;
- b) Y este CR^Y și R^Y este H;
- c) Y este CR^Y și R^Y este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , OR^{a2} , $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, și $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;
- d) Y este CR^Y și R^Y este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-7} -alchil C_{1-4} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, halo, CN, OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{a2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, și $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, în care respectivii alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-7} -alchil C_{1-4} , heteroaril cu 5-10 membri, și heterocicloalchil cu 4-10 membri ai R^Y sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți selectați în mod independent dintre halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^{a2} , $NR^{c2}R^{d2}$, și $S(O)_2R^{b2}$;
- e) Y este CR^Y și R^Y este selectat în mod independent dintre $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{a2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, și $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; sau
- f) Y este CR^Y și R^Y este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-6} și OR^{a2} .

10. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 9, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{a2} este selectat dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-7} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-7} -alchil C_{1-4} , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} , în care respectivii alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-7} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-7} -alchil C_{1-4} , și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C_{1-4} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , halo, CN, OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)OR^{a3}$ și $S(O)_2R^{b3}$.

11. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 8, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care Y este CR^Y și R^Y este selectat în mod independent dintre $NR^{c2}R^{d2}$ și $NR^{c2}C(O)R^{b2}$.

12. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 11, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{c2} și R^{d2} sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-7} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4} ,

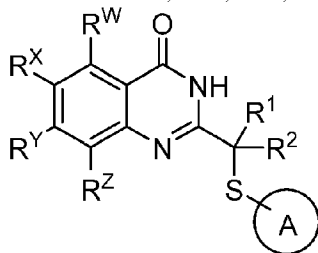
cicloalchil C₃₋₇-alchil C₁₋₄, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C₁₋₄, în care respectivii alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₇, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄, cicloalchil C₃₋₇-alchil C₁₋₄, și heterocicloalchil cu 4-10 membri-alchil C₁₋₄ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₄, halo, CN, OR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)OR^{a3} și S(O)₂R^{b3}.

13. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 12, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

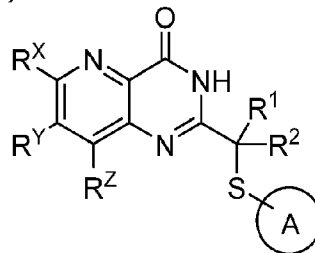
- a) Z este CR^Z și R^Z este altul decât H;
- b) Z este CR^Z și R^Z este H;
- c) Z este CR^Z și R^Z este alchil C₁₋₆; sau
- d) Z este CR^Z și R^Z este alchil C₁₋₆, halo, sau CN.

14. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 13:

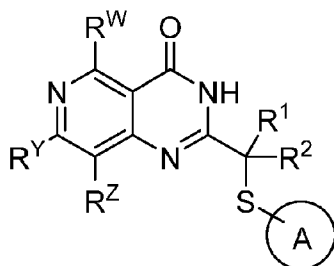
- a) având Formula IIIA, IIIB, IIIC, IIID, sau IIIE, în care R¹ și R² sunt H:



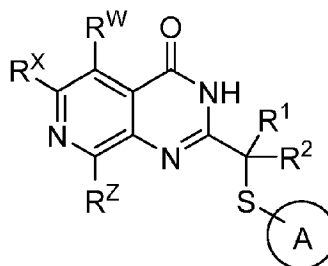
IIIA



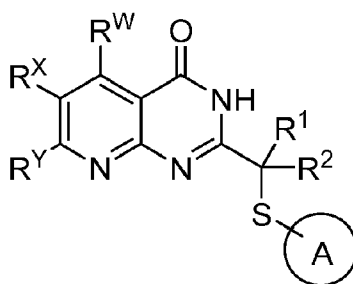
IIIB



IIIC



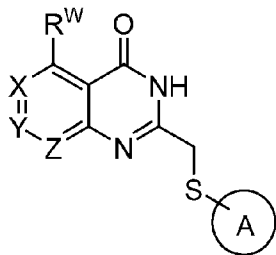
IIID



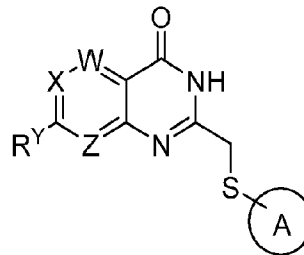
IIIE

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; sau

- b) având Formula IVA sau IVB:



