



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 471/04 (2019.05); C07D 487/04 (2019.05); C07D 401/12 (2019.05); C07D 401/14 (2019.05); A61K 31/517 (2019.05); A61K 31/519 (2019.05); A61P 35/00 (2019.05)

(21)(22) Заявка: 2016110412, 22.08.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.08.2014

Дата регистрации:
15.04.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

23.08.2013 US 61/869,596;

05.11.2013 US 61/900,283;

20.05.2014 US 62/000,946

(43) Дата публикации заявки: 26.09.2017 Бюл. № 27

(45) Опубликовано: 15.04.2020 Бюл. № 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 23.03.2016

(86) Заявка РСТ:
US 2014/052409 (22.08.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/027222 (26.02.2015)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спаская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ЦЯНЬ Сяпин (US),

ЧЖУ Йонг-Лян (US)

(73) Патентообладатель(и):

НЬЮФАРМА, ИНК. (US)

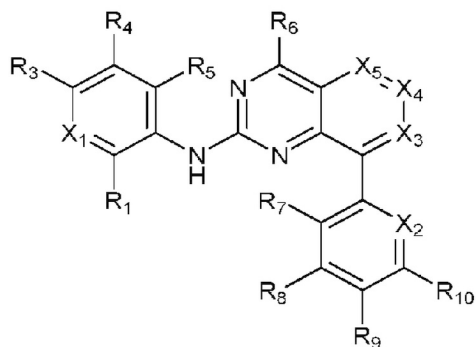
(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 2010048561 A1, 25.02. 2010 & EA
200870415 A1, 27.02.2009. He, Yuanjun et
al., Synthesis and SAR of novel quinazolines as
potent and brain-penetrant c-jun N-terminal
kinase (JNK) inhibitors. Bioorganic & Medicinal
Chemistry Letters (English), 2011, 21(6), 1719-
1723. WO 2001021598 A1, 29.03.2001. Bursavich,
Matthew G. et.al., Novel Mps1 kinase (см.
прод.)

(54) НЕКОТОРЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ

(57) Реферат:

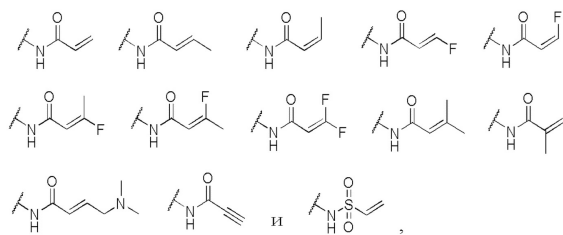
Изобретение относится к новому соединению формулы Ia или его фармацевтически приемлемой соли. Соединения обладают ингибирующей активностью в отношении EGFR, EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR L858R/T790M BTK, KDR или JAK3 и могут быть использованы при лечении рака, такого как немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак щитовидной железы или рак яичников. В формуле

Ia



Формула 1a

X_1 представляет собой $C-R_2$ или N ; X_2 представляет $C-R_{11}$; X_3 представляет $C-R_{12}$; X_4 представляет $C-R_{13}$; X_5 представляет $C-R_{14}$; R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{11} , R_{12} , R_{13} и R_{14} независимо представляют водород, циано, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкокси, незамещенный или замещенный циклоалкилокси, незамещенный или замещенный гетероциклоалкилокси, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный гетероарил, незамещенный или замещенный гетероциклоалкил, незамещенный или замещенный amino, незамещенный или замещенный алкоксикарбонил, или незамещенный или замещенный аминокарбонил; R_8 , R_9 и R_{10} независимо представляют водород, циано, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенный алкоксикарбонил или E , где по меньшей мере один из R^8 , R^9 и R^{10} представляет E ; и E выбирают из



где алкокси представляет $-O-$ (незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил); алкоксикарбонил представляет $-(C=O)-$ (незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкокси); гетероциклоалкилокси представляет $-O-$ (незамещенный или замещенный гетероциклоалкил); циклоалкилокси представляет $-O-$ (незамещенный или замещенный C_3-C_7 циклоалкил); аминокарбонил представляет $-C(=$

$O)-NR^bR^c$, где R^b представляет H , незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3-C_7 циклоалкил или незамещенный или замещенный гетероциклоалкил; и R^c представляет водород или незамещенный или замещенный C_1-C_4 алкил; или R^b и R^c , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенный или замещенный 4-8-членный азотсодержащий гетероциклоалкил, необязательно содержащий 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из O , N и S , в гетероциклоалкильном кольце; гетероарил представляет собой 5-6-членное ароматическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранных из N , O и S ; гетероциклоалкил представляет собой 3-8-членное неароматическое моноциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранных из N , O и S ; замещенный amino представляет собой $-NHR^d$ или $-NR^dR^e$, где R^d представляет собой независимо незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3-C_7 циклоалкил или незамещенный или замещенный гетероциклоалкил; и R^e независимо выбирают из незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_3-C_7 циклоалкила или незамещенного или замещенного гетероциклоалкила; и где замещенный алкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероарил и замещенный циклоалкил замещены одним или несколькими заместителями, независимо представляющими собой C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 галогеналкил, $-O-C_1-C_4$ алкил, $-C_1-C_4$ алкил- OH , $-C_1-C_4$ алкил- $O-C_1-C_4$ алкил, $-O-C_1-C_4$ галогеналкил, галоген, $-OH$, $-NH_2$, $-C_1-C_4$ алкил- NH_2 , $-N(C_1-C_4$ алкил) $(C_1-C_4$ алкил), $-NH(C_1-C_4$ алкил), циано, оксо (в качестве заместителя для циклоалкила и гетероциклоалкила), $-CO_2H$, $-C(O)O-C_1-C_4$ алкил, $-CON(C_1-C_4$ алкил) $(C_1-C_4$ алкил), $-CONH(C_1-C_4$ алкил), $-CONH_2$, $-NHC(O)-(C_1-C_4$ алкил), $-N(C_1-C_4$ алкил) $C(O)-(C_1-C_4$ алкил), $-C(O)-C_1-C_4$ алкил, $-C(O)-C_1-C_4$ галогеналкил, $-O-C(O)-C_1-C_4$ алкил, $-SO_2(C_1-C_4$ алкил), $-SO_2(C_1-C_4$ галогеналкил), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_4$ алкил), $-NHSO_2(C_1-C_4$ алкил) или $-NHSO_2(C_1-C_4$ галогеналкил). 4 н. и 63 з.п. ф-лы, 7 табл., 175 пр.

(56) (продолжение):

inhibitors: From purine to pyrrolopyrimidine and quinazoline leads. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, (English), 09.09.2013, 23(24), 6829-6833. EP 2269993 A1, 05.01. 2011 & WO 2009131173 A1, опубл. 29.10.2009. US 2013109693 A1, 02.05.2013. EA 200870415 A1, 27.02.2009.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)*C07D 487/04* (2006.01)*C07D 401/12* (2006.01)*C07D 401/14* (2006.01)*A61K 31/517* (2006.01)*A61K 31/519* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 471/04 (2019.05); *C07D 487/04* (2019.05); *C07D 401/12* (2019.05); *C07D 401/14* (2019.05); *A61K 31/517* (2019.05); *A61K 31/519* (2019.05); *A61P 35/00* (2019.05)

(21)(22) Application: **2016110412, 22.08.2014**

(24) Effective date for property rights:
22.08.2014

Registration date:
15.04.2020

Priority:

(30) Convention priority:

23.08.2013 US 61/869,596;**05.11.2013 US 61/900,283;****20.05.2014 US 62/000,946**(43) Application published: **26.09.2017 Bull. № 27**(45) Date of publication: **15.04.2020 Bull. № 11**(85) Commencement of national phase: **23.03.2016**

(86) PCT application:

US 2014/052409 (22.08.2014)

(87) PCT publication:

WO 2015/027222 (26.02.2015)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B.Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"**

(72) Inventor(s):

**TSYAN Syanpin (US),
CHZHU Jong-Lyan (US)**

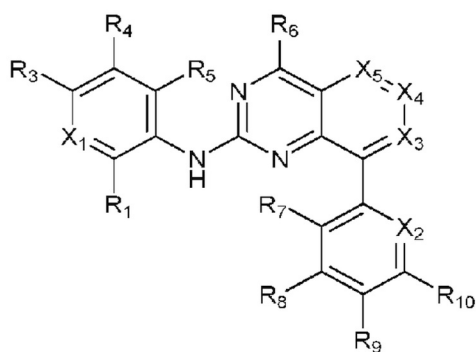
(73) Proprietor(s):

NYUFARMA, INK. (US)(54) **CERTAIN CHEMICAL COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS**

(57) Abstract:

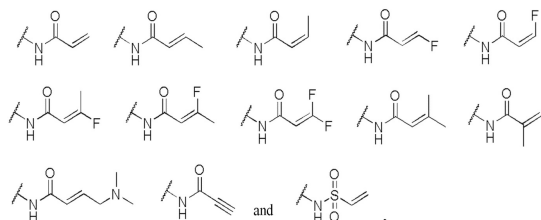
FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to a novel compound of formula Ia or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Compounds have inhibitory activity on EGFR, EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR L858R/T790M BTK, KDR or JAK3 and can be used in treating cancer, such as non-small-cell lung cancer, breast cancer, colon cancer, thyroid cancer or ovarian cancer. In formula Ia,



Formula Ia

X₁ is CR₂ or N; X₂ is CR₁₁; X₃ is CR₁₂; X₄ is CR₁₃; X₅ is CR₁₄; R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₁, R₁₂, R₁₃ and R₁₄ independently represent hydrogen, cyano, halogen, unsubstituted or substituted C₁-C₆ alkoxy, unsubstituted or substituted cycloalkyloxy, unsubstituted or substituted heterosikloalkiloksi, unsubstituted or substituted C₁-C₆ alkyl, unsubstituted or substituted heteroaryl, unsubstituted or substituted heterocycloalkyl, unsubstituted or substituted amino, unsubstituted or substituted alkoxycarbonyl, or unsubstituted or substituted aminocarbonyl; R₈, R₉ and R₁₀ independently represent hydrogen, cyano, halogen, optionally substituted C₁-C₆ alkoxy, optionally substituted alkoxycarbonyl or E, where at least one of R⁸, R⁹ and R¹⁰ is E; and E is selected from



where alkoxy is -O- (unsubstituted or substituted C₁-C₆ alkyl); alkoxycarbonyl is -(C=O)-(unsubstituted or substituted C₁-C₆ alkoxy); heterocycloalkyloxy is -O-(unsubstituted or substituted heterocycloalkyl); cycloalkyloxy represents -O-(unsubstituted or substituted C₃-C₇ cycloalkyl); aminocarbonyl is -C(=

O)-NR^bR^c, where R^b is H, unsubstituted or substituted C₁-C₆ alkyl, unsubstituted or substituted C₃-C₇ cycloalkyl or unsubstituted or substituted heterocycloalkyl; and R^c is hydrogen or unsubstituted or substituted C₁-C₄ alkyl; or R^b and R^c, taken together with the nitrogen atom to which they are bonded, form an unsubstituted or substituted 4–8-member nitrogen-containing heterocycloalkyl, optionally containing 1 or 2 additional heteroatoms selected from O, N and S, in heterocycloalkyl ring; heteroaryl is 5–6-membered aromatic ring containing 1–3 heteroatoms selected from N, O and S; heterocycloalkyl is 3–8-member non-aromatic monocyclic ring containing 1–3 heteroatoms selected from N, O and S; substituted amino is -NHR^d or -NR^dR^e, where R^d is independently unsubstituted or substituted C₁-C₆ alkyl, unsubstituted or substituted C₃-C₇ cycloalkyl or unsubstituted or substituted

heterocycloalkyl; and R^e are independently selected from unsubstituted or substituted C₁-C₆ alkyl, unsubstituted or substituted C₃-C₇ cycloalkyl or unsubstituted or substituted heterocycloalkyl; and where substituted alkyl, substituted heterocycloalkyl, substituted heteroaryl and substituted cycloalkyl are substituted with one or more substituents independently representing C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, -OC₁-C₄ alkyl, -C₁-C₄ alkyl-OH, -C₁-C₄ alkyl-OC₁-C₄ alkyl, -OC₁-C₄ haloalkyl, halogen, -OH, -NH₂, -C₁-C₄ alkyl-NH₂, -N(C₁-C₄ alkyl) (C₁-C₄ alkyl), -NH(C₁-C₄ alkyl), cyano, oxo (as a substitute for cycloalkyl and heterocycloalkyl), -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄ alkyl, -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -CONH-(C₁-C₄ alkyl), -CONH₂, -NHC(O)-(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₄ alkyl)C(O)-(C₁-C₄ alkyl), -C(O)-C₁-C₄ alkyl, -C(O)-C₁-C₄ haloalkyl, -OC(O)-C₁-C₄ alkyl, -SO₂(C₁-C₄ alkyl), -SO₂(C₁-C₄ haloalkyl), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄ alkyl), -NHSO₂(C₁-C₄ alkyl) or -NHSO₂(C₁-C₄ haloalkyl).

EFFECT: disclosed are certain chemical compounds, compositions and methods.

67 cl, 7 tbl, 175 ex

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США 61/869596, поданной 23 августа 2013 года, предварительной заявке на патент США 61/900283, поданной 5 ноября 2013 года; и предварительной заявке на патент США 62/000946, поданной 20 мая 2014 года, содержание которых включено в настоящее описание путем ссылки.

Область, к которой относится изобретение

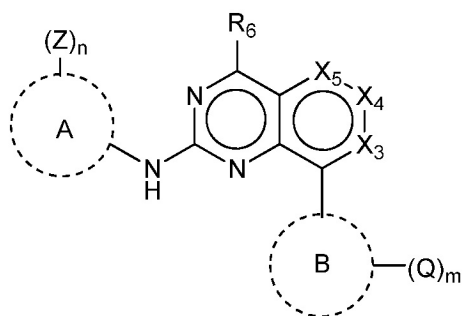
Существуют по меньшей мере 400 ферментов, идентифицированных в качестве протеинкиназ. Эти ферменты катализируют фосфорилирование белка-мишени субстратов. Фосфорилированием обычно является реакция переноса фосфатной группы от АТФ к белковому субстрату. Конкретная структура в субстрате-мишени, к которому переносится фосфат, представляет собой остаток тирозина, серина или треонина. Поскольку эти аминокислотные остатки представляют собой целевые структуры для переноса фосфорила, эти ферменты протеинкиназы обычно называют как тирозинкиназы или серин/треонин киназы.

Реакции фосфорилирования и реакции нейтрализации фосфатазы, по остаткам тирозина, серина и треонина, участвуют в бесчисленных клеточных процессах, лежащих в основе ответов на различные внутриклеточные сигналы (как правило, опосредованные через клеточные рецепторы), регуляцию клеточных функций и активацию или деактивацию клеточных процессов. Каскад протеинкиназ часто участвует во внутриклеточной передаче сигнала и необходим для реализации этих клеточных процессов. Из-за их повсеместности в этих процессах, протеинкиназы могут быть найдены в качестве составной части клеточной мембраны, или в качестве цитоплазматических ферментов или локализованы в ядре, часто в качестве компонентов ферментных комплексов. Во многих случаях протеинкиназы являются важным элементом фермента и структурных белковых комплексов, которые определяют, где и когда клеточный процесс происходит внутри клетки.

Следовательно, желательной является идентификация эффективных небольших соединений, которые специфически ингибируют передачу сигнала и пролиферацию клеток путем модуляции активности тирозин и серин/треонин киназ для регуляции и модуляции патологической или несоответствующей пролиферации, дифференцировки или метаболизма клеток. В частности, полезной будет идентификация соединений, которые специфически ингибируют функцию киназы, которая имеет важное значение для процессов, приводящих к развитию рака.