IVA



IVB

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

15. Compusul conform revendicării 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, selectat dintre:

- a)
- 4-Oxo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidrochinazolin-7-carbonitril;
 - 8-metil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 - 6-metil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 - 6-metoxi-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 - 8-cloro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 - 8-metoxi-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 - 5-fluoro-8-metil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 - 5-metil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 - 8-benzil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 - 7-benzil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 - Trifluoroacetat de 8-metil-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 - 8-Metil-2-(((1-metilpiperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 - 8-Metil-2-((pirolidin-3-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 - 8-Metil-2-(((1-metilpirolidin-3-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 - 2-(((1-Acetilpiperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 - 8-Metil-2-(((1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 - 2-((Azepan-4-iltio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 - 2-(((4-(Dimetilamino)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 - 2-(((4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 - 2-(((trans)-4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 - 2-(((cis)-4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 - 2-((Azetidina-3-iltio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 - 2-(((trans)-4-Metoxiciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 - 2-(((cis)-4-Metoxiciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 - 4-Oxo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidrochinazolin-8-carbonitril;
 - 7-Fenoxi-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 - 7-Fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 - 7-Metoxi-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 - 8-Metil-2-(((1-metilpiperidin-3-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 - 7-Fluoro-8-metil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 - 5-Cloro-8-metil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 - 8-Metil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-5-(trifluorometil)chinazolin-4(3H)-onă;
 - 2-(((Tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-onă;
 - 2-(((Tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-onă;
 - 2-(((trans)-3-(Benziloxi)ciclobutil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 - 8-Metil-2-((oxetan-3-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 - 2-(((Tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-onă;
 - 8-Metil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-onă;
 - 8-Metil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-onă;
 - 2-(((Tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-onă;
 - 6-Cloro-8-metil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 - 7,8-Difluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 - 7-Fluoro-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 - 2-(((trans)-3-Hidroxiciclobutil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;

8-Metil-2-((piperidin-3-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((trans-4-Aminociclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((cis-4-Aminociclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 5-Fluoro-8-metil-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((trans-3-Aminociclobutil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((4-Aminocicloheptil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((trans-4-Aminocicloheptil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((cis-4-Aminocicloheptil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 5-Fluoro-2-(((4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 5-Fluoro-2-(((trans-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 5-Fluoro-2-(((cis-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metil-5-(trifluorometil)chinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((trans-4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metil-5-(trifluorometil)chinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((cis-4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metil-5-(trifluorometil)chinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((trans-4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((cis-4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((4-(Aminometil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((cis-4-(Aminometil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((trans-4-(Aminometil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((4-((Dimetilamino)metil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((cis-4-((Dimetilamino)metil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((trans-4-((Dimetilamino)metil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((trans-3-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((cis-3-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((cis)-3-((Dimetilamino)metil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 8-Metil-2-(((trans-4-((metilamino)metil)ciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-Amino-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 N-(4-Oxo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidrochinazolin-7-il)acetamidă;
 N-(4-Oxo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidrochinazolin-7-il)benzamidă;
 N-Metil-4-oxo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidrochinazolin-7-carboxamidă;
 4-Oxo-N-fenil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidrochinazolin-7-carboxamidă;
 7-(Fenilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(Piridin-3-ilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(Piridin-2-ilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-((4-Metoxifenil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-((3-Metoxifenil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-((2-Metoxifenil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(Pirazin-2-ilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(Piridin-4-ilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(Pirimidin-5-ilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-((1-Metil-1H-imidazol-2-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((Tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-(tiazol-2-ilamino)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-((2-Metilpiridin-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-((4-Metilpiridin-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-((5-Metilpiridin-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(4-Amino-1H-pirazol-1-il)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(Izoxazol-3-ilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 8-Metil-7-(fenilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(Benziloxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)chinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((trans-4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)chinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((cis-4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)chinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((cis-4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)chinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((trans-4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(Ciclopentilamino)-2-(((trans-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(Ciclopentilamino)-2-(((cis-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((trans-4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)chinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((cis-4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)chinazolin-4(3H)-onă;

2-(((*cis*-4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)chinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((*trans*-4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(Ciclohexilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(Dimetilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(Metilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-Morfolino-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-((1-Metilpiperidin-4-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-((Tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(Ciclopentilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(Izopropilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-((Piridin-4-ilmetil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-((Piridin-2-ilmetil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(Benzilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-((1-Feniletil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((Tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-3-il)amino)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(Ciclobutilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-((Piridin-3-ilmetil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(Ciclopropilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(Ciclohexil(metil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-[(1-Benzil-3-piperidil)amino]-2-(tetrahidropiran-4-ylsulfanilmetil)-3H-chinazolin-4-onă;
 7-(3-Piperidilamino)-2-(tetrahidropiran-4-ilsulfanilmetil)-3H-chinazolin-4-onă;
 7-((1-Benzilpiperidin-4-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(Piperidin-4-ilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(Pirolidin-3-ilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-((1-Acetilpiperidin-4-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-((1-Acetilpiperidin-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-((1-Metilpiperidin-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-((1-Acetilpirolidin-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 8-Metil-7-fenoxi-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(Ciclohexilamino)-2-(((*trans*-4-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(Ciclohexilamino)-2-(((*cis*-4-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 8-Metil-2-(((1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 N-(4-((4-(((8-Metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)metil)fenil)acetamidă;
 2-(((1-(4-(Dimetilamino)benzil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 4-((4-(((8-Metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)metil)benzonitril;
 2-(((1-((1H-Pirazol-3-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 8-Metil-2-(((1-(1-metil-1H-indazol-3-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)-chinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((1-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 8-Metil-2-(((1-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 8-Metil-2-(((1-((3-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 8-Metil-2-(((1-fenetilpiperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 8-Metil-2-(((1-(1-metil-1H-indazol-6-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 8-Metil-2-(((1-((3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 N-(3-((4-(((8-Metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)metil)fenil)acetamidă;
 2-(((1-((1H-Pirol[3,2-c]piridin-3-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((1-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((1-((1-Benzil-1H-imidazol-5-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((1-((1-Benzil-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 2-(2-((4-(((8-Metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)metil)fenoxi)acetonitril;
 8-Metil-2-(((1-((2-oxoindolin-6-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((1-((5-Metoxipiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 8-Metil-2-(((1-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 (S)-2-(((1-(2,3-Dihidroxipropil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;

(R)-2-(((1-(2,3-Dihidroxipropil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 (S)-8-Metil-2-(((1-(pirolidin-2-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((1-(2-Hidroxietil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((1-(2-Aminoetil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 N-(2-(4-(((8-Metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)etil) picolinamidă;
 2-(((1-(3-Aminopropil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((1-(3-Glicil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((1-(3-Aminopropanoil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((1-(3-(Dimetilamino)propanoil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 (R)-1-(4-Amino-5-(4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)-5-oxopentil)guanidină;
 (S)-1-(4-Amino-5-(4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)-5-oxopentil)guanidină;
 2-(((1-(L-Lisil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((1-(D-Lisil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 8-Metil-2-(((1-(3-(piridin-2-il)propanoil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 8-Metil-2-(((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 8-Metil-2-(((1-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(Ciclobutilamino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(Ciclobutilamino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 N-(((trans)-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)metil) acetamidă;
 7-(ciclopentilamino)-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(ciclopentilamino)-2-(((1R,4R)-4-(hidroximetil)ciclohexil)tio)-metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((trans)-4-(2-aminoetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((3-(aminometil)ciclobutil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((trans)-3-(2-aminoetil)ciclopentil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(ciclopentilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-onă;
 (S)-7-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(ciclopentilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-onă;
 7-(ciclopentilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-onă;
 2-(azepan-4-iltio)metil)-7-(ciclopentilamino)chinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((3-(aminometil)ciclopentil)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 7-((3-metilizoxazol-5-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 (R)-7-((1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(ciclobutilamino)-2-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-((1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;
 (R)-7-((1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)amino)-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(ciclopentiloxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 8-metil-2-((oxepan-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(ciclopentilamino)-2-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-5-(trifluorometil) chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(ciclobutilamino)-2-((piperidin-4-yltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă; și (R)-7-((1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[2,3-d] pirimidin-4(3H)-onă;
 b)
 7-izobutil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(ciclopentilamino)-5-metil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 cis-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexan-1-carboxamidă;
 trans-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexan-1-carboxamidă;
 5-cloro-7-(ciclopentilamino)-2-((piperidin-4-yltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă ;
 7-(ciclopentilamino)-5-metoxi-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 4-(((7-(ciclopentilamino)-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-carboxilat de metil;
 2-((trans)-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamidă;

7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((*trans*-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((3*S*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((3*R*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-
 onă;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((*cis*-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((3*R*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-
 onă;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-
 onă;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-
 onă;
 2-((ciclohexiltio)metil)-7-(ciclopentilamino)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă;
 acid *cis*-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)
 ciclohexan-1-carboxilic;
 acid *trans*-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)
 ciclohexan-1-carboxilic;
trans-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) ciclohexan-
 1-carboxamidă;
 7-(ciclopropilmetoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)-N,N-
 dimetilpiperidin-1-carboxamidă;
 2-(((*Cis*-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((*trans*-3-(trifluorometil)piperidin-4-il)tio)metil) chinazolin-
 4(3H)-onă;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((*cis*-4-fluoropirolidin-3-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(ciclopentilamino)-5-(hidroximetil)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-
 onă;
 7-(ciclopentilamino)-5-(fluorometil)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-
 onă;
 7-(ciclopentilamino)-6-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((*trans*-2-(trifluorometil)piperidin-4-il)tio)metil) chinazolin-
 4(3H)-onă;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((*cis*-2-(trifluorometil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-
 4(3H)-onă;
 7-(ciclopropilmetoxi)-2-((piperidin-4-iltio)metil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-4(3H)-onă;
 7-((ciclobutilmetil)amino)-6-metoxi-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-((2,2-difluorociclopentil)amino)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-
 4(3H)-onă;
 7-(ciclopentilamino)-5,6-difluoro-2-((piperidin-4-yltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 5-fluoro-7-(((*trans*-4-morfolinociclohexil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)
 chinazolin-4(3H)-onă;
 5-fluoro-7-(((*cis*-4-morfolinociclohexil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)
 chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-2-(((*trans*-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 5-fluoro-7-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-
 4(3H)-onă;
 7-(ciclobutilmetoxi)-5-metil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi) chinazolin-
 4(3H)-onă;
 (R)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi) chinazolin-
 4(3H)-onă;
 (S)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi) chinazolin-
 4(3H)-onă;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((*trans*-6-fluoroazepan-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((*cis*-6-fluoroazepan-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((*cis*)-6-(aminometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)tio)metil)-7-(ciclopentilamino)-5-
 fluorochinazolin-4(3H)-onă;
 2-(((*trans*-4-(aminometil)-4-fluorociclohexil)tio)metil)-7-(ciclopentilamino)-5-fluorochinazolin-
 4(3H)-onă;