Сущность изобретения

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы I



Формула I

или его фармацевтически приемлемой соли, где X_3 представляет собой C- R_{12} или N;

X_4 представляет собой C- R_{13} или N;

X_5 представляет собой C- R_{14} или N;

n равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

m равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;



представляет собой арил и гетероарил;



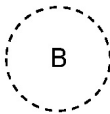
представляет собой арил, гетероарил или гетероциклоалкил;

R_6 , R_{12} , R_{13} , R_{14} , и каждый Z независимо представляет собой водород, циано, галоген, гидроксид, азида, нитро, карбокси, оксо, сульфенил, сульфанил, сульфони, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный циклоалкилокси, необязательно замещенный арилокси, необязательно замещенный гетероарилокси, необязательно замещенный гетероциклоалкилокси, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный амино, необязательно замещенный ацил, необязательно замещенный алкоксикарбонил, необязательно замещенный аминокарбонил, необязательно замещенный аминосульфони или необязательно замещенный карбамимидоил;

каждый Q независимо представляет собой водород, циано, галоген, гидроксид, азида, нитро, карбокси, оксо, сульфенил, сульфанил, сульфони, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный циклоалкилокси, необязательно замещенный арилокси, необязательно замещенный гетероарилокси, необязательно замещенный гетероциклоалкилокси, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный амино, необязательно замещенный ацил, необязательно замещенный алкоксикарбонил, необязательно замещенный аминокарбонил, необязательно замещенный аминосульфони, необязательно замещенный карбамимидоил или E; где E представляет собой электрофильную группу, способную образовывать ковалентную связь с нуклеофилом.

В некоторых вариантах осуществления  выбран из группы, состоящей из:

пирролила, фуранила, тиенила, имидазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, 1,2,3-триазолила, 1,2,4-триазолила, фуразанила, 1,2,3-оксадиазолила, 1,2,4-оксадиазола, 1,2,5-оксадиазола, 1,3,4-оксадиазола, тиадиазолила, дитиазолила, тетразолила, пиридинила, пиранила, тиопиранила, диазинила, пиразинила, пиримидинила, пиридазинила, оксазинила, тиазинила, диоксинила, дитиинила, 1,2,3-

45 триазинила, 1,2,4-триазинила, 1,3,5-триазинила, тетразинила и фенила; и  выбран

из группы, состоящей из: пиперазинила, морфолинила, пиперидинила, тиоморфолинила, пирролидинила, тетрагидрофуранила, диазепанила, азетидинила, оксетанила,

оксиранила, азиридинила, пирролила, фуранила, тиенила, имидазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, 1,2,3-триазолила, 1,2,4-триазолила, фуразанила, 1,2,3-оксадиазолила, 1,2,4-оксадиазола, 1,2,5-оксадиазола, 1,3,4-оксадиазола, тиадиазолила, дитиазолила, тетразолила, пиридинила, пиранила, тиопиранила, диазинила, пиразинила, пиримидинила, пиридазинила, оксазинила, тиазинила, диоксинила, дитинила, 1,2,3-триазинила, 1,2,4-триазинила, 1,3,5-триазинила, тетразинила

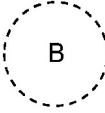
и фенила. Например,  выбран из группы, состоящей из: фенила, пиридинила,

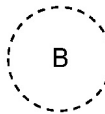
пиримидинила, пиразинила, тиазолила, оксазолила, имидазолила, пиразолила,

изоксазолила и тиенила. Например,  выбран из группы, состоящей из: фенила,

пиридинила, пиримидинила, пиразинила, тиазолила, оксазолила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила и тиенила. В некоторых вариантах осуществления

 представляет собой фенил или пиридинил. В других вариантах осуществления

 представляет собой фенил или пиридинил. В некоторых вариантах

осуществления  выбран из группы, состоящей из: пиперазинила, морфолинила,

пиперидинила, тиоморфолинила, пирролидинила, тетрагидрофуранила, diazepанила, азетидинила, оксетанила, оксиранила и азиридинила. В некоторых вариантах

осуществления  выбран из группы, состоящей из: пиперазинила, морфолинила,

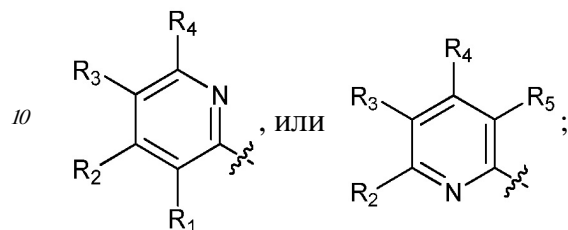
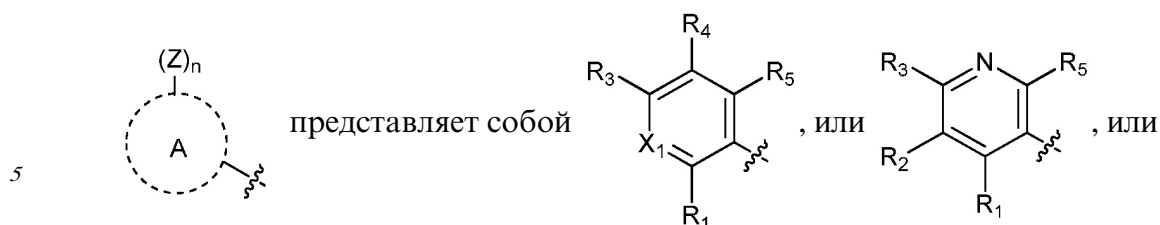
пиперидинила, пирролидинила, тетрагидрофуранила и diazepанила. В некоторых

вариантах осуществления,  выбран из группы, состоящей из: пиперазинила,

морфолинила, пиперидинила и пирролидинила.

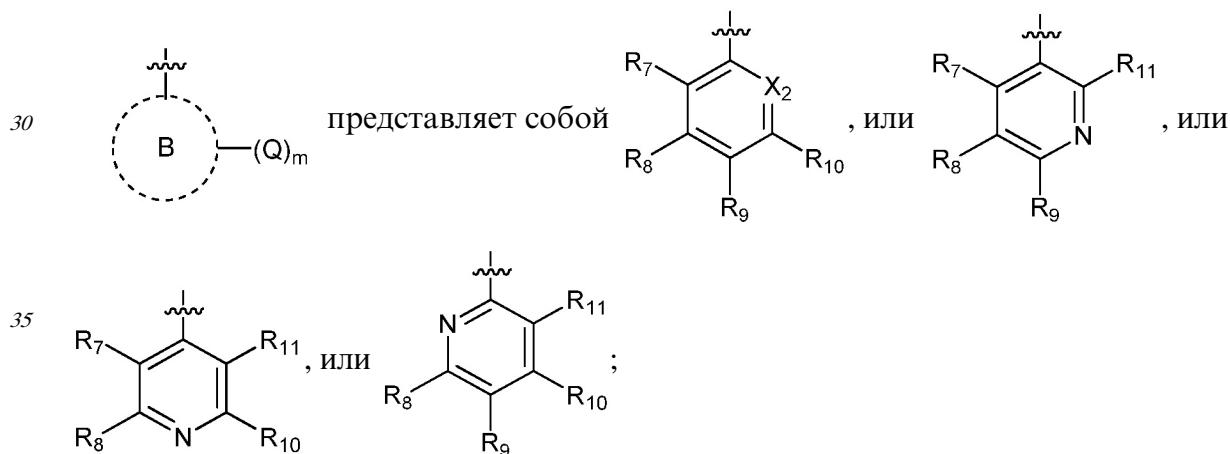
В некоторых вариантах осуществления, m равен 1, 2 или 3; и по меньшей мере один Q представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления, n равен 1 и Z представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой необязательно замещенный пиперазинил. Например, Z представляет собой метилпиперазинил или ацетилпиперазинил. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой амино, необязательно замещенный необязательно замещенным гетероциклоалкилом.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению или фармацевтически приемлемой соли формулы I, где



X_1 представляет собой C- R_2 или N; и

15 R_1, R_2, R_3, R_4 и R_5 независимо представляют собой водород, циано, галоген, гидроксид, азида, нитро, карбокси, сульфанил, сульфанил, сульфони, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный циклоалкилокси, необязательно замещенный арилокси, необязательно замещенный гетероарилокси, необязательно замещенный гетероциклоалкилокси, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный амина, необязательно замещенный ацил, необязательно замещенный алкоксикарбонил, необязательно замещенный аминокарбонил, необязательно замещенный аминосульфони или
20
25 необязательно замещенный карбамимидоил. Описан другой вариант осуществления изобретения, где

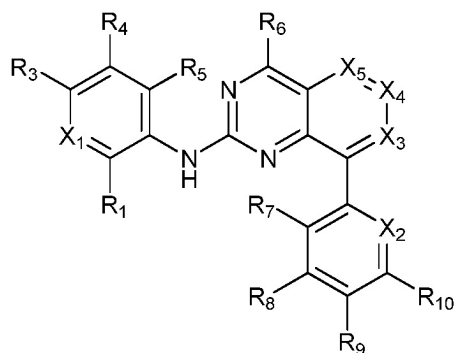


40 X_2 представляет собой C- R_{11} или N; и

R_{11}, R_7, R_8, R_9 и R_{10} независимо представляют собой водород, циано, галоген, гидроксид, азида, нитро, карбокси, оксо, сульфанил, сульфанил, сульфони, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный циклоалкилокси, необязательно замещенный арилокси, необязательно замещенный гетероарилокси, необязательно замещенный гетероциклоалкилокси, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный

амино, необязательно замещенный ацил, необязательно замещенный алкоксикарбонил, необязательно замещенный аминокарбонил, необязательно замещенный аминосульфони́л или необязательно замещенный карбамимидоил или Е; где Е представляет собой электрофильную группу, способную образовывать ковалентную связь с нуклеофилом.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I представляет собой соединение формулы Ia



Формула Ia

или его фармацевтически приемлемую соль, где

X₁ представляет собой C-R₂ или N;

X₂ представляет собой C-R₁₁ или N;

X₃ представляет собой C-R₁₂ или N;

X₄ представляет собой C-R₁₃ или N;

X₅ представляет собой C-R₁₄ или N;

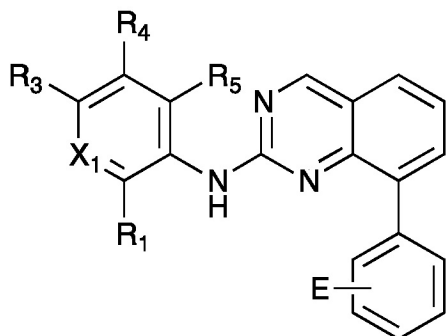
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₁, R₁₂, R₁₃ и R₁₄ независимо представляют собой водород, циано, галоген, гидроксид, азидо, нитро, карбокси, сульфенил, сульфанил, сульфони́л, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный циклоалкилокси, необязательно замещенный арилокси, необязательно замещенный гетероарилокси, необязательно замещенный гетероциклоалкилокси, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный амин, необязательно замещенный ацил, необязательно замещенный алкоксикарбонил, необязательно замещенный аминокарбонил, необязательно замещенный аминосульфони́л или необязательно замещенный карбамимидоил;

R₈, R₉ и R₁₀ независимо представляют собой водород, циано, галоген, гидроксид, азидо, нитро, карбокси, сульфенил, сульфанил, сульфони́л, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный циклоалкилокси, необязательно замещенный арилокси, необязательно замещенный гетероарилокси, необязательно замещенный гетероциклоалкилокси, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный амин, необязательно замещенный ацил, необязательно замещенный алкоксикарбонил, необязательно замещенный аминокарбонил, необязательно замещенный аминосульфони́л, необязательно замещенный карбамимидоил или Е; где Е представляет собой

электрофильную группу, способную образовывать ковалентную связь с нуклеофилом. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один из R_8 , R_9 и R_{10} представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления, R_3 представляет собой

5 амино, необязательно замещенный необязательно замещенным гетероциклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления, R_4 представляет собой амино, необязательно замещенный необязательно замещенным гетероциклоалкилом.

В некоторых вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемая соль имеет формулу Ib:



Формула Ib

20 где:

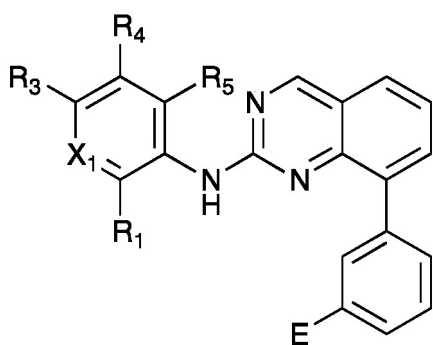
X_1 представляет собой N или C- R_2 ;

каждый R_1 , R_2 , R_4 или R_5 независимо представляет собой H или галоген;

R_3 представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил; и

25 E представляет собой электрофильную группу, способную образовывать ковалентную связь с нуклеофилом.

Например, соединение или его фармацевтически приемлемая соль имеет формулу Ib':



Формула Ib'

40 В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой C- R_2 . В некоторых вариантах осуществления R_1 и R_2 независимо представляют собой водород или галоген. В некоторых вариантах осуществления R_1 и R_2 представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления, R_1 представляет собой водород и R_2 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой водород и R_2 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления, R_1 представляет собой галоген и R_2 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления

R_1 представляет собой фтор и R_2 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R_1 и R_2 представляют собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R_1 и R_2 представляют собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления, R_3 представляет собой необязательно замещенный морфолинил, необязательно замещенный пиперазинил, необязательно замещенный пирролидинил, необязательно замещенный пиперидинил, необязательно замещенный азетидинил или замещенный amino. Например, R_3 представляет собой необязательно замещенный морфолинил, пирролидинил, пиперазинил или пиперидинил.

В некоторых вариантах осуществления, R_3 представляет собой пиперазинил, морфолинил, пиперидинил или пирролидинил, необязательно замещенный R^a , OR^b , необязательно замещенный amino (включая $-NR^cCOR^b$, $NR^cCO_2R^a$, $NR^cCONR^bR^c$, $-NR^bC(NR^c)NR^bR^c$, $-NR^bC(NCN)NR^bR^c$ и $NR^cSO_2R^a$), галоген, циано, азидо, нитро, оксо (в качестве заместителя для циклоалкила или гетероциклоалкила), необязательно замещенный ацил (как например, COR^b), необязательно замещенный алкоксикарбонил (как например, CO_2R^b), аминокарбонил (как например, $CONR^bR^c$), $OCOR^b$, OCO_2R^a , ONR^bR^c , $-OP(O)(OR^b)OR^c$, сульфанил (как например, SR^b), сульфинил (как например, SOR^a) или сульфонил (как например, SO_2R^a и $SO_2NR^bR^c$),

где R^a представляет собой необязательно замещенный C_1C_6 алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

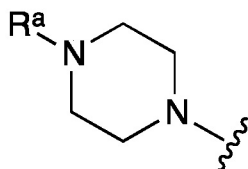
R^b представляет собой водород, необязательно замещенный C_1C_6 алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил; и

R^c представляет собой водород или необязательно замещенный C_1C_4 алкил; или

R^b и R^c , и азот, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу; и

где каждая необязательно замещенная группа является незамещенной или независимо замещенной одним или несколькими, например, одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из C_1C_4 алкила, арила, гетероарила, арил C_1C_4 алкил, гетероарил C_1C_4 алкил, C_1C_4 галогеналкила, OC_1C_4 алкила, OC_1C_4 алкилфенила, $-C_1C_4$ алкилОН, OC_1C_4 галогеналкила, галогена, ОН, NH_2 , C_1C_4 алкил NH_2 , $N(C_1C_4$ алкил)(C_1C_4 алкил), $NH(C_1C_4$ алкил), $N(C_1C_4$ алкил)(C_1C_4 алкилфенил), $NH(C_1C_4$ алкилфенил), циано, нитро, оксо (в качестве заместителя для циклоалкила или гетероциклоалкила), CO_2H , $C(O)OC_1C_4$ алкила, $CON(C_1C_4$ алкил)(C_1C_4 алкил), $CONH(C_1C_4$ алкил), $CONH_2$, $NHC(O)$ (C_1C_4 алкил), $NHC(O)$ (фенил), $N(C_1C_4$ алкил) $C(O)$ (C_1C_4 алкил), $N(C_1C_4$ алкил) $C(O)$ (фенил), $C(O)C_1C_4$ алкил, $C(O)C_1C_4$ алкилфенила, $C(O)C_1C_4$ галогеналкила, $OC(O)C_1C_4$ алкил, $-SO_2(C_1C_4$ алкил), $-SO_2$ (фенил), $-SO_2(C_1C_4$ галогеналкил), $-SO_2NH_2$, $SO_2NH(C_1C_4$ алкил), SO_2NH (фенил), $-NHSO_2(C_1C_4$ алкил), $-NHSO_2$ (фенил) и $NHSO_2(C_1C_4$ галогеналкил).

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой



В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой C_1C_6 алкил, необязательно замещенный C_1C_4 алкилом, арилом, гетероарилом, арил C_1C_4 алкил, гетероарил C_1C_4 алкил, C_1C_4 галогеналкилом, OC_1C_4 алкилом, OC_1C_4 алкилфенилом, $-C_1C_4$ алкилОН, OC_1C_4 галогеналкилом, галогеном, ОН, NH_2 , C_1C_4 алкил NH_2 , $N(C_1C_4$ алкил)(C_1C_4 алкил), $NH(C_1C_4$ алкил), $N(C_1C_4$ алкил)(C_1C_4 алкилфенил), $NH(C_1C_4$ алкилфенил), циано, нитро, оксо (в качестве заместителя для циклоалкила или гетероциклоалкила), CO_2H , $C(O)OC_1C_4$ алкилом, $CON(C_1C_4$ алкил)(C_1C_4 алкил), $CONH(C_1C_4$ алкил), $CONH_2$, $NHC(O)(C_1C_4$ алкил), $NHC(O)$ (фенил), $N(C_1C_4$ алкил) $C(O)$ (C_1C_4 алкил), $N(C_1C_4$ алкил) $C(O)$ (фенил), $C(O)C_1C_4$ алкилом, $C(O)C_1C_4$ алкилфенилом, $C(O)C_1C_4$ галогеналкилом, $OC(O)C_1C_4$ алкилом, $-SO_2(C_1C_4$ алкил), $-SO_2$ (фенил), $-SO_2(C_1C_4$ галогеналкил), $-SO_2NH_2$, $SO_2NH(C_1C_4$ алкил), SO_2NH (фенил), $-NHSO_2(C_1C_4$ алкил), $-NHSO_2$ (фенил) и $NHSO_2(C_1C_4$ галогеналкил).

В некоторых вариантах осуществления, R_a представляет собой C_1C_6 алкил, необязательно замещенный -ОН, галогеном, C_1-C_4 алкилом или $-OC_1-C_4$ алкилом. В некоторых вариантах осуществления, R_a представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$ или $-CH_2CH(CH_3)OH$.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и соединение или фармацевтически приемлемую соль любого из соединений, описанных в настоящем документе.

Фармацевтическая композиция может быть представлена в форме, которая представляет собой таблетку, капсулу, порошок, жидкость, суспензию, суппозиторий или аэрозоль. Фармацевтическая композиция может быть упакована с инструкциями по применению композиции для лечения пациента, страдающего раком.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения рака у субъекта, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли любого из соединений, описанных в настоящем документе. Раком может быть рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, рак щитовидной железы, фибросаркома, миксосаркома, липосаркома, хондросаркома, остеогенная саркома, хондрома, ангиосаркома, эндотелиосаркома, лимфангиосаркома, лимфангиоэндотелиосаркома, синовиома, мезотелиома, опухоль Юинга, леймиосаркома, рабдомиосаркома, плоскоклеточный рак, базально-клеточный рак, аденокарцинома, карцинома потовых желез, карцинома сальных желез, папиллярная карцинома, папиллярная аденокарцинома, цистаденокарцинома, медуллярная карцинома, бронхогенная карцинома, почечноклеточный рак, гепатома, карцинома желчного протока, хориокарцинома, семинома, эмбриональная карцинома, опухоль Вильмса, рак шейки матки, тестикулярную опухоль, рак легких, мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный

рак легкого, рак мочевого пузыря, эпителиальная карцинома, глиома, астроцитомы, медуллобластома, краниофарингиома, эпендимомы, пинеаломы, гемангиобластома, невринома слухового нерва, олигодендроглиомы, менингиомы, меланомы, нейробластома, ретинобластома, лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз и острый миелоцитарный лейкоз (миелобластный, промиелоцитарный, миеломоноцитарный, моноцитарный и эритролейкоз); хронический лейкоз (хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз и хронический лимфоцитарный лейкоз); и истинная полицитемия, лимфома (болезнь Ходжкина и неходжкинская лимфома), множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, или болезнь тяжелых цепей. В другом варианте осуществления рак представляет собой меланому, мелкоклеточный рак легкого, рак щитовидной железы, рак яичника или рак толстой кишки. Меланома может быть неоперабельной или метастатической меланомой.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, опосредованного киназой EGFR или мутантными формами EGFR у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли любого из соединений, описанных в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающему: а) определение наличия или отсутствия мутации EGFR в биологическом образце, выделенном у субъекта; и б) если определяют присутствие мутации EGFR у субъекта, введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли любого из соединений, описанных в настоящем документе.

Соматические активирующие мутации гена EGFR, увеличение числа копий гена и некоторые клинические и патологические признаки были обнаружены в определенных типах рака. Конкретными типами активирующих мутаций могут быть делеция экзона 19 (del E746-A750) мутации, точечная мутация замещения L858R в экзоне 21 и точечная мутация T790M. Конкретным типом активирующих мутаций могут быть также двойные мутации L858R и T790M. В некоторых вариантах осуществления определение наличия или отсутствия мутации EGFR включает амплификацию EGFR нуклеиновой кислоты из биологического образца, и секвенирование амплифицированной нуклеиновой кислоты. В некоторых других вариантах осуществления определение наличия или отсутствия мутации EGFR включает обнаружение мутантного EGFR полипептида в биологическом образце с использованием связывающего агента с мутантным EGFR полипептидом.

Связывающий агент может представлять собой антитело. Биологический образец может быть выделен из опухоли субъекта. В некоторых вариантах осуществления, определения наличия или отсутствия мутаций обоих L858R и T790M EGFR включает амплификацию EGFR нуклеиновой кислоты из биологического образца и секвенирование амплифицированной нуклеиновой кислоты, или обнаружение двойной мутации EGFR полипептида из биологического образца.

В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак. Раком может быть рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, рак щитовидной железы, фибросаркома, миксосаркома, липосаркома, хондросаркома, остеогенная саркома, хондрома, ангиосаркома, эндотелиосаркома, лимфангиосаркома, лимфангиоэндотелиосаркома, синовиома, мезотелиома, опухоль Юинга, леймиосаркома, рабдомиосаркома, плоскоклеточный рак, базально-клеточный рак, аденокарцинома, карцинома потовых желез, карцинома сальных желез, папиллярная карцинома, папиллярная аденокарцинома,

цистаденокарцинома, медуллярная карцинома, бронхогенная карцинома, почечноклеточный рак, гепатома, карцинома желчного протока, хориокарцинома, семинома, эмбриональная карцинома, опухоль Вильмса, рак шейки матки, тестикулярную опухоль, рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, эпителиальная карцинома, глиома, астроцитома, медуллобластома, краниофарингиома, эпендимома, пинеалома, гемангиобластома, невринома слухового нерва, олигодендроглиома, менингиома, меланома, нейробластома, ретинобластома, лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз и острый миелоцитарный лейкоз (миелобластный, промиелоцитарный, миеломоноцитарный, моноцитарный и эритролейкоз); хронический лейкоз (хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз и хронический лимфоцитарный лейкоз); и истинная полицитемия, лимфома (болезнь Ходжкина и неходжкинская лимфома), множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, или болезнь тяжелых цепей. В другом варианте осуществления рак представляет собой меланому, немелкоклеточный рак легкого, рак щитовидной железы, рак яичника или рак толстой кишки. Меланома может быть неоперабельной или метастатической меланомой.

Способ лечения, описанный в настоящем документе, может дополнительно включать введение дополнительного противоракового и/или цитотоксического средства.

Включение путем ссылки

Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящее описание путем ссылки в полном своем объеме в такой же мере, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка была бы конкретно и отдельно указана как включенная в настоящее описание путем ссылки.

Подробное описание изобретения

Как используются в настоящем описании, следующие слова и фразы, как правило, имеют значения, как указано ниже, за исключением случаев, когда контекст, в котором они используются, указывает иное.

Следующие сокращения и термины имеют указанные значения по всему описанию:

AcOH = уксусная кислота

Boc = трет-бутоксикарбонил

c- = цикло

DCC = дициклогексилкарбодиимид

DIEA = N,N-диизопропилэтиламин

DMAP = 4-диметиламинопиридин

EDC = 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимид

экв. = эквивалент(ы)

Et = этил

EtOAc или ЭА = этилацетат

EtOH = этанол

г = грамм

ч = час

HBTU = гексафторфосфат О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония

HOBT = гидроксibenзотриазол

HPLC = жидкостной хроматографии высокого давления

i- = изо-

кг = килограмм

л = литр

ЖХ/МС = ЖХМС = жидкостная хромато-масс-спектрометрия

НРМС = масс-спектрометрия низкого разрешения

m/z = отношение массы к заряду

Me = метил

MeOH = метанол

5 мг = миллиграмм

мин = минута

мл = миллилитр

ммоль = миллимоль

н- = нормальный

10 NaOAc = ацетат натрия

ПЭ = петролейный эфир

Ph = фенил

Преп. = препаративный

колич. = количественный

15 ОФ-ВЭЖХ = Обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография

кт, к.т. или КТ = комнатная температура

в- = втор- = вторичный

т- = трет- = третичный

THF = тетрагидрофуран

20 TLC = тонкослойная хроматография

УФ = ультрафиолет

Как используется в настоящем описании, когда любая переменная встречается в химической формуле несколько раз, ее определение при каждом появлении является независимым от ее определений в других случаях появления.

25 Как используется в настоящем описании, черточка ("-"), который расположена не между двумя буквами или символами, используется для указания точки присоединения для заместителя. Например, -CONH₂ присоединяется через атом углерода.

Как используется в настоящем описании, "необязательный" или "необязательно" означает, что описанное далее событие или условие может происходить или не происходить, и что описание включает случаи, когда событие или условие имеет место, и случаи, в которых они не происходят. Например, термин "необязательно замещенный алкил" охватывает как "алкил", так и "замещенный алкил", как определено ниже. Что касается любой группы, содержащей один или несколько заместителей, то специалистам в данной области следует иметь в виду, что такие группы не предназначены для включения любого замещения или схем замещения, которые стериически нецелесообразны, синтез которых неосуществим и/или которые по природе неустойчивы.

Как используется в настоящем описании, "алкил" относится к линейной цепи и разветвленной цепи, имеющей указанное число атомов углерода, как правило, от 1 до 20 атомов углерода, например, 1-8 атомов углерода, как, например, 1-6 атомов углерода. Например, C₁-C₆ алкил включает алкил как с линейной цепью, так с разветвленной цепью, с 1-6 атомами углерода. Когда называют алкильный остаток с определенным числом атомов углерода, подразумевается, что охватываются все версии с линейной и разветвленной цепью с указанным числом атомов углерода; так, например, "бутил" включает н-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил; "пропил" включает н-пропил и изопропил. Термин "низший алкил" относится к алкильным группам, имеющим один-шесть атомов углерода. Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил, 3-метилпентил и тому подобное. Алкилен является

подмножеством алкила, относящимся к таким же остаткам, как и алкил, но имеющим две точки присоединения. Алкиленовые группы, как правило, имеют от 2 до 20 атомов углерода, например, 2-8 атомов углерода, как, например, 2-6 атомов углерода.

Например, C₀ алкилен показывает ковалентную связь, а C₁ алкилен обозначает

метиленовую группу.

Как используется в настоящем описании, "алкенил" относится к ненасыщенной разветвленной или линейной алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, образованной удалением одного атома водорода от одного атома углерода исходного алкила. Группа может находиться в цис- или

транс-конфигурации относительно двойной(ых) связи(ей). Типичные алкенильные группы включают, но ими не ограничиваются, этенил; пропенилы, такие как проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил (аллил), проп-2-ен-2-ил; бутенилы, такие как бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метилпроп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил, бута-1,3-диен-2-ил, и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит от 2 до 20 атомов углерода, и в других вариантах осуществления от 2 до 6 атомов углерода. "Низший алкенил" относится к алкенильным группам, имеющим от двух до шести атомов углерода.

Как используется в настоящем описании, "алкинил" относится к ненасыщенной разветвленной или линейной алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, образованной удалением двух молекул водорода от соседних атомов углерода исходного алкила. Типичные алкинильные группы включают, но ими не ограничиваются, этинил; пропинилы, такие как проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил; бутинилы, такие как бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа содержит от 2 до 20 атомов углерода, и в других вариантах осуществления от 3 до 6 атомов углерода. "Низший алкинил" относится к алкинильным группам, имеющим от двух до шести атомов углерода.

Как используется в настоящем описании, "циклоалкил" относится к неароматическому карбоциклическому кольцу, как правило, имеющему 3-7 кольцевых атомов углерода.

Кольцо может быть насыщенным или содержать одну или несколько углерод-углеродных двойных связей. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил и циклогексенил, а также мостиковые и каркасные насыщенные кольцевые группы, например, норборнан.

Как используется в настоящем описании, "алкокси" относится к алкильной группе с указанным числом атомов углерода, присоединенной через кислородный мостик, такой как, например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси, 2-пентилокси, изопентилокси, неопентилокси, гексилокси, 2-гексилокси, 3-гексилокси, 3- метилпентилокси и тому подобное. Алкоксигруппы, как правило, будут содержать от 1 до 7 атомов углерода, присоединяемых через кислородный мостик. "Низший алкокси" относится к алкоксигруппам, имеющим одним-шесть атомов углерода.

Как используется в настоящем описании, "ацил" относится к группам H-C(O)-; (алкил)-C(O)-; (циклоалкил)-C(O)-; (арил)-C(O)-; (гетероарил)-C(O)- и (гетероциклоалкил)-C(O)-, где группа присоединяется к основной структуре через карбонильную функциональную группу, и где алкил, циклоалкил, арил, гетероарил и гетероциклоалкил имеют значения, указанные в настоящем описании. Ацильные группы содержат указанное число атомов углерода, причем в это число атомов углерода включается атом углерода кетогруппы. Например, C₂ ацильная группа представляет собой

ацетильную группу формулы $\text{CH}_3(\text{C}=\text{O})-$.

Как используется в настоящем описании, "формил" относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{H}$.

Как используется в настоящем описании, "алкоксикарбонил" относится к группе формулы $(\text{алкокси})(\text{C}=\text{O})-$, присоединяемой через карбонильный атом углерода, где

алкоксигруппа содержит указанное число атомов углерода. Так, C_1 - C_6 алкоксикарбонильная группа представляет собой алкоксигруппу с 1-6 атомами углерода, присоединяемую через свой кислород к карбонильному линкеру.

Как используется в настоящем описании, "азидо" относится к группе $-\text{N}_3$.

Как используется в настоящем описании, "амино" относится к группе $-\text{NH}_2$.

Как используется в настоящем описании, "моно- и ди-(алкил)амино" относится ко вторичным и третичным алкиламиногруппам, где алкильные группы имеют значения, указанные выше, и имеют указанное число атомов углерода. Местом присоединения алкиламиногруппы является атом азота. Примеры моно- и диалкиламиногрупп включают этиламино, диметиламино и метилпропиламино.

Как используется в настоящем описании, "аминокарбонил" относится к группе $-\text{CONR}^b\text{R}^c$, где

R^b представляет собой H, необязательно замещенный C_1C_6 алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный алкокси; и

R^c представляет собой водород или необязательно замещенный C_1C_4 алкил; или

R^b и R^c , взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 4-8-членный азотсодержащий гетероциклоалкил, который, необязательно, содержит в гетероциклическом кольце 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из атомов O, N и S;

где каждая замещенная группа замещена, независимо, одним или несколькими заместителями, выбранными из C_1C_4 алкила, арила, гетероарила, арил- C_1C_4 алкила, гетероарил- C_1C_4 -алкила, C_1C_4 галогеналкила, OC_1C_4 алкила, OC_1C_4 алкилфенила, $-\text{C}_1\text{C}_4$ алкил-ОН, $-\text{OC}_1\text{C}_4$ галогеналкила, галогена, -ОН, $-\text{NH}_2$, C_1C_4 алкил- NH_2 , $-\text{N}(\text{C}_1\text{C}_4 \text{ алкил})$ (C_1C_4 алкил), $-\text{NH}(\text{C}_1\text{C}_4 \text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{C}_4 \text{ алкил})(\text{C}_1\text{C}_4 \text{ алкилфенил})$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{C}_4 \text{ алкилфенил})$, циано, нитро, оксо (как заместителя для циклоалкила, гетероциклоалкила или гетероарила), CO_2H , $\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{C}_4$ алкила, $-\text{CON}(\text{C}_1\text{C}_4 \text{ алкил})(\text{C}_1\text{C}_4 \text{ алкил})$, $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{C}_4 \text{ алкил})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{C}_4 \text{ алкил})$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{фенил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{C}_4 \text{ алкил})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{C}_4 \text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{C}_4 \text{ алкил})\text{C}(\text{O})(\text{фенил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{C}_4$ алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{C}_4$ алкилфенила, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{C}_4$ галогеналкила, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{C}_4$ алкила, $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{C}_4 \text{ алкил})$, $-\text{SO}_2(\text{фенил})$, $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{C}_4 \text{ галогеналкил})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{C}_4 \text{ алкил})$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{фенил})$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{C}_4 \text{ алкил})$, $-\text{NHSO}_2(\text{фенил})$ или $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{C}_4 \text{ галогеналкил})$.