2-(((*cis*-4-(aminometil)-4-fluorociclohexil)tio)metil)-7-(ciclopentilamino)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă;
6-fluoro-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;
7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-metilpiperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
7-(ciclohexilamino)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
7-(ciclohexilamino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-yltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
7-(ciclohexilamino)-5-fluoro-2-(((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
(R)-5-fluoro-7-((1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
7-(ciclobutilamino)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
7-((2-ciclopentiletil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
5-cloro-7-(ciclopentilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
7-(ciclopentilamino)-2-(((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
7-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;
7-(ciclopentilamino)-5-metil-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
7-(ciclopentilamino)-2-(((1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
7-(ciclopentilamino)-2-(((1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
2-(((*cis*-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)metil)-8-metilchinazolin-4(3H)-onă;
7-((ciclobutilmetil)amino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
7-(((2,2-difluorociclopropil)metil)amino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
7-(ciclopentilamino)-2-(((1-(2,2-difluoropropil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
7-((ciclopropilmetil)amino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
7-((3,3-difluorociclopentil)amino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
2-(((*trans*-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(((R)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)amino) chinazolin-4(3H)-onă;
(R)-2-(((1-acetilpiperidin-4-il)tio)metil)-7-((1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)amino) chinazolin-4(3H)-onă;
5-fluoro-2-(((*trans*-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(((R)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)amino)chinazolin-4(3H)-onă;
7-(ciclopentilamino)-2-(((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)tio)metil)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă;
7-((ciclopropilmetil)amino)-5-fluoro-2-(((*trans*-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)-7-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)chinazolin-4(3H)-onă;
7-(ciclopentilamino)-2-(((1-(1,1-dioxidotietan-3-il)piperidin-4-il)tio)metil)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă;
7-((ciclopropilmetil)amino)-5-fluoro-2-(((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;
7-(ciclopropilmetoxi)-2-((piperidin-4-yltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;
5-fluoro-7-((2-morfolinoetil)amino)-2-((piperidin-4-yltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă ;
7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-2-((piperidin-4-yltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;
7-(ciclobutilmetoxi)-5-fluoro-2-((piperidin-4-yltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
7-(ciclopentilmetoxi)-5-fluoro-2-((piperidin-4-yltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
2-(4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)-N-metilacetamidă;

7-(((2,2-difluorociclopropil)metil)amino)-5-metil-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

2-(4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)acetonitril;

2-(*trans*-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamidă;

5-fluoro-7-((2-morfolinoetil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)amino)chinazolin-4(3H)-onă;

7-((ciclobutilmetil)amino)-6-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

7-(ciclohexilamino)-6-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

7-((ciclopropilmetil)amino)-6-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

7-(ciclopentilamino)-6-fluoro-2-(((*trans*-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

7-(ciclopentilamino)-5,6-difluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-2-(((*cis*-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

7-((ciclobutilmetil)amino)-2-(((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)tio)metil)-6-fluorochinazolin-4(3H)-onă;

7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-2-(((*trans*-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă;

7-((1-(2,2-difluoropropil)piperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

7-((1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-7-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-7-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

7-((ciclobutilmetil)amino)-6-fluoro-2-(((*cis*-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

7-(ciclobutilmetoxi)-2-(((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)tio)metil)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-7-((*trans*-2-fluorociclopentil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-7-izobutoxi-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

7-(ciclobutilmetoxi)-5-fluoro-2-(((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

7-(ciclobutilmetoxi)-2-(((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă;

7-(ciclobutilmetoxi)-2-((ciclohexiltio)metil)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă;

2-((ciclohexiltio)metil)-7-(ciclopentilamino)-5,6-difluorochinazolin-4(3H)-onă;

trans-4-(((7-(ciclobutilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) ciclohexan-1-carboxamidă;