Как используется в настоящем описании, "арил" относится к: 6-членным карбоциклическим ароматическим кольцам, например, бензол; бициклическим кольцевым системам, где по меньшей мере одно кольцо является карбоциклическим и ароматическим, например, нафталин, индан и тетралин; и трициклическим кольцевым системам, где по меньшей мере одно кольцо является карбоциклическим и ароматическим, например, флуорен.

Например, арил включает 6-членные карбоциклические ароматические кольца, конденсированные с 4-8-членным гетероциклоалкильным кольцом, содержащим 1 или несколько гетероатомов, выбранных из атомов N, O и S. Для таких конденсированных бициклических кольцевых систем, где только одно из колец является карбоциклическим ароматическим кольцом, место присоединения может находиться в карбоциклическом ароматическом кольце или гетероциклоалкильном кольце. Двухвалентные радикалы, образованные от замещенных производных бензола и содержащие свободные валентности у кольцевых атомов, называют радикалами, замещенными фениленами. Двухвалентные радикалы, образованные от одновалентных полициклических углеводородных радикалов, чьи названия оканчиваются на "-ил", удалением одного атома водорода от атома углерода со свободной валентностью, называют, добавляя "-иден" к названию соответствующего одновалентного радикала, например, нафтильную группу с двумя точками присоединения называют нафтилиденом. Однако, арил не включает или каким-либо образом не перекрывает гетероарил, определение которому дается отдельно ниже. Следовательно, если один или несколько карбоциклических ароматических колец конденсированы с гетероциклоалкильным ароматическим кольцом, полученная кольцевая система представляет собой гетероарил, а не арил, как определено в настоящем документе.

Как используется в настоящем описании, "арилокси" относится к группе -O-арил.

Как используется в настоящем описании, "аралкил" относится к группе -алкил-арил.

Как используется в настоящем описании, "карбамимидоил" относится к группе -C(=NH)-NH₂.

Как используется в настоящем описании, "замещенный карбамимидоил" относится к группе -C(=NR^e)-NR^fR^g, где

R^e представляет собой водород, циано, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероциклоалкил; и

R^f и R^g независимо представляют собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероциклоалкил,

при условии, что по меньшей мере один из R^e, R^f и R^g не представляет собой водород, и где замещенный алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил, соответственно, относятся к алкилу, циклоалкилу, арилу, гетероциклоалкилу и гетероарилу, где один или несколько (например, не более 5, например, не более 3)

атомов водорода заменены заместителем, независимо, R^a, OR^b, необязательно замещенный амина (в том числе -NR^cCOR^b, NR^cCO₂R^a, NR^cCONR^bR^c, -NR^bC(NR^c)NR^bR^c, -NR^bC(NCN)NR^bR^c и NR^cSO₂R^a), галоген, циано, нитро, оксо (в качестве заместителя для циклоалкила, гетероциклоалкила и гетероарила), необязательно замещенный ацил (например, COR^b), необязательно замещенный алкоксикарбонил (например, CO₂R^b), аминокарбонил (например, CONR^bR^c), OCOR^b, OCO₂R^a, OCONR^bR^c, -OP(O)(OR^b)OR^c, сульфанил (например, SR^b), сульфинил (например, SOR^a) или сульфонил (например, SO₂R^a и SO₂NR^bR^c),

где R^a представляет собой необязательно замещенный C1-C6 алкил, необязательно

замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

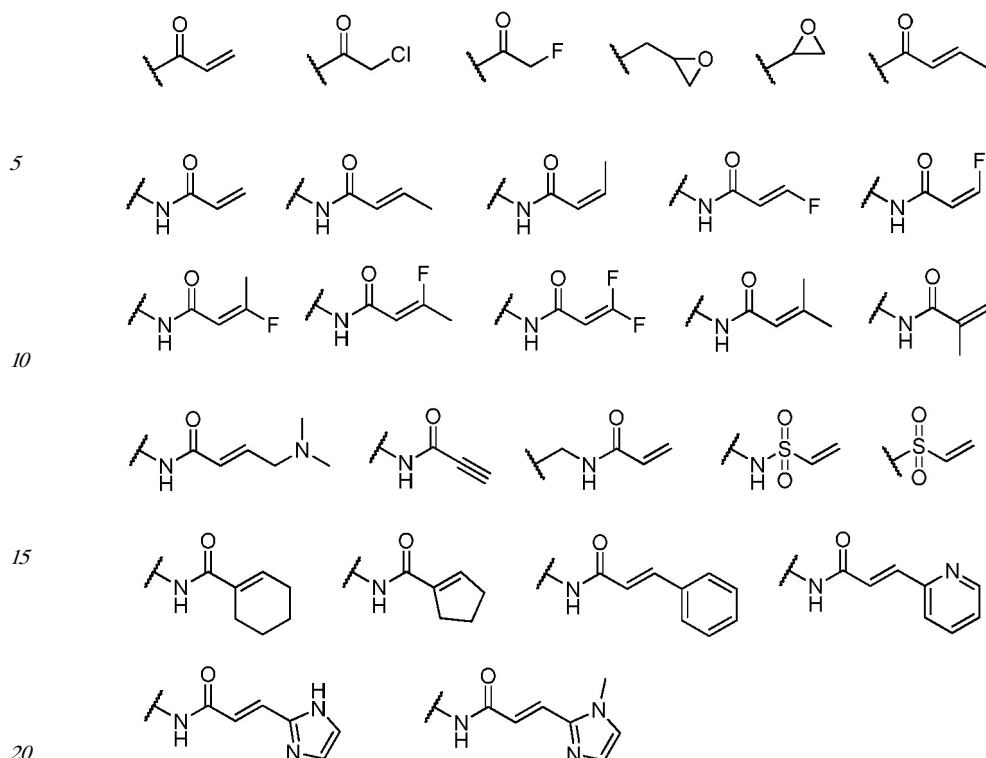
R^b представляет собой H, необязательно замещенный C1-C6 алкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил; и

R^c представляет собой водород или необязательно замещенный C1C4 алкил; или

R^b и R^c , и атом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу; и

где каждая необязательно замещенная группа является незамещенной или независимо замещена одним или несколькими, например, одним, двумя или тремя, заместителями, выбранными независимо из C₁C₄ алкила, арила, гетероарила, арил-C₁C₄ алкила, гетероарил-C₁C₄-алкила, C₁C₄ галогеналкила, OC₁C₄ алкила, OC₁C₄ алкилфенила, -C₁C₄ алкил-OH, -OC₁C₄ галогеналкила, галогена, -OH, -NH₂, C₁C₄ алкил-NH₂, -N(C₁C₄ алкил)(C₁C₄ алкил), -NH(C₁C₄ алкил), -N(C₁C₄ алкил)(C₁C₄ алкилфенил), -NH(C₁C₄ алкилфенил), циано, нитро, оксо (как заместителя для циклоалкила, гетероциклоалкила или гетероарила), CO₂H, C(O)OC₁C₄ алкила, -CON(C₁C₄ алкил)(C₁C₄ алкил), -CONH(C₁C₄ алкил), -CONH₂, -NHC(O)(C₁C₄ алкил), -NHC(O)(фенил), -N(C₁C₄ алкил)C(O)(C₁C₄ алкил), -N(C₁C₄ алкил)C(O)(фенил), -C(O)C₁C₄ алкила, -C(O)C₁C₄ фенила, -C(O)C₁C₄ галогеналкила, -OC(O)C₁C₄ алкила, -SO₂(C₁C₄ алкил), -SO₂(фенил), -SO₂(C₁C₄ галогеналкил), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁C₄ алкил), -SO₂NH(фенил), -NHSO₂(C₁C₄ алкил), -NHSO₂(фенил) или -NHSO₂(C₁C₄ галогеналкил).

Как используется в настоящем описании, E относится к электрофильной группе, способной образовывать ковалентную связь с нуклеофилом. В некоторых вариантах осуществления соединения, содержащие E, могут претерпевать самопроизвольную реакцию с белком. В некоторых вариантах осуществления соединения, содержащие E, могут претерпевать самопроизвольную реакцию с белком с образованием новой ковалентной связи при умеренных условиях реакции. В некоторых вариантах осуществления соединения, содержащие E, могут претерпевать самопроизвольную реакцию с белком с образованием новой ковалентной связи, где новые ковалентные связи образуются между соединением и атомом азота или серы боковой цепи аминокислотного остатка. Некоторыми неограничивающими примерами аминокислоты могут быть лизин или цистеин, например. В некоторых вариантах осуществления, умеренные условия реакции могут быть при температуре ниже приблизительно 50°C, 45°C, 40°C, 39°C, 38°C, 37°C, 36°C, 35°C, 34°C, 33°C, 30°C, 27°C, 25°C, 20°C или 5°C в водном растворе при концентрации белка и соединения ниже приблизительно 1M, например. В некоторых вариантах осуществления E представляет собой электрофильную группу, способную образовывать ковалентную связь с остатком цистеина белка. В некоторых вариантах осуществления соединения, содержащие E, способны образовывать ковалентную связь с остатком цистеина белка. Примеры E включают, но ими не ограничиваются, следующие группы:



Как используется в настоящем описании, "галоген" относится к фтору, хлору, брому и йоду, и термин "галоген" включает фтор, хлор, бром и йод.

Как используется в настоящем описании, "галогеналкил" относится к алкилу, имеющему значения, указанные выше, с определенным числом атомов углерода, замещенному 1 или несколькими атомами галогена, как правило, до максимально возможного количества атомов галогена. Примеры галогеналкила включают, но ими не ограничиваются, трифторметил, дифторметил, 2-фторэтил и пентафторэтил.

Как используется в настоящем описании, "гетероарил" относится к:

5-7-членным ароматическим моноциклическим кольцам, содержащим один или несколько, например, от 1 до 4, или в некоторых вариантах осуществления от 1 до 3, гетероатомов, выбранных из атомов N, O и S, причем остальными атомами цикла являются атомы углерода;

бициклическим гетероциклоалкильным кольцам, содержащим один или несколько, например, от 1 до 4, или в некоторых вариантах осуществления от 1 до 3, гетероатомов, выбранных из атомов N, O и S, причем остальными кольцевыми атомами являются атомы углерода, и где по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце; и

трициклическим гетероциклоалкильным кольцам, содержащим один или несколько, например, от 1 до 5, или в некоторых вариантах осуществления от 1 до 4, гетероатомов, выбранных из атомов N, O и S, причем остальными атомами кольца являются атомы углерода, и где по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце.

Например, гетероарил включает 5-7-членный гетероциклоалкил, ароматическое кольцо, конденсированное с 4-8-членным циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом. Для таких конденсированных бициклических гетероарильных кольцевых систем, в которых только одно из колец содержит один или несколько гетероатомов, точка присоединения может находиться в любом кольце. Когда общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, такие гетероатомы не соседствуют друг с другом. В некоторых вариантах осуществления общее число атомов S и O в

гетероарильной группе не превышает 2. В некоторых вариантах осуществления общее число атомов S и O в ароматическом гетероцикле не превышает 1. Примеры гетероарильных групп включают, но ими не ограничиваются, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиразолинил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, тиазолил, тиадиазолил, 5 тетразолил, тиенил, бензотиофенил, фуранил, пирролил, бензофуранил, бензоимидазолил, индолил, пиридазинил, триазолил, хинолинил, хиноксалинил, пиразолил и 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинил. Двухвалентные радикалы, образованные от одновалентных гетероарильных радикалов, чьи названия оканчиваются на "-ил", удалением одного атома водорода от атома со свободной валентностью, называют, добавляя "-иден" к названию соответствующего одновалентного радикала, например, пиридийная группа с двумя точками присоединения представляет собой пиридилиден. Гетероарил не охватывает или не перекрывает арил, циклоалкил или гетероциклоалкил, имеющие значения, указанные в настоящем описании.

Замещенный гетероарил также включает циклические системы, замещенные одним или несколькими оксидными заместителями ($-O^-$), такие как пиридинил-N-оксиды.

Как используется в настоящем описании, "гетероциклоалкил" относится к отдельному неароматическому кольцу, как правило, с 3-8 кольцевыми атомами, содержащему по меньшей мере 2 атома углерода в дополнение к 1-3 гетероатомам, выбранным, независимо, из атомов кислорода, серы и азота, а также комбинациям, содержащим по меньшей мере один из вышеуказанных гетероатомов. Кольцо может быть насыщенным или содержать одну или несколько углерод-углеродных двойных связей. Подходящие гетероциклоалкильные группы включают, но ими не ограничиваются, например, пирролидинил, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил, азетидинил, диазепанил, диазоканил, пирролидинил, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил, имидазолидинил, пиразолидинил, дигидрофуранил и тетрагидрофуранил. Замещенный гетероциклоалкил также включает циклические системы, замещенные одним или несколькими

заместителями оксо ($=O$) или оксидными заместителями ($-O^-$), такие как пиперидинил-N-оксид, морфолинил-N-оксид, 1-оксо-1-тиоморфолинил и 1,1-диоксо-1-тиоморфолинил.

"Гетероциклоалкил" также включает бициклические кольцевые системы, где одно неароматическое кольцо, как правило, с 3-7 кольцевыми атомами, содержит по меньшей мере 2 атома углерода, кроме 1-3 гетероатомов, выбранных, независимо, из атомов кислорода, серы и азота, а также комбинации, содержащие по меньшей мере один из вышеуказанных гетероатомов; и другое кольцо, как правило, с 3-7 кольцевыми атомами, содержит, необязательно, 1-3 гетероатома, независимо выбранные из атомов кислорода, серы и азота, и не является ароматическим.

Как используется в настоящем описании, "сульфанил" относится к группам: -S- (необязательно замещенный (C_1-C_6)алкил), -S- (необязательно замещенный циклоалкил), -S- (необязательно замещенный арил), -S- (необязательно замещенный гетероарил) и -S- (необязательно замещенный гетероциклоалкил). Так, сульфанил включает группу C_1-C_6 алкилсульфанил.

Как используется в настоящем описании, "сульфинил" относится к группам: -S(O)- (необязательно замещенный (C_1-C_6)алкил), -S- (необязательно замещенный циклоалкил), -S(O)- (необязательно замещенный арил), -S(O)- (необязательно замещенный гетероарил), -S(O)- (необязательно замещенный гетероциклоалкил) и -S(O)- (необязательно замещенный амино).

Как используется в настоящем описании, "сульфонил" относится к группам: -S(O_2)-

(необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил), -S(O₂)-(необязательно замещенный циклоалкил), -S(O₂)-(необязательно замещенный арил), -S(O₂)-(необязательно замещенный гетероарил), -S(O₂)-(необязательно замещенный гетероциклоалкил) и -S(O₂)-(необязательно замещенный amino).

Как используется в настоящем описании, "замещенный" означает, что один или несколько атомов водорода у обозначенного атома или группы заменены выбранным элементом из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома не нарушается. Когда заместителем является оксо (т.е. =O), тогда 2 атома водорода заменяются одним атомом. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к устойчивым соединениям или применимым промежуточным синтетическим производным. Устойчивое соединение или устойчивая структура предполагает соединение, которое является достаточно устойчивым для того, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси и последующее введение в композицию в качестве средства, имеющего, по меньшей мере, практическую ценность. Если не указано иное, заместители называют в основной структуре. Например, следует иметь в виду, что когда желателен (циклоалкил)алкил как возможный заместитель, местом присоединения такого заместителя к основной структуре является алкильная часть.