7-((1-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

7-(ciclopentilamino)-5,6-difluoro-2-(((*trans*-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

7-(ciclopentilmetoxi)-5-fluoro-2-(((*trans*-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

7-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;

7-(ciclopentilamino)-2-(((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)tio)metil)-5,6-difluorochinazolin-4(3H)-onă;

7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-2-(((*trans*-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-7-(((tetrahydro-2H-piran-3-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă; și

5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi) chinazolin-4(3H)-onă; sau

c)

(R)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi) chinazolin-4(3H)-onă;

(S)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi) chinazolin-4(3H)-onă;

5,6-difluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-(((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino) chinazolin-4(3H)-onă;

(S)-5,6-difluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-(((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)chinazolin-4(3H)-onă;

(R)-5,6-difluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-(((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-((tetrahydrofuran-3-il)metoxi) chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-((R)-tetrahydrofuran-3-il)metoxi) chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-((S)-tetrahydrofuran-3-il)metoxi) chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-7-(((trans)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-7-(((3S,4S)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-7-(((3R, 4R)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

5,6-difluoro-7-(((cis)-3-metoxiciclobutil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;

N-((cis)-4-(((7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) ciclohexil)acetamidă;

N-((trans)-4-(((7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) ciclohexil)acetamidă;

7-(((cis)-3-etoxiciclobutil)amino)-5,6-difluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-2-(((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)tio)metil)-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă;

7-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;

2-(((trans)-4-(aminometil)-4-fluorociclohexil)tio)metil)-7-(ciclobutilmetoxi)-5-fluorochinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-7-(((3S,4S)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-7-(((3R,4R)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă

7-((ciclopropilmetil)amino)-5,6-difluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;

5,6-difluoro-7-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

7-((ciclobutilmetil)amino)-2-(((1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)tio)metil)-5,6-difluorochinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-7-(((trans)-2-fluorociclopentil)amino)-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-7-(((cis)-2-fluorociclopentil)amino)-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi) chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-7-(oxetan-3-ilmetoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

7-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

7-((2,2-difluorociclohexil)amino)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;

5,6-difluoro-7-(((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

5,6-difluoro-7-(((cis)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

(R)-5,6-difluoro-7-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

7-(((R)-1-acetilpirolidin-3-il)amino)-5,6-difluoro-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

7-((2,2-difluorociclopentil)amino)-5-fluoro-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

7-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-7-(((trans)-3-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

5-cloro-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;

5,6-difluoro-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-((1-(3,3,3-trifluoropropil) piperidin-4-il)amino)chinazolin-4(3H)-onă;

7-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-2-(((trans)-4-metoxiciclohexil)tio)metil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-2-(((cis)-4-metoxiciclohexil)tio)metil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi) chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-2-(((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-7-(((cis)-2-hidroxiciclopentil)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

(trans)-4-((5,6-difluoro-4-oxo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidrochinazolin-7-il)amino)ciclohexan-1-carbonitril;

(cis)-4-((5,6-difluoro-4-oxo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidrochinazolin-7-il)amino)ciclohexan-1-carbonitril;

5,6-difluoro-7-(((trans)-3-metoxiciclobutil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

5,6-difluoro-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(((cis)-3-metoxiciclobutil)amino)chinazolin-4(3H)-onă;

5-metil-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-2-(((cis)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi) chinazolin-4(3H)-onă;

2-(((4,4-difluorociclohexil)tio)metil)-5-fluoro-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi) chinazolin-4(3H)-onă;

7-((1-acetilpirolidin-3-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;

7-(2-ciclohexil)etil)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

7-(((1-acetilpiperidin-4-il)metil)amino)-5,6-difluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-7-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)tio)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-7-(((cis)-4-fluoropirolidin-3-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-7-(((cis)-4-fluoro-1-metilpirolidin-3-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-2-(((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă;

5,6-difluoro-2-(((*cis*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)tio)metil)-7-(((*cis*)-3-metoxiciclobutil) amino)chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-2-(((*trans*)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil) tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

5-bromo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi) chinazolin-4(3H)-onă;

5,6-difluoro-2-(((*trans*)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(((*trans*)-4-metoxiciclohexil) amino)chinazolin-4(3H)-onă;

N-((*trans*)-4-(((7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) ciclohexil)propionamidă;

5,6-difluoro-2-(((*trans*)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(((*cis*)-4-metoxiciclohexil) amino)chinazolin-4(3H)-onă;

N-(4-(((7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)-1- metilciclohexil)acetamidă;

5,6-difluoro-2-(((*trans*)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(((*R*)-tetrahidro-2H-piran-3- il)amino)chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-2-(((*trans*)-3-hidroxiciclobutil)tio)metil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi) chinazolin-4(3H)-onă;