Как используется в настоящем описании, термины "замещенные" алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил, если не дано иное определение, относятся, соответственно, к алкилу, циклоалкилу, арилу, гетероциклоалкилу и гетероарилу, в которых один или несколько (например, не более 5, например, не более 3) атомов водорода заменены заместителем, выбранным независимо из R^a, OR^b, optionally замещенного amino (в том числе -NR^cCOR^b, NR^cCO₂R^a, NR^cCONR^bR^c, -NR^bC(NR^c)NR^bR^c, -NR^bC(NCN)NR^bR^c и NR^cSO₂R^a), галогена, циано, нитро, оксо (в качестве заместителя для циклоалкила или гетероциклоалкила), optionally замещенного ацила (например, COR^b), optionally замещенного алкоксикарбонила (например, CO₂R^b), аминокарбонила (например, CONR^bR^c), OCOR^b, OCO₂R^a, OCONR^bR^c, -OP(O)(OR^b)OR^c, сульфанила (например, SR^b), сульфинила (например, SOR^a) или сульфонила (например, SO₂R^a и SO₂NR^bR^c),

где R^a представляет собой optionally замещенный C₁C₆ алкил, optionally замещенный циклоалкил, optionally замещенный гетероциклоалкил, optionally замещенный алкенил, optionally замещенный алкинил, optionally замещенный арил или optionally замещенный гетероарил; R^b представляет собой водород, optionally замещенный C₁C₆ алкил, optionally замещенный циклоалкил, optionally замещенный гетероциклоалкил, optionally замещенный арил или optionally замещенный гетероарил; и

R^c представляет собой водород или optionally замещенный C₁C₄ алкил; или

R^b и R^c, и атом азота, к которому они присоединены, образуют optionally замещенную гетероциклоалкильную группу; и

где каждая optionally замещенная группа является незамещенной или независимо замещена одним или несколькими, например, одним, двумя или тремя, заместителями,

выбранными независимо из C_1C_4 алкила, арила, гетероарила, арил- C_1C_4 алкил-, гетероарил- C_1C_4 алкил-, C_1C_4 галогеналкила, OC_1C_4 алкила, OC_1C_4 алкилфенила, $-C_1C_4$ алкилОН, $-OC_1C_4$ галогеналкила, галогена, $-OH$, $-NH_2$, C_1C_4 алкил- NH_2 , $-N(C_1C_4$ алкил) (C_1C_4 алкил), $-NH(C_1C_4$ алкил), $-N(C_1C_4$ алкил)(C_1C_4 алкилфенил), $-NH(C_1C_4$ алкилфенил), циано, нитро, оксо (как заместителя для циклоалкила или гетероциклоалкила), CO_2H , $C(O)OC_1C_4$ алкила, $-CON(C_1C_4$ алкил)(C_1C_4 алкил), $-CONH(C_1C_4$ алкил), $-CONH_2$, $-NHC(O)(C_1C_4$ алкил), $-NHC(O)(фенил)$, $-N(C_1C_4$ алкил) $C(O)(C_1C_4$ алкил), $-N(C_1C_4$ алкил) $C(O)(фенил)$, $-C(O)C_1C_4$ алкила, $-C(O)C_1C_4$ алкилфенила, $-C(O)C_1C_4$ галогеналкила, $-OC(O)C_1C_4$ алкила, $-SO_2(C_1C_4$ алкил), $-SO_2(фенил)$, $-SO_2(C_1C_4$ галогеналкил), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1C_4$ алкил), $-SO_2NH(фенил)$, $-NHSO_2(C_1C_4$ алкил), $-NHSO_2(фенил)$ или $-NHSO_2(C_1C_4$ галогеналкил).

Как используется в настоящем описании, "замещенный ацил" относится к группам (замещенный алкил)- $C(O)-$, (замещенный циклоалкил)- $C(O)-$, (замещенный арил)- $C(O)-$, (замещенный гетероарил)- $C(O)-$ и (замещенный гетероциклоалкил)- $C(O)-$, где группа присоединяется к основной структуре через карбонильную функциональную группу, и где замещенный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил и гетероциклоалкил относятся, соответственно, к алкилу, циклоалкилу, арилу, гетероарилу и гетероциклоалкилу, в которых один или несколько (например, не более 5, например, не более 3) атомов водорода заменены заместителем, выбранным, независимо, из R^a , OR^b , необязательно замещенного амина (в том числе $-NR^cCOR^b$, $NR^cCO_2R^a$, $NR^cCONR^bR^c$, $-NR^bC(NR^c)NR^bR^c$, $-NR^bC(NCN)NR^bR^c$ и $NR^cSO_2R^a$), галогена, циано, нитро, оксо (в качестве заместителя для циклоалкила или гетероциклоалкила), необязательно замещенного ацила (например, COR^b), необязательно замещенный алкоксикарбонила (например, CO_2R^b), аминокарбонила (например, $CONR^bR^c$), $OCOR^b$, OCO_2R^a , $OCOR^bR^c$, $-OP(O)(OR^b)OR^c$, сульфанила (например, SR^b), сульфинила (например, SOR^a) или сульфонилла (например, SO_2R^a и $SO_2NR^bR^c$),

где R^a представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

R^b представляет собой H, необязательно замещенный C_1C_6 алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил; и

R^c представляет собой водород или необязательно замещенный C_1C_4 алкил; или

R^b и R^c , и азот, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу; и

где каждая необязательно замещенная группа является незамещенной или независимо замещена одним или несколькими, например, одним, двумя или тремя, заместителями, выбранными независимо из C_1C_4 алкила, арила, гетероарила, арил- C_1C_4 алкил-, гетероарил- C_1C_4 алкил-, C_1C_4 галогеналкила, OC_1C_4 алкила, OC_1C_4 алкилфенила, $-C_1C_4$ алкилОН, $-OC_1C_4$ галогеналкила, галогена, $-OH$, $-NH_2$, C_1C_4 алкил- NH_2 , $-N(C_1C_4$ алкил)

(C₁C₄ алкил), -NH(C₁C₄ алкил), -N(C₁C₄ алкил)(C₁C₄ алкилфенил), -NH(C₁C₄ алкилфенил),
 циано, нитро, оксо (как заместителя для циклоалкила или гетероциклоалкила), CO₂H,
 C(O)OC₁C₄ алкила, -CON(C₁C₄ алкил)(C₁C₄ алкил), -CONH(C₁C₄ алкил), -CONH₂, -NHC
 5 (O)(C₁C₄ алкил), -NHC(O)(фенил), -N(C₁C₄ алкил)C(O)(C₁C₄ алкил), -N(C₁C₄ алкил)C
 (O)(фенил), -C(O)C₁C₄ алкила, -C(O)C₁C₄ алкилфенила, -C(O)C₁C₄ галогеналкила, -OC
 (O)C₁C₄ алкила, -SO₂(C₁C₄ алкил), -SO₂(фенил), -SO₂(C₁C₄ галогеналкил), -SO₂NH₂,
 -SO₂NH(C₁C₄ алкил), -SO₂NH(фенил), -NHSO₂(C₁C₄ алкил), -NHSO₂(фенил) или
 10 -NHSO₂(C₁C₄ галогеналкил).

Как используется в настоящем описании, "замещенный алкокси" относится к
 алкоксигруппе, в которой алкильная составляющая является замещенной (т.е. -O-
 (замещенный алкил)), где термин "замещенный алкил" относится к алкилу, в котором
 один или несколько (например, до 5, например, до 3) атомов водорода заменены
 15 заместителем, выбранным независимо из R^a, OR^b, необязательно замещенного amino
 (в том числе -NR^cCOR^b, NR^cCO₂R^a, NR^cCONR^bR^c, -NR^bC(NR^c)NR^bR^c, -NR^bC(NCN)NR^bR^c
 и NR^cSO₂R^a), галогена, циано, нитро, оксо (в качестве заместителя для циклоалкила
 или гетероциклоалкила), необязательно замещенного ацила (например, COR^b),
 20 необязательно замещенного алкоксикарбонила (например, CO₂R^b), аминокарбонила
 (например, CONR^bR^c), OCOR^b, OCO₂R^a, OCONR^bR^c, -OP(O)(OR^b)OR^c, сульфанила
 (например, SR^b), сульфинила (например, SOR^a) и сульфонила (например, SO₂R^a и
 25 SO₂NR^bR^c),

где R^a представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно
 замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный
 арил или необязательно замещенный гетероарил;

30 R^b представляет собой H, необязательно замещенный C₁C₆ алкил, необязательно
 замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно
 замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил; и

R^c представляет собой водород или необязательно замещенный C₁C₄ алкил; или

35 R^b и R^c, и атом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно
 замещенную гетероциклоалкильную группу; и

где каждая необязательно замещенная группа является незамещенной или независимо
 замещена одним или несколькими, например, одним, двумя или тремя, заместителями,
 40 выбранными независимо из C₁C₄ алкила, арила, гетероарила, арил-C₁C₄ алкил-,
 гетероарил-C₁C₄ алкил-, C₁C₄ галогеналкила, OC₁C₄ алкила, OC₁C₄ алкилфенила, -C₁C₄
 алкилОН, -OC₁C₄ галогеналкила, галогена, -ОН, -NH₂, C₁C₄ алкил-NH₂, -N(C₁C₄ алкил)
 (C₁C₄ алкил), -NH(C₁C₄ алкил), -N(C₁C₄ алкил)(C₁C₄ алкилфенил), -NH(C₁C₄ алкилфенил),
 45 циано, нитро, оксо (как заместителя для циклоалкила или гетероциклоалкила), CO₂H,
 C(O)OC₁C₄ алкила, -CON(C₁C₄ алкил)(C₁C₄ алкил), -CONH(C₁C₄ алкил), -CONH₂, -NHC
 (O)(C₁C₄ алкил), -NHC(O)(фенил), -N(C₁C₄ алкил)C(O)(C₁C₄ алкил), -N(C₁C₄ алкил)C
 (O)(фенил), -C(O)C₁C₄ алкила, -C(O)C₁C₄ алкилфенила, -C(O)C₁C₄ галогеналкила, -OC

(O)C₁C₄ алкила, -SO₂(C₁C₄ алкил), -SO₂(фенил), -SO₂(C₁C₄ галогеналкил), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁C₄ алкил), -SO₂NH(фенил), -NHSO₂(C₁C₄ алкил), -NHSO₂(фенил) или -NHSO₂(C₁C₄ галогеналкил).

5 В некоторых вариантах осуществления замещенная алкоксигруппа представляет собой "полиалкокси" или -O-(необязательно замещенный алкилен)-(необязательно замещенный алкокси) и включает группы, такие как -OCH₂CH₂OCH₃, и остатки простых эфиров гликоля, таких как полиэтиленгликоль, и -O(CH₂CH₂O)_xCH₃, где x равен целому числу 2-20, например, 2-10, и например, 2-5. Другая замещенная алкоксигруппа
10 представляет собой гидроксиалкокси или -OCH₂(CH₂)_yOH, где y равен целому числу 1-10, например, 1-4.

Как используется в настоящем описании, "замещенный алкоксикарбонил" относится к группе (замещенный алкил)-O-C(O)-, где группа присоединяется к основной структуре через карбонильную функциональную группу, и где замещенный относится к алкилу,
15 в котором один или несколько (например, не более 5, например, не более 3) атомов водорода заменены заместителем, выбранным независимо из R^a, OR^b, необязательно замещенного амина (в том числе -NR^cCOR^b, NR^cCO₂R^a, NR^cCONR^bR^c, -NR^bC(NR^c)NR^bR^c,
20 -NR^bC(NCN)NR^bR^c и NR^cSO₂R^a), галогена, циано, нитро, оксо (в качестве заместителя для циклоалкила или гетероциклоалкила), необязательно замещенного ацила (например, COR^b), необязательно замещенного алкоксикарбонила (например, CO₂R^b),
аминокарбонила (например, CONR^bR^c), OCOR^b, OCO₂R^a, OCONR^bR^c, -OP(O)(OR^b)OR^c,
25 сульфанила (например, SR^b), сульфинила (например, SOR^a) и сульфонилла (например, SO₂R^a и SO₂NR^bR^c),

где R^a представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный
30 арил или необязательно замещенный гетероарил;

R^b представляет собой H, необязательно замещенный C₁C₆ алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил; и

35 R^c представляет собой водород или необязательно замещенный C₁C₄ алкил; или

R^b и R^c, и атом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу; и

40 где каждая необязательно замещенная группа является незамещенной или независимо замещена одним или несколькими, например, одним, двумя или тремя, заместителями, выбранными независимо из C₁C₄ алкила, арила, гетероарила, арил-C₁C₄ алкил-, гетероарил-C₁C₄ алкил-, C₁C₄ галогеналкила, OC₁C₄ алкила, OC₁C₄ алкилфенила, -C₁C₄ алкилОН, -OC₁C₄ галогеналкила, галогена, -ОН, -NH₂, C₁C₄ алкил-NH₂, -N(C₁C₄ алкил) (C₁C₄ алкил), -NH(C₁C₄ алкил), -N(C₁C₄ алкил)(C₁C₄ алкилфенил), -NH(C₁C₄ алкилфенил),
45 циано, нитро, оксо (как заместителя для циклоалкила или гетероциклоалкила), CO₂H, C(O)OC₁C₄ алкила, -CON(C₁C₄ алкил)(C₁C₄ алкил), -CONH(C₁C₄ алкил), -CONH₂, -NHC(O)(C₁C₄ алкил), -NHC(O)(фенил), -N(C₁C₄ алкил)C(O)(C₁C₄ алкил), -N(C₁C₄ алкил)C

(O)(фенил), $-C(O)C_1C_4$ алкила, $-C(O)C_1C_4$ алкилфенила, $-C(O)C_1C_4$ галогеналкила, $-OC(O)C_1C_4$ алкила, $-SO_2(C_1C_4$ алкил), $-SO_2$ (фенил), $-SO_2(C_1C_4$ галогеналкил), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1C_4$ алкил), $-SO_2NH$ (фенил), $-NHSO_2(C_1C_4$ алкил), $-NHSO_2$ (фенил) или $-NHSO_2(C_1C_4$ галогеналкил).

Как используется в настоящем описании, "замещенный amino" относится к группе $-NHR^d$ или $-NR^dR^e$, где R^d представляет собой гидроксил, формил, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный ацил, необязательно замещенный карбамимидоил, аминокарбонил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный алкоксикарбонил, сульфинил и сульфонил, и где R^e выбран из необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила или необязательно замещенного гетероциклоалкила, и где замещенный алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил, соответственно, относятся к алкилу, циклоалкилу, арилу, гетероциклоалкилу и гетероарилу, где один или несколько (например, не более 5, например, не более 3) атомов водорода замещены заместителем, независимо, R^a , OR^b , необязательно замещенный amino (в том числе $-NR^cCOR^b$, $NR^cCO_2R^a$, $NR^cCONR^bR^c$, $-NR^bC(NR^c)NR^bR^c$, $-NR^bC(NCN)NR^bR^c$ и $NR^cSO_2R^a$), галоген, циано, нитро, оксо (в качестве заместителя для циклоалкила или гетероциклоалкила), необязательно замещенный ацил (например, COR^b), необязательно замещенный алкоксикарбонил (например, CO_2R^b), аминокарбонил (например, $CONR^bR^c$), $OCOR^b$, OCO_2R^a , $OCOR^bR^c$, $-OP(O)(OR^b)OR^c$, сульфанил (например, SR^b), сульфинил (например, SOR^a) или сульфонил (например, SO_2R^a и $SO_2NR^bR^c$),

где R^a представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

R^b представляет собой H, необязательно замещенный C_1C_6 алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил; и

R^c представляет собой водород или необязательно замещенный C_1C_4 алкил; или R^b и R^c , и атом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу; и где каждая необязательно замещенная группа является незамещенной или независимо замещена одним или несколькими, например, одним, двумя или тремя, заместителями, выбранными независимо из C_1C_4 алкила, арила, гетероарила, арил- C_1C_4 алкил-, гетероарил- C_1C_4 алкил-, C_1C_4 галогеналкила, OC_1C_4 алкила, OC_1C_4 алкилфенила, $-C_1C_4$ алкилОН, $-OC_1C_4$ галогеналкила, галогена, $-OH$, $-NH_2$, C_1C_4 алкил- NH_2 , $-N(C_1C_4$ алкил)(C_1C_4 алкил), $-NH(C_1C_4$ алкил), $-N(C_1C_4$ алкил)(C_1C_4 алкилфенил), $-NH(C_1C_4$ алкилфенил), циано, нитро, оксо (как заместителя для циклоалкила или гетероциклоалкила), CO_2H , $C(O)OC_1C_4$ алкила, $-CON(C_1C_4$ алкил)(C_1C_4

алкил), $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{C}_4 \text{ алкил})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{C}_4 \text{ алкил})$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{фенил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{C}_4 \text{ алкил})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{C}_4 \text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{C}_4 \text{ алкил})\text{C}(\text{O})(\text{фенил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{C}_4 \text{ алкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{C}_4 \text{ алкилфенила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{C}_4 \text{ галогеналкила}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{C}_4 \text{ алкила}$, $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{C}_4 \text{ алкил})$, $-\text{SO}_2$ (фенил), $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{C}_4 \text{ галогеналкил})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{C}_4 \text{ алкил})$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{фенил})$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{C}_4 \text{ алкил})$, $-\text{NHSO}_2(\text{фенил})$ или $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{C}_4 \text{ галогеналкил})$; и

в котором необязательно замещенный ацил, необязательно замещенный алкоксикарбонил, сульфинил и сульфонил являются такими, как определено в настоящем описании.

Термин "замещенный amino" также относится к N-оксидам групп $-\text{NHR}^d$ и NR^dR^d , описанных выше. N-оксиды можно получить обработкой соответствующих аминогрупп, например, пероксидом водорода или м-хлорпероксибензойной кислотой. Специалисту в данной области хорошо известны условия взаимодействия для осуществления N-оксидирования.

Соединения, описанные в настоящем описании включают, но ими не ограничиваются, оптические изомеры, рацематы и их смеси. В некоторых случаях отдельные энантиомеры или диастереомеры, т.е. оптически активные формы, можно получить асимметричным синтезом или расщеплением рацематов. Расщепление рацематов можно осуществить, например, обычными способами, такими как кристаллизация в присутствии расщепляющего агента или хроматография с использованием, например, колонки для хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Кроме того, соединения включают Z- и E-формы (или *цис*- и *транс*-формы) соединений с углерод-углеродными двойными связями. Когда соединения, описанные в настоящем документе, существуют в различных таутомерных формах, термин "соединение" охватывает все таутомерные формы соединения.

Соединения формулы I также включают кристаллические и аморфные формы этих соединений, в том числе, например, полиморфы, псевдополиморфы, сольваты (в том числе гидраты), несольватированные полиморфы (в том числе ангидриты), конформационные полиморфы и аморфные формы соединений, а также их смеси. "Кристаллическая форма", "полиморф" и "новая форма" могут быть использованы взаимозаменяемо в настоящем документе, и включает все кристаллические и аморфные формы соединения, в том числе, например, полиморфы, псевдополиморфы, сольваты (включая гидраты), несольватированные полиморфы (включая ангидриты), конформационные полиморфы и аморфные формы, а также их смеси, если только не упоминается конкретная кристаллическая или аморфная форма. Аналогичным образом, "фармацевтически приемлемые формы" соединений формулы I также включают кристаллические и аморфные формы этих соединений, в том числе, например, полиморфы, псевдополиморфы, сольваты (в том числе гидраты), несольватированные полиморфы (в том числе ангидриты), конформационные полиморфы и аморфные формы фармацевтически приемлемых солей, а также их смеси.

"Сольват" относится к химическому соединению, образованному взаимодействием растворителя и соединения. Термин "соединение" охватывает сольваты соединений. Подходящие сольваты представляют собой фармацевтически приемлемые сольваты, такие как гидраты, в том числе, моногидраты и полугидраты.

Соединения формулы I также включают другие фармацевтически приемлемые формы перечисленных соединений, включая хелаты, нековалентные комплексы, пролекарства и их смеси.

"Хелат" представляет собой химическое соединение, образованное координацией

соединения с ионом металла по двум (или большему числу) точкам. Термин "соединение" охватывает хелаты соединений. Аналогичным образом, термин "фармацевтически приемлемые соли" включает хелаты фармацевтически приемлемых солей.

"Нековалентный комплекс" образуется взаимодействием соединения и другой молекулы, когда ковалентная связь между соединением и молекулой не образуется. Например, комплексообразование может происходить через взаимодействия по Ван-дер-Ваальсу, с образованием водородных связей и через электростатические взаимодействия (также называемые образованием ионных связей). Такие нековалентные комплексы включены в термин "соединение". Аналогичным образом, фармацевтически приемлемые соли включают "нековалентные комплексы" фармацевтически приемлемых солей.

Термин "водородная связь" относится к форме связи между электроотрицательным атомом (также известным как акцептор водородной связи) и атомом водорода, соединенным со вторым, относительно электроотрицательным атомом (также известным как донор водородной связи). Соответствующий донор водородной связи и акцепторы хорошо известны в медицинской химии.

"Акцептор водородной связи" относится к группе, содержащей кислород или азот, такой что кислород или азот имеют sp^2 -гибридизацию, кислород эфирной группы, или кислород сульфоксидной группы, или N-оксид.

Термин "донор водородной связи" относится к кислороду, азоту или гетероароматическому атому углерода, который несет атом водорода, группу, содержащую атом азота в гетероцикле, или гетероарильную группу, содержащую атом азота в гетероцикле.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть использованы в различных изотопно-обогащенных формах, например, с обогащением по содержанию 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C и/или ^{14}C . В одном конкретном варианте осуществления соединения дейтерировали по меньшей мере, в одном положении. Такие дейтерированные формы могут быть получены в соответствии с методом, описанным в патенте США 5846514 и 6334997. Как описано в патенте США 5846514 и 6334997, дейтерирование может улучшить эффективность и увеличить продолжительность действия лекарственных средств.

Дейтерий замещенные соединения могут быть синтезированы с использованием различных способов, таких как описаны в: Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; and Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64 (1-2), 9-32.

"Фармацевтически приемлемые соли" включают, но не ограничиваются перечисленным, соли с неорганическими кислотами, такие как гидрохлораты, карбонаты, фосфаты, гидрофосфаты, дифосфаты, гидроброматы, сульфаты, сульфиды, нитраты и подобные соли; а также соли с органическими кислотами, такие как малаты, малонаты, малеаты, фумараты, тартраты, сукцинаты, цитраты, ацетаты, лактаты, метансульфонаты, Трис (гидроксиметил-аминометан), п-толуолсульфонат, пропионат, 2-гидроксиэтилсульфонат, бензоат, салицилат, стеарат, оксалат, памоат и алканоат, такие как ацетат $HOOC-(CH_2)_n-COOH$, где n равен 0-4, и подобные соли. Другие соли включают сульфат, метансульфонат, бромид, трифторацетат, пикрат, сорбат, бензилат, салицилат,

нитрат, фталат или морфолин. Фармацевтически приемлемые катионы включают, но ими не ограничиваются, натрием, калием, кальцием, алюминием, литием и аммонием.

Кроме того, если соединения, описанные в настоящем описании, получают в виде кислотно-аддитивной соли, свободное основание можно получить, подщелачивая раствор кислой соли. И наоборот, если продукт находится в форме свободного основания, аддитивную соль, в частности, фармацевтически приемлемую аддитивную соль, можно получить путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработкой раствора кислотой согласно обычным методикам получения кислотно-аддитивных солей из основных соединений.

Специалистам в данной области будет понятно, различные синтетические методики, которые можно использовать для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых аддитивных солей.

"Пролекарства", описанные в настоящем документе, включают любое соединение, которое становится соединением формулы I при введении субъекту, например, после метаболической переработки пролекарства. Аналогичным образом, "фармацевтически приемлемые соли" включают "пролекарства" фармацевтически приемлемых солей. Примеры пролекарств включают производные функциональных групп, таких как группа карбоновой кислоты, в соединениях формулы I. Примеры пролекарств группы карбоновой кислоты включают, но не ограничиваются ими, сложные эфиры карбоновой кислоты, такие как алкиловые эфиры, гидроксипролекарства, сложные арилалкиловые эфиры и арилоксиалкиловые эфиры. Другие примеры пролекарств включают низшие алкиловые сложные эфиры, такие как этиловый эфир, ацилоксиалкильные эфиры, такие как пивалоилоксиметил (POM), гликозиды, и производные аскорбиновой кислоты.

Другие примеры пролекарств включают амиды карбоновых кислот. Типичные амидные пролекарства включают метаболически лабильные амиды, которые образуются, например, с амином и карбоновой кислотой. Типичные амины включают NH_2 , первичные или вторичные амины, такие как NHR^X , и NR^XR^Y , где R^X представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_{18})$ -алкил, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -циклоалкил, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -циклоалкил- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил-, $(\text{C}_6\text{-C}_{14})$ -арил, которые являются незамещенными или замещенными остатком $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -алкила, $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -алкоксила, фтора или хлора; гетероарил-, $(\text{C}_6\text{-C}_{14})$ -арил- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил-, где арил является незамещенным или замещенным остатком $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -алкила, $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -алкоксила, фтора или хлора; или гетероарил- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкила- и в каждом R^Y имеются значения, указанные для R^X за исключением водорода или где R^X и R^Y вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, которое необязательно включает один или два дополнительных гетероатома, выбранный из азота, кислорода и серы. Обсуждение пролекарств приводится в T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, in Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, and in Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Как используется в настоящем описании термины "группа", "радикал" или "фрагмент" являются синонимами и предназначены для обозначения функциональных групп или фрагментов молекул, прикрепленных к связи или другим фрагментам молекул.

Как используется в настоящем описании, термин "уходящая группа" имеет значение, которое обычно связано с ним в химии органического синтеза, то есть означает атом

или группу, замещаемые в условиях реакции нуклеофильного замещения. Примеры уходящих групп включают, но ими не ограничиваются, диметилгидроксиламино (например, амид Вайнреба), галоген, алкан- или арилсульфонилокси, такие как метансульфонилокси, этансульфонилокси, тиометил, бензолсульфонилокси, тозилокси и тиенилокси, дигалофосфиноилокси, необязательно замещенный бензилокси, изопропилокси, ацилокси, и тому подобное.

Как используется в настоящем описании, термин "защитная группа" или "защищающая группа" относится к группе, которая избирательно блокирует один реакционноспособный участок в многофункциональном соединении так, чтобы химическая реакция могла бы протекать избирательно на другом незащищенном реакционноспособном участке, в значении, которое обычно ассоциируется с такой группой в синтетической химии. Некоторые способы по настоящему изобретению полагаются на защитные группы, чтобы блокировать некоторые реакционноспособные участки, присутствующие в реагентах. Примеры защитных групп можно найти в Wuts et al., *Green's Protective Groups in Organic Synthesis*, (J. Wiley, 4th ed. 2006).

Как используется в настоящем описании, термин "удаление защитной группы" или "деблокирование" обозначают процесс, в ходе проведения которого по завершении селективной реакции удаляют защитную группу. Некоторые защитные группы могут быть предпочтительнее других благодаря удобству или относительной простоте их удаления. Без ограничения, деблокирующие реагенты для защищенных амина или анилина групп включают сильную кислоту, такую как трифторуксусная кислота (ТФК), концентрированная HCl, H₂SO₄ или HBr и тому подобное.

Как используется в настоящем описании, "модуляция" относится к изменению активности как прямой или косвенной реакции на присутствие химического соединения по настоящему изобретению, относительно активности в отсутствие химического соединения. Изменение может представлять собой возрастание активности или падение активности и может происходить из-за прямого взаимодействия соединения с мишенью или из-за взаимодействия соединения с одним или несколькими другими факторами, которые, в свою очередь, воздействуют на активность мишени. Например, присутствие химического соединения может, например, усиливать или снижать мишеневую активность путем прямого связывания с мишенью, побуждая (прямо или косвенно) другой фактор усиливать или снижать мишеневую активность или (прямо или косвенно) увеличивая или уменьшая количество мишени, присутствующей в клетке или организме.

Как используется в настоящем описании, "активное вещество" используют для того, чтобы показать химическое соединение, обладающее биологической активностью. В некоторых вариантах осуществления "активное вещество" представляет собой соединение, имеющее фармацевтическую применимость. Например, активное вещество может представлять собой противораковое терапевтическое средство.

Как используется в настоящем описании, "существенный" относится к любому поддающемуся определению изменению, которое статистически значимо по стандартному параметрическому критерию статистической значимости, такому как Т-критерий Стьюдента, где $p < 0,05$.

Как используется в настоящем описании, термин "фармацевтически приемлемый" компонент представляет собой компонент, который является подходящим для применения у человека и/или животных, без чрезмерных неблагоприятных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение и аллергические реакции), соразмерных с приемлемым соотношением благоприятного действия и риска.

Как используется в настоящем описании, "терапевтически эффективное количество"

химического соединения по настоящему изобретению относится к эффективному количеству, которое при введении человеку или пациенту, который не является человеком, обеспечивает терапевтический эффект, такой как улучшение симптомов, замедление прогрессирования заболевания или профилактика заболевания.

5 Термин "лечение" включает введение по меньшей мере одного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, млекопитающему, в частности, человеку, нуждающемуся в таком введении, и включает (I) прекращение развития клинических симптомов заболевания, такого как рак, (II) возникновение регрессии клинических симптомов заболевания, такого как рак, и/или (III) профилактическое лечение для
10 предупреждения возникновения заболевания, такого как рак.

Как используется в настоящем описании, "рак" относится ко всем типам рака или новообразований или злокачественных опухолей, обнаруженных у млекопитающих, включая карциномы и саркомы. Примерами рака являются рак мозга, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак головы и шеи, рак почки, рак легкого,
15 немелкоклеточный рак легкого, меланома, мезотелиома, рак яичника, саркома, рак желудка, рак матки и медуллобластома.

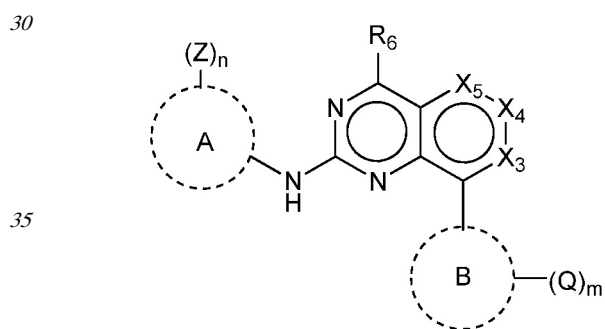
Как используется в настоящем описании, "субъект" относится к млекопитающему, который был или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Способы, описанные в настоящем документе, могут быть подходящими для применения как в
20 терапии человека, так и в ветеринарии. В некоторых вариантах осуществления, субъектом является человек.

Термин "млекопитающее" предназначен иметь свое стандартное значение, и включает людей, собак, кошек, овец и коров, например.

Как используется в настоящем описании, термин EGFR используется для обозначения рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), рецептора тирозинкиназы семейства ErbB. Термины "EGFR", "Her1", "ErbB1" и тому подобное используются взаимозаменяемо для обозначения гена или белкового продукта гена.

A. Соединения

В одном аспекте настоящее изобретение представляет собой соединение формулы I



Формула I

40 или его фармацевтически приемлемую соль, где

X₃ представляет собой C-R₁₂ или N;

X₄ представляет собой C-R₁₃ или N;

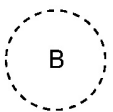
X₅ представляет собой C-R₁₄ или N;

45 n равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

m равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;



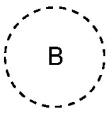
представляет собой арил и гетероарил;



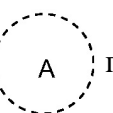
представляет собой арил, гетероарил или гетероциклоалкил;

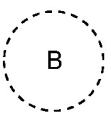
R_6 , R_{12} , R_{13} , R_{14} , и каждый Z независимо представляет собой водород, циано, галоген, гидроксид, азида, нитро, карбокси, оксо, сульфинил, сульфанил, сульфонил, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный циклоалкилокси, необязательно замещенный арилокси, необязательно замещенный гетероарилокси, необязательно замещенный гетероциклоалкилокси, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный аминоксигруппа, необязательно замещенный ацил, необязательно замещенный алкоксикарбонил, необязательно замещенный аминоксигруппа, необязательно замещенный карбамимидоил;

каждый Q независимо представляет собой водород, циано, галоген, гидроксид, азида, нитро, карбокси, оксо, сульфинил, сульфанил, сульфонил, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный циклоалкилокси, необязательно замещенный арилокси, необязательно замещенный гетероарилокси, необязательно замещенный гетероциклоалкилокси, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный аминоксигруппа, необязательно замещенный ацил, необязательно замещенный алкоксикарбонил, необязательно замещенный аминоксигруппа, необязательно замещенный карбамимидоил или E ; где E представляет собой электрофильную группу, способную образовывать ковалентную связь с нуклеофилом.