4-oxo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-3,4- dihidrochinazolin-5-carbonitril;

5,6-difluoro-7-(neopentilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-7-(((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio) metil)chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-7-(((*trans*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio) metil)chinazolin-4(3H)-onă;

N-((*cis*)-3-(((5-fluoro-4-oxo-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-3,4-dihidrochinazolin-2- il)metil)tio)ciclobutil)acetamidă;

5-fluoro-7-(((*cis*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio) metil)chinazolin-4(3H)-onă;

N-((*trans*)-4-(((5,6-difluoro-7-(((*cis*)-3-metoxiciclobutil)amino)-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2- il)metil)tio)ciclohexil)acetamidă;

7-((1-(ciclopropancarbonil)piperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il) tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

N-((*trans*)-4-(((5-fluoro-4-oxo-7-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-3,4-dihidrochinazolin-2- il)metil)tio)ciclohexil)acetamidă;

N-((*trans*)-4-(((7-(ciclobutilamino)-5,6-difluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil) tio)ciclohexil)acetamidă;

N-((*trans*)-3-(((5-fluoro-4-oxo-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-3,4-dihidrochinazolin -2- il)metil)tio)ciclobutil)acetamidă;

7-(1-ciclopentiletoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-5,6,7,8- tetrahidrochinazolin-4(3H)-onă;

N-((*trans*)-4-(((7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio) ciclohexil)ciclopropancarboxamidă;

7-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((*trans*)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-7-((1-isobutirilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-7-((1-propionilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

5,6-difluoro-7-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio) metil)chinazolin-4(3H)-onă;

7-((1-acetilpiperidin-3-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;

5,6-difluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-(((*cis*)-3-(trifluorometoxi)ciclobutil) amino)chinazolin-4(3H)-onă;

7-amino-5,6-difluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;

7-(ciclopropilmetoxi)-2-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)tio)metil)-5-fluoro-7,8- dihidrochinazolin-4(3H)-onă;

5-fluoro-2-(((*cis*)-3-hidroxiciclobutil)tio)metil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi) chinazolin-4(3H)-onă;
 5,6-difluoro-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;
 5,6-difluoro-7-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;
 5,6-difluoro-7-(((*cis*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((*cis*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 4-(((5-fluoro-4-oxo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidrochinazolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilat de metil;
 5-fluoro-2-(((*trans*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)tio)metil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((*trans*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((*cis*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;
 5-fluoro-7-((4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;
 5-fluoro-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;
 5-fluoro-7-(neopentiloxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((*trans*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 5-fluoro-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-2-(((*cis*)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 7-(((1-acetilpiperidin-4-il)metil)amino)-5,6-difluoro-2-(((*trans*)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 5,6-difluoro-7-(metilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi) chinazolin-4(3H)-onă;
 7-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((*cis*)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;
 7-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-5-cloro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) chinazolin-4(3H)-onă;
 5-fluoro-7-((1-(2-metoxiacetil)piperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 5,6-difluoro-7-(((*trans*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă;
 N-(((*trans*)-4-(((5-fluoro-4-oxo-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-3,4-dihidrochinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamidă; și
 7-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă.

16. Compusul conform revendicării 1, care este 7-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)chinazolin-4(3H)-onă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

17. O compoziție farmaceutică cuprinzând un compus conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 16, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic.

18. Un compus conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 16, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare a cancerului la un pacient care are nevoie de tratament, cuprinzând administrarea la pacientul menționat a unei cantități eficiente terapeutic din respectivul compus, sau respectiva sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

19. Compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 18 în care respectivul cancer este mielom multiplu, DLBCL, carcinom hepatocelular, cancer la vezică, cancer la esofag, cancer la cap și gât, cancer la rinichi, cancer la prostată, cancer rectal, cancer

la stomac, cancer la tiroidă, cancer uterin, cancer la sân, gliom, limfom folicular, cancer pancreatic, cancer pulmonar, cancer la colon, sau melanom.

20. Un compus conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 16, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei boli inflamatorii la un pacient care are nevoie de tratament cuprinzând administrarea la pacientul menționat a unei cantități eficiente terapeutice din respectivul compus, sau respectiva sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

21. Compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 20 în care respectiva boală inflamatorie este boală inflamatorie intestinală, artrită inflamatorie, boală inflamatorie cu demielinare, psoriazis, alergii și septicemie astmatică, boală alergică a căilor aeriene, și lupus.

22. Compusul sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 21, în care respectiva boală alergică a căilor aeriene este astmul.

Figura 1.