В некоторых вариантах осуществления  и  каждый независимо

представляет собой 5-членный арил, 6-членный арил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления  представляет собой 5-членный арил,

6-членный арил, 5-членный гетероарил, или 6-членный гетероарил; и  независимо

5-членный арил, 6-членный арил, 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 5-членный гетероциклоалкил или 6-членный гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления,  выбран из группы, состоящей из:

пирролила, фуранила, тиенила, имидазолила, пиазолила, оксазолила, изоксазолила,

тиазолила, изотиазолила, 1,2,3-триазолила, 1,2,4-триазолила, фуразанила, 1,2,3-оксадиазолила, 1,2,4-оксадиазола, 1,2,5-оксадиазола, 1,3,4-оксадиазола, тиадиазолила, дитиазолила, тетразолила, пиридинила, пиранила, тиопиранила, диазинила, пиразинила, пиримидинила, пиридазинила, оксазинила, тиазинила, диоксинила, дитиинила, 1,2,3-

триазинила, 1,2,4-триазинила, 1,3,5-триазинила, тетразинила и фенила; и **В** выбран

из группы, состоящей из: пиперазинила, морфолинила, пиперидинила, тиоморфолинила, пирролидинила, тетрагидрофуранила, диазепанила, азетидинила, оксетанила, оксиранила, азиридинила, пирролила, фуранила, тиенила, имидазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, 1,2,3-триазолила, 1,2,4-триазолила, фуразанила, 1,2,3-оксадиазолила, 1,2,4-оксадиазола, 1,2,5-оксадиазола, 1,3,4-оксадиазола, тиадиазолила, дитиазолила, тетразолила, пиридинила, пиранила, тиопиранила, диазинила, пиразинила, пиримидинила, пиридазинила, оксазинила, тиазинила, диоксинила, дитиинила, 1,2,3-триазинила, 1,2,4-триазинила, 1,3,5-триазинила, тетразинила и фенила.

В некоторых вариантах осуществления, **А** выбран из группы, состоящей из: фенила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила, тиазолила, оксазолила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила и тиенила.

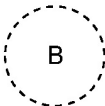
В некоторых вариантах осуществления, **В** выбран из группы, состоящей из: фенила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила, тиазолила, оксазолила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила и тиенила. В некоторых вариантах осуществления, m равен 1, 2 или 3; и по меньшей мере один Q представляет собой E .

В некоторых вариантах осуществления, **В** выбран из группы, состоящей из: пиперазинила, морфолинила, пиперидинила, тиоморфолинила, пирролидинила, тетрагидрофуранила, диазепанила, азетидинила, оксетанила, оксиранила, азиридинила.

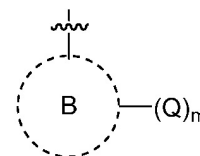
В некоторых вариантах осуществления, **В** выбран из группы, состоящей из: пиперазинила, морфолинила, пиперидинила, пирролидинила и тетрагидрофуранила, и

диазепанила. В некоторых вариантах осуществления, **В** выбран из группы, состоящей из: пиперазинила, морфолинила, пиперидинила и пирролидинила. В

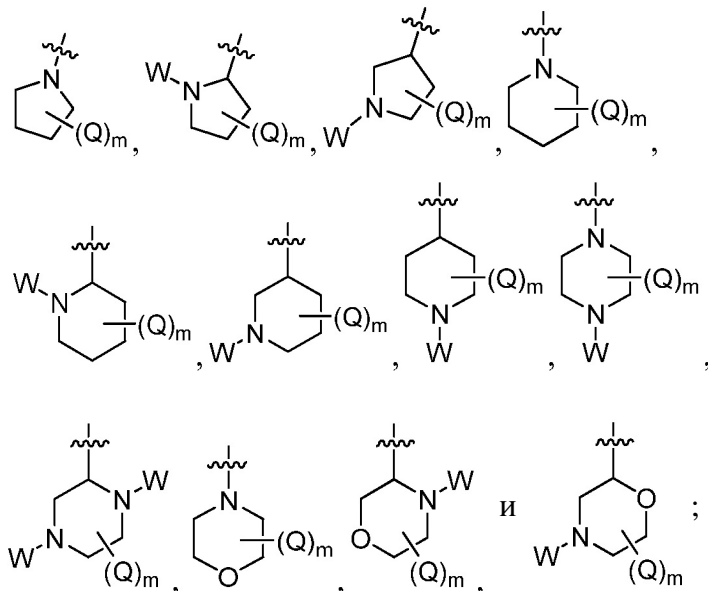
некоторых вариантах осуществления, **В**, присоединен к ядру через углерод-

углеродную связь. В некоторых вариантах осуществления, , присоединен к

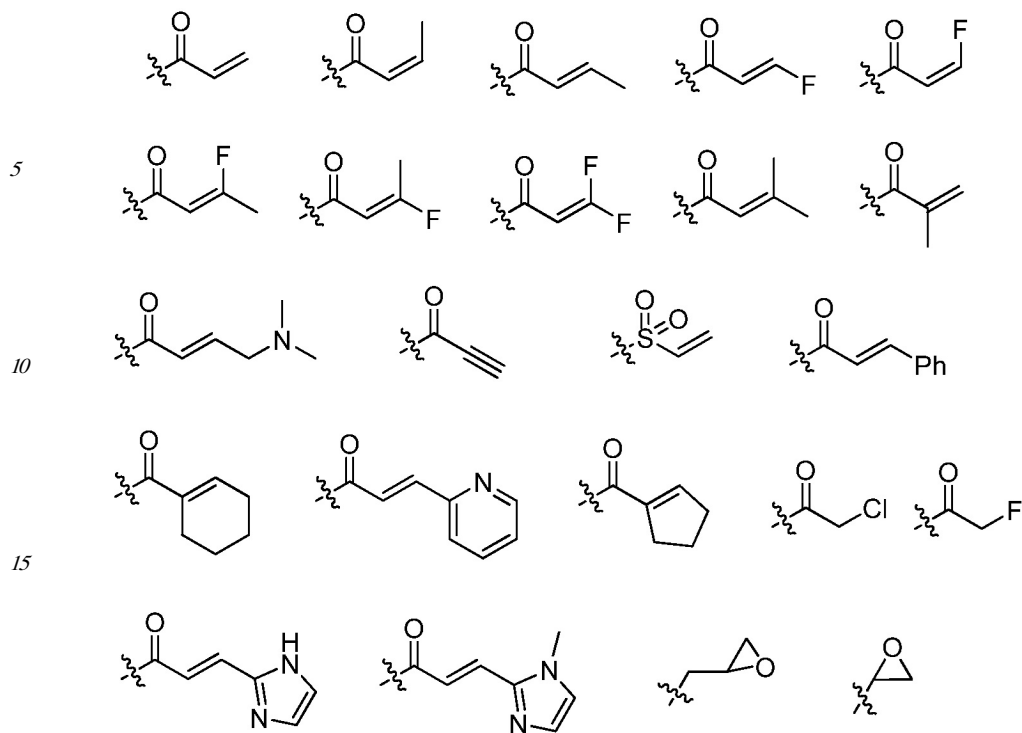
ядру через связь углерод-азот. В некоторых вариантах осуществления,



выбран из группы, состоящей из:

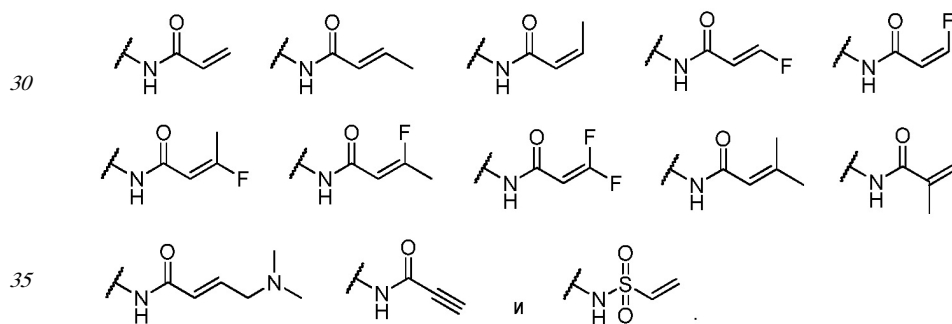


где каждый W независимо выбран из группы, состоящей из водорода, циано, галогена, гидроксид, азида, нитро, карбокси, оксо, сульфонила, сульфанила, сульфоната, необязательно замещенного алкокси, необязательно замещенного циклоалкилокси, необязательно замещенного арилокси, необязательно замещенного гетероарилокси, необязательно замещенного гетероциклоалкилокси, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного алкенила, необязательно замещенного алкинила, необязательно замещенного арилокси, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного амина, необязательно замещенного ацила, необязательно замещенного алкоксикарбонила, необязательно замещенного аминокрбонила, необязательно замещенного аминосульфоната, необязательно замещенного карбамимидоила или E; где E представляет собой электрофильную группу, способную образовывать ковалентную связь с нуклеофилом. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой E; где E представляет собой электрофильную группу, способную образовывать ковалентную связь с нуклеофилом. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один W представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления, W выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного алкила и



В некоторых вариантах осуществления, каждый W выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₄ алкила, и

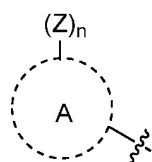
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один Q представляет собой E; где E представляет собой электрофильную группу, способную образовывать ковалентную связь с остатком цистеина белка. В некоторых вариантах осуществления E выбран из



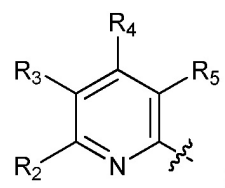
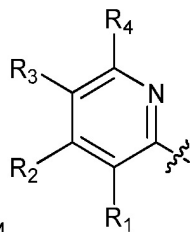
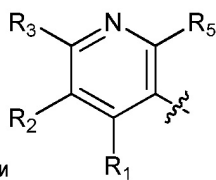
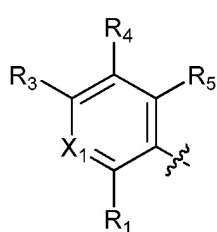
Например, в некоторых вариантах осуществления E представляет собой

В некоторых вариантах осуществления E представляет собой

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению или фармацевтически приемлемой соли формулы I, где



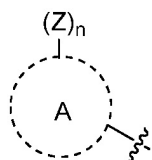
представляет собой



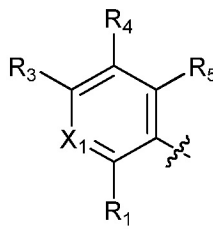
X_1 представляет собой C- R_2 или N; и

R_1, R_2, R_3, R_4 и R_5 независимо представляют собой водород, циано, галоген, гидроксид, азидо, нитро, карбокси, сульфенил, сульфанил, сульфонил, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный циклоалкилокси, необязательно замещенный арилокси, необязательно замещенный гетероарилокси, необязательно замещенный гетероциклоалкилокси, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арилокси, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный амино, необязательно замещенный ацил, необязательно замещенный алкоксикарбонил, необязательно замещенный аминокарбонил, необязательно замещенный аминосульфони́л или необязательно замещенный карбамимидоил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению или фармацевтически приемлемой соли формулы I, где



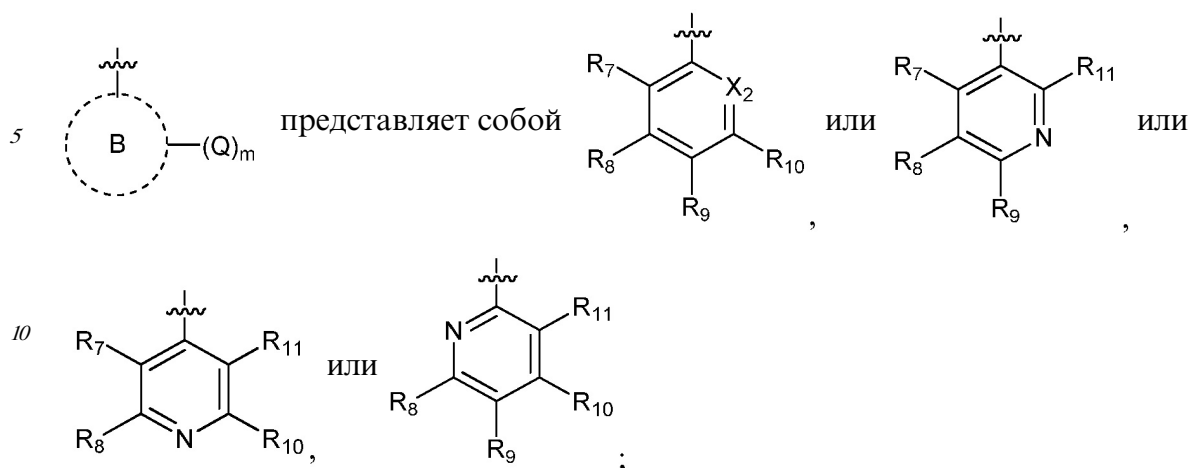
представляет собой



X_1 представляет собой C- R_2 или N; и

R_1, R_2, R_3, R_4 и R_5 независимо представляют собой водород, циано, галоген, гидроксид, азидо, нитро, карбокси, сульфенил, сульфанил, сульфонил, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный циклоалкилокси, необязательно замещенный арилокси, необязательно замещенный гетероарилокси, необязательно замещенный гетероциклоалкилокси, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный амино, необязательно замещенный ацил, необязательно замещенный алкоксикарбонил, необязательно замещенный аминокарбонил, необязательно замещенный аминосульфони́л или необязательно замещенный карбамимидоил.

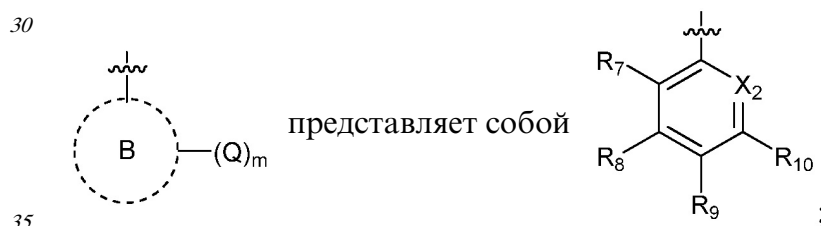
Описывается другой вариант осуществления настоящего изобретения, где



15 X_2 представляет собой C- R_{11} или N; и

15 R_{11} , R_7 , R_8 , R_9 и R_{10} независимо представляют собой водород, циано, галоген, гидроксид, азида, нитро, карбокси, оксо, сульфенил, сульфанил, сульфони́л, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный циклоалкилокси, необязательно замещенный арилокси, необязательно замещенный гетероарилокси, необязательно замещенный гетероциклоалкилокси, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный амина, необязательно замещенный ацил, необязательно замещенный алкоксикарбонил, необязательно замещенный аминокарбонил, необязательно замещенный аминосульфони́л или необязательно замещенный карбамимидоил или E; где E представляет собой электрофильную группу, способную образовывать ковалентную связь с нуклеофилом.

Описывается другой вариант осуществления настоящего изобретения, где

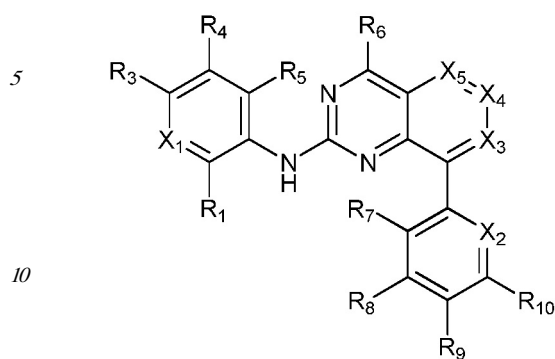


35 X_2 представляет собой C- R_{11} или N; и

40 R_{11} , R_7 , R_8 , R_9 и R_{10} независимо представляют собой водород, циано, галоген, гидроксид, азида, нитро, карбокси, оксо, сульфенил, сульфанил, сульфони́л, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный циклоалкилокси, необязательно замещенный арилокси, необязательно замещенный гетероарилокси, необязательно замещенный гетероциклоалкилокси, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный амина, необязательно замещенный ацил, необязательно замещенный алкоксикарбонил, необязательно замещенный аминокарбонил, необязательно замещенный аминосульфони́л или необязательно замещенный карбамимидоил или E; где E представляет собой электрофильную группу, способную образовывать ковалентную

связь с нуклеофилом.