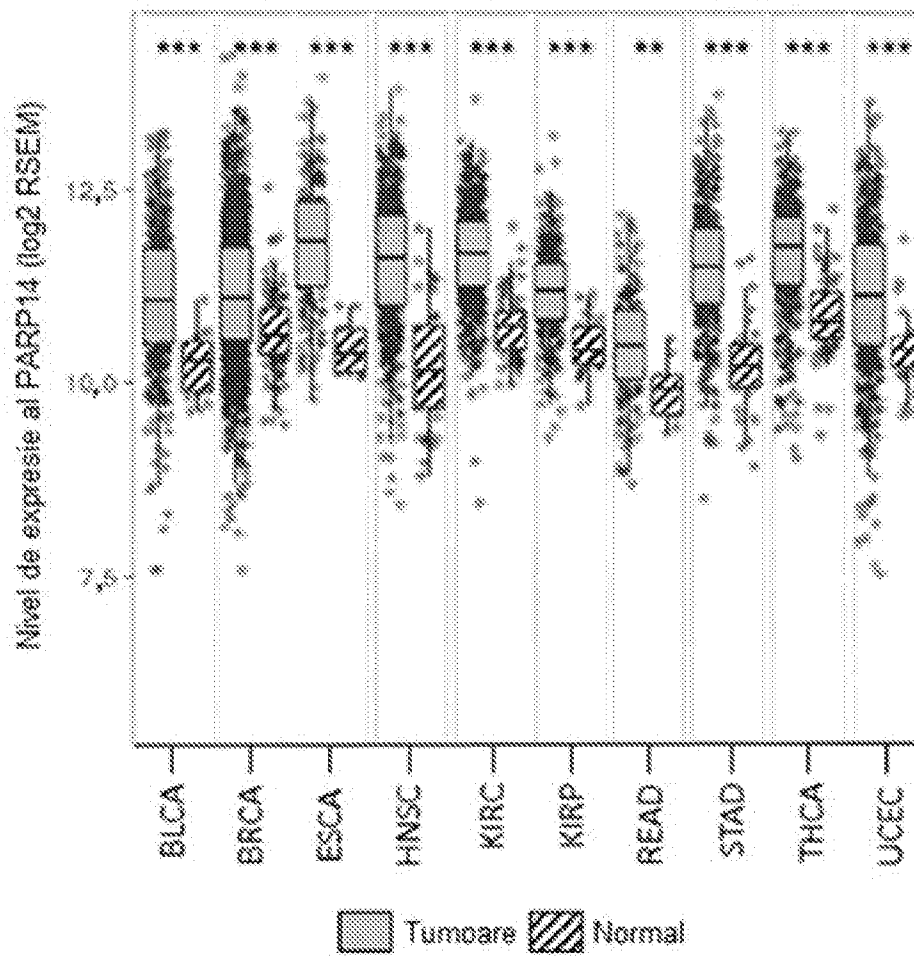


Fig. 2A

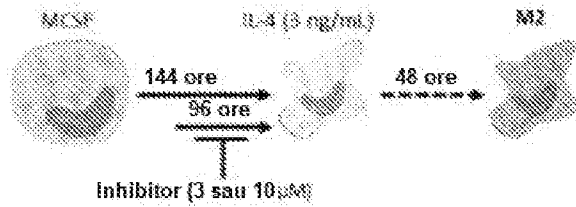


Fig. 2B

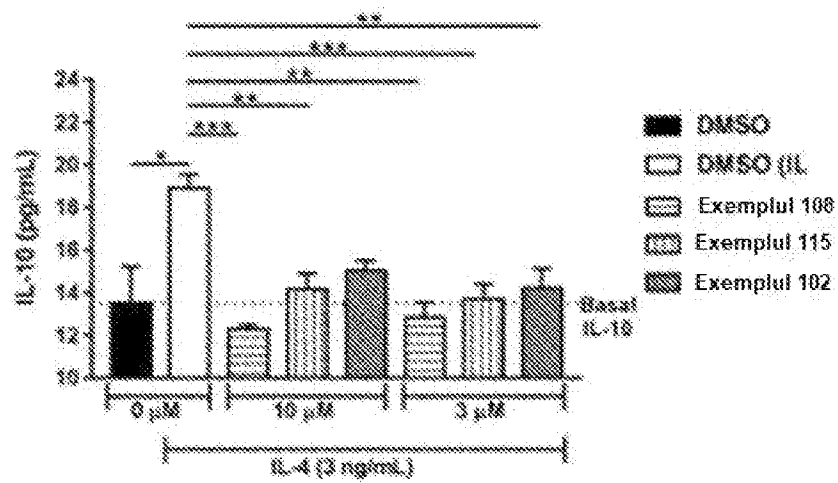


Fig. 3A

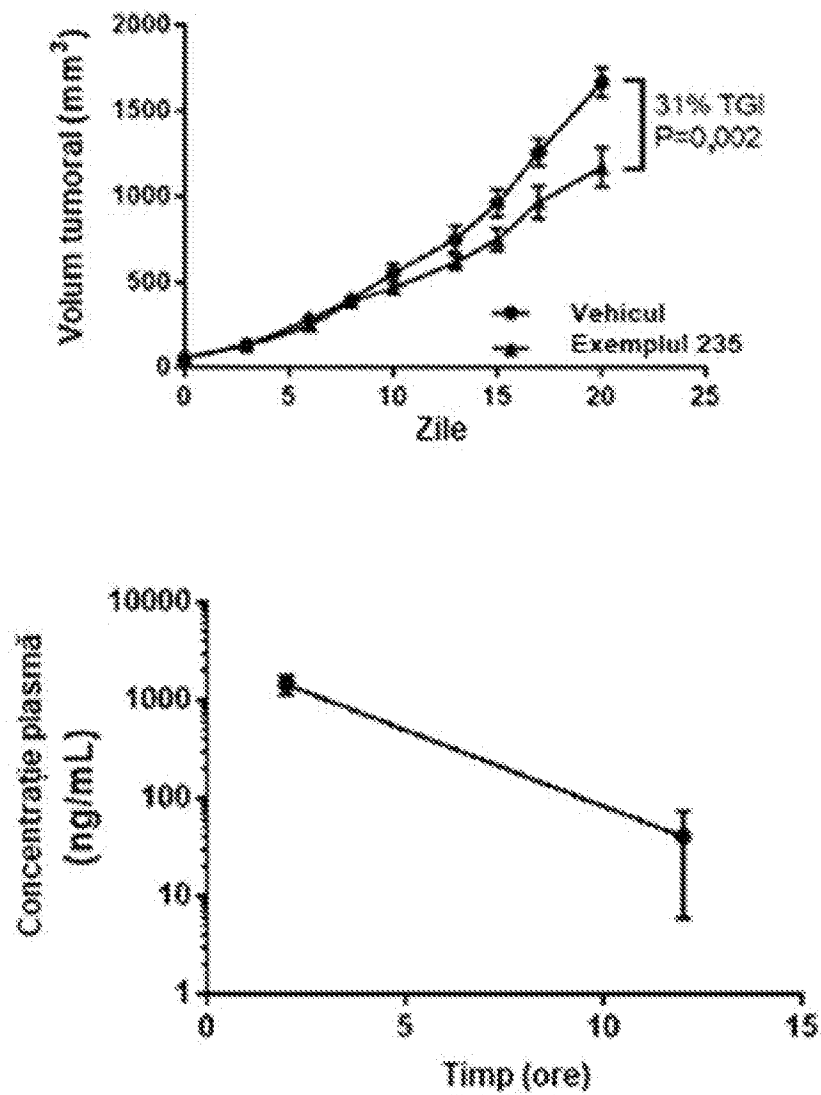


Fig. 3B

Fig. 4A

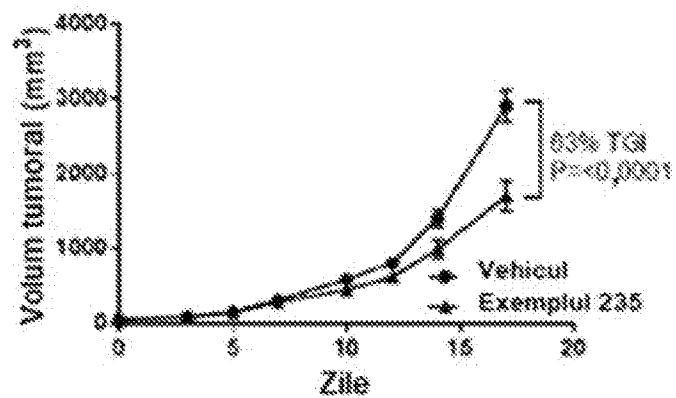


Fig. 4B

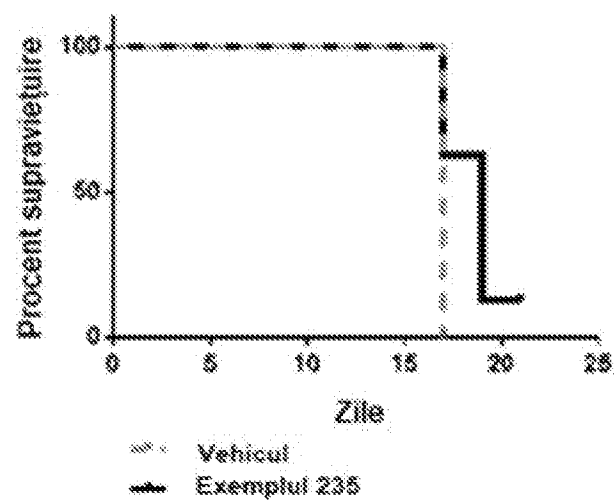


Fig. 4C