В некоторых вариантах осуществления, соединение имеет формулу Ia



Формула Ia

или его фармацевтически приемлемая соль, где

X₁ представляет собой C-R₂ или N;

X₂ представляет собой C-R₁₁ или N;

X₃ представляет собой C-R₁₂ или N;

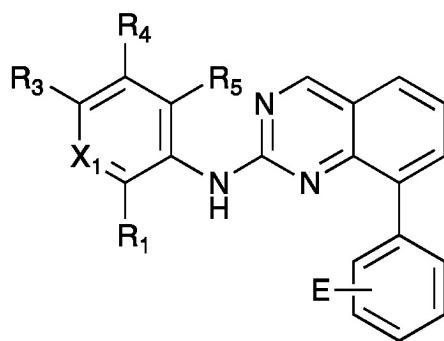
X₄ представляет собой C-R₁₃ или N;

X₅ представляет собой C-R₁₄ или N;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₁, R₁₂, R₁₃ и R₁₄ независимо представляют собой водород, циано, галоген, гидроксид, азидо, нитро, карбокси, сульфенил, сульфанил, сульфонил, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный циклоалкилокси, необязательно замещенный арилокси, необязательно замещенный гетероарилокси, необязательно замещенный гетероциклоалкилокси, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный амино, необязательно замещенный ацил, необязательно замещенный алкоксикарбонил, необязательно замещенный аминокарбонил, необязательно замещенный аminosульфенил или необязательно замещенный карбамимидоил;

R₈, R₉ и R₁₀ независимо представляют собой водород, циано, галоген, гидроксид, азидо, нитро, карбокси, сульфенил, сульфанил, сульфонил, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный циклоалкилокси, необязательно замещенный арилокси, необязательно замещенный гетероарилокси, необязательно замещенный гетероциклоалкилокси, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный амино, необязательно замещенный ацил, необязательно замещенный алкоксикарбонил, необязательно замещенный аминокарбонил, необязательно замещенный аminosульфенил, необязательно замещенный карбамимидоил или E; где E представляет собой электрофильную группу, способную образовывать ковалентную связь с нуклеофилом. В некоторых вариантах осуществления E представляет собой электрофильную группу, способную образовывать ковалентную связь с остатком цистеина белка.

В некоторых вариантах осуществления соединения или его фармацевтически приемлемая соль имеет формулу Ib:



Формула Ib

где:

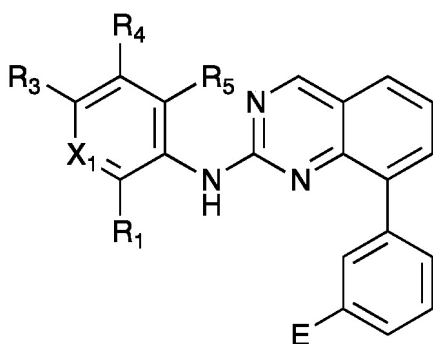
X_1 представляет собой N или C- R_2 ;

каждый R_1 , R_2 , R_4 или R_5 независимо представляет собой H или галоген;

R_3 представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил; и

E представляет собой электрофильную группу, способную образовывать ковалентную связь с нуклеофилом.

В некоторых вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемая соль имеет формулу Ib':



Формула Ib'

В некоторых вариантах осуществления, R_1 представляет собой водород, циано, галоген, гидроксид, $-CONH_2$, необязательно замещенный алкокси или необязательно замещенный циклоалкилокси. В некоторых вариантах осуществления, R_1 представляет собой водород, циано, фтор, хлор, гидроксид, гидроксиметил, $-CONH_2$ или метокси. В некоторых вариантах осуществления, R_1 представляет собой водород, циано, фтор, хлор, гидроксид или метокси. В некоторых вариантах осуществления, R_1 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, R_1 представляет собой метокси. В некоторых вариантах осуществления, R_1 представляет собой фтор.

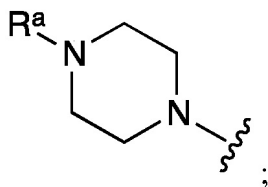
В некоторых вариантах осуществления R_2 , R_3 и R_4 независимо представляют собой водород, циано, галоген, гидроксид, карбокси, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный низший алкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный аминоксигруппой, необязательно замещенный алкоксикарбонил или необязательно замещенный аминоксигруппой.

В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой водород. В некоторых

вариантах осуществления, R_2 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления, R_3 представляет собой водород, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный низший алкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный amino. В некоторых вариантах осуществления, R_3 представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил или необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, R_3 представляет собой необязательно замещенный морфолинил, необязательно замещенный пиперазинил, необязательно замещенный пирролидинил, необязательно замещенный пиперидинил, необязательно замещенный имидазолидинил, необязательно замещенный пиразолидинил, необязательно замещенный азетидинил, необязательно замещенный 1,4-дiazепанил, необязательно замещенный 1,4-diazоканил, необязательно замещенный пиранил, необязательно замещенные имидазолил, необязательно замещенный пиразолил или необязательно замещенный пиридил. В некоторых вариантах осуществления, R_3 представляет собой пирролидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиперидин-1-ил, пиперазин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, азетидин-1-ил, 1,4-diazепан-1-ил или 1,4-diazокан-1-ил, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо, гидроксилем, метокси, amino, фтором, оксо или низшим алкилом, необязательно замещенным гидроксиль, метокси, фтором или amino. В некоторых вариантах осуществления, R_3 представляет собой пирролидин-2-ил, морфолин-2-ил, пиперидин-2-ил, пиперазин-2-ил, 4-метилпиперазин-2-ил, азетидин-2-ил, 1,4-diazепан-2-ил, 1,4-diazокан-2-ил, пирролидин-3-ил, морфолин-3-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперазин-3-ил, азетидин-3-ил, 1,4-diazепан-3-ил или 1,4-diazокан-3-ил, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо друг от друга, гидроксилем, метокси, amino, фтором, оксо или низшим алкилом, необязательно замещенным гидроксиль, метокси, фтором или amino. В некоторых вариантах осуществления, R_3 представляет собой 2,4-имидазолидинил, 2,3-пиразолидинил, 2,3-дигидрофуранил или 2,5-дигидрофуранил, пиперидинил N-оксид, морфолинил-N-оксид, 1-оксо-1-тиоморфолинил или 1,1-диоксо-1-тиоморфолинил, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя независимыми группами, состоящими из гидроксиль, метокси, amino, фтора, оксо или низшего алкила, необязательно замещенного гидроксиль, метокси, фтором или amino.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой



где R^a представляет собой C_1C_6 алкил, необязательно замещенный C_1C_4 алкилом, арилом, гетероарилем, арил C_1C_4 алкил, гетероарил C_1C_4 алкил, C_1C_4 галогеналкилом, OC_1C_4 алкилом, OC_1C_4 алкилфенилом, $-C_1C_4$ алкилОН, OC_1C_4 галогеналкилом, галогеном, ОН, NH_2 , C_1C_4 алкил NH_2 , $N(C_1C_4$ алкил)(C_1C_4 алкил), $NH(C_1C_4$ алкил), $N(C_1C_4$ алкил)(C_1C_4 алкилфенил), $NH(C_1C_4$ алкилфенил), циано, нитро, оксо (в качестве заместителя для циклоалкила или гетероциклоалкила), CO_2H , $C(O)OC_1C_4$ алкилом,

CON(C₁C₄ алкил)(C₁C₄ алкил), CONH(C₁C₄ алкил), CONH₂, NHC(O)(C₁C₄ алкил), NHC(O)(фенил), N(C₁C₄ алкил)C(O)(C₁C₄ алкил), N(C₁C₄ алкил)C(O)(фенил), C(O)C₁C₄ алкилом, C(O)C₁C₄ алкилфенилом, C(O)C₁C₄ галогеналкилом, OC(O)C₁C₄ алкилом,
 5 -SO₂(C₁C₄ алкил), -SO₂(фенил), -SO₂(C₁C₄ галогеналкил), -SO₂NH₂, SO₂NH(C₁C₄ алкил), SO₂NH(фенил), -NHSO₂(C₁C₄ алкил), -NHSO₂(фенил) или NHSO₂(C₁C₄ галогеналкил).

В некоторых вариантах осуществления, R^a представляет собой C₁C₆ алкил, необязательно замещенный -ОН, галогеном, C₁-C₄ алкилом или -OC₁-C₄ алкилом. В

10 некоторых вариантах осуществления, R^a представляет собой -CH₃, -CH₂CH₂ОН, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂ОМе, -CH₂C(CH₃)₂ОН или -CH₂CH(CH₃)ОН.

В некоторых вариантах осуществления, R₄ представляет собой водород, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный низший алкил,
 15 необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный амино. В некоторых вариантах осуществления, R₄ представляет собой водород, необязательно замещенный гетероциклоалкил или необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, R₄ представляет собой необязательно замещенный

20 морфолинил, необязательно замещенный пиперазинил, необязательно замещенный пирролидинил, необязательно замещенный пиперидинил, необязательно замещенный имидазолидинил, необязательно замещенный пиразолидинил, необязательно замещенный азетидинил, необязательно замещенный 1,4-дiazепанил, необязательно замещенный 1,4-дiazоканил, необязательно замещенный пиранил, необязательно замещенные имидазолил, необязательно замещенный пиразолил или необязательно замещенный пиридил. В некоторых вариантах осуществления, R₄ представляет собой пирролидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиперидин-1-ил, пиперазин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, азетидин-1-ил, 1,4-дiazепан-1-ил или 1,4-дiazокан-1-ил, каждый из которых
 25 необязательно замещен одной или двумя группами, независимо, гидроксилом, метокси, амино, фтором, оксо или низшим алкилом, необязательно замещенным гидроксидом, метокси, фтором или амино. В некоторых вариантах осуществления, R₄ представляет собой пирролидин-2-ил, морфолин-2-ил, пиперидин-2-ил, пиперазин-2-ил, 4-метилпиперазин-2-ил, азетидин-2-ил, 1,4-дiazепан-2-ил, 1,4-дiazокан-2-ил, пирролидин-3-ил, морфолин-3-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперазин-3-ил, азетидин-3-ил, 1,4-дiazепан-3-ил или 1,4-дiazокан-3-ил, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо друг от друга, гидроксилом, амино, фтором, оксо или низшим алкилом, необязательно замещенным гидроксидом, фтором или амино. В некоторых вариантах осуществления, R₄ представляет собой 2,4-имидазолидинил,
 30 2,3-пиразолидинил, 2,3-дигидрофуранил или 2,5-дигидрофуранил, пиперидинил N-оксид, морфолинил-N-оксид, 1-оксо-1-тиоморфолинил или 1,1-диоксо-1-тиоморфолинил, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя независимыми группами, состоящими из гидроксидом, амина, фтора, оксо или низшего алкила, необязательно замещенного гидроксидом, фтором или амино.

45 В некоторых вариантах осуществления R₂ и R₄ представляют собой водород, и R₃ представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R₂ и R₄ представляют собой водород и R₃ представляет собой необязательно замещенный морфолинил, необязательно замещенный пиперазинил,

необязательно замещенный пирролидинил, необязательно замещенный пиперидинил, необязательно замещенный азетидинил, необязательно замещенный 1,4-дiazепанил или необязательно замещенный 1,4- diaзоканил. В некоторых вариантах осуществления R_2 и R_4 представляют собой водород и R_3 представляет собой пирролидин-1-ил,

морфолин-4-ил, пиперидин-1-ил, пиперазин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, азетидин-1-ил, 1,4-дiazепан-1-ил или 1-4,-diazокан-1-ил, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо друг от друга, гидроксилom, амино, фтором, оксо или низшим алкилом, необязательно замещенным гидроксилom, фтором или амино.

В некоторых вариантах осуществления, R_2 и R_4 представляют собой водород, и R_3 представляет собой необязательно замещенный амино. В некоторых вариантах осуществления R_2 и R_4 представляют собой водород и R_3 представляет собой замещенный амино, который замещен необязательно замещенным гетероциклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления R_2 и R_4 представляют собой водород, и R_3 представляет собой замещенный амино, который замещен необязательно замещенным морфолинилом, необязательно замещенным пиперазинилом, необязательно замещенным пирролидинилом, необязательно замещенным пиперидинилом, необязательно замещенным азетидинилом, необязательно замещенным 1,4-дiazепанилом или необязательно замещенным 1,4-дiazоканилом.

В некоторых вариантах осуществления R_2 и R_3 представляют собой водород, и R_4 представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R_2 и R_3 представляют собой водород, и R_4 представляет собой необязательно замещенный морфолинил, необязательно замещенный пиперазинил, необязательно замещенный пирролидинил, необязательно замещенный пиперидинил, необязательно замещенный азетидинил, необязательно замещенный 1,4-дiazепанил или необязательно замещенный 1,4- diaзоканил. В некоторых вариантах осуществления, R_2 и R_4 представляют собой водород и R_3 представляет собой пирролидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиперидин-1-ил, пиперазин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, азетидин-1-ил, 1,4-дiazепан-1-ил или 1-4,-diazокан-1-ил, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, независимо друг от друга гидроксилom, амино, фтором, оксо или низшим алкилом, необязательно замещенным гидроксилom, фтором или амино.

В некоторых вариантах осуществления R_2 и R_3 представляют собой водород, и R_4 представляет собой необязательно замещенный амино. В некоторых вариантах осуществления R_2 и R_4 представляют собой водород и R_3 представляет собой замещенный амино, который замещен необязательно замещенным гетероциклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления R_2 и R_4 представляют собой водород, и R_3 представляет собой замещенный амино, который замещен необязательно замещенным морфолинилом, необязательно замещенным пиперазинилом, необязательно замещенным пирролидинилом, необязательно замещенным пиперидинилом, необязательно замещенным азетидинилом, необязательно замещенным 1,4-дiazепанилом или необязательно замещенным 1,4-дiazоканилом.

В некоторых вариантах осуществления, R_5 представляет собой водород, галоген, циано, необязательно замещенный алкокси или необязательно замещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R_6 представляет собой водород или необязательно замещенный амино. В некоторых вариантах осуществления R_6 представляет собой водород или амино. В некоторых вариантах осуществления R_6 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R_6 представляет собой амино.

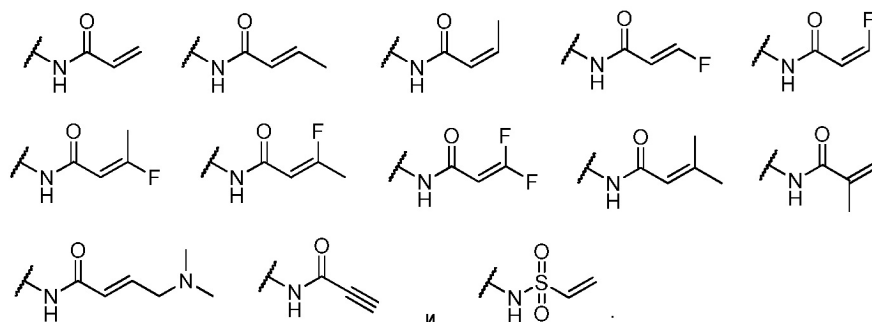
В некоторых вариантах осуществления R_7 , R_{11} , R_{13} и R_{14} независимо представляют собой водород, циано, необязательно замещенный низший алкил, галоген или метокси. В некоторых вариантах осуществления, R_7 , R_{11} , R_{13} , и R_{14} независимо представляют собой водород, циано, фтор, хлор, метил, гидроксиметил, $-\text{CH}_2\text{F}$ или метокси. В некоторых вариантах осуществления R_7 , R_{11} , R_{13} и R_{14} представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R_7 представляет собой фтор или хлор, и R_{11} , R_{13} и R_{14} представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R_{11} представляет собой фтор или хлор, и R_7 , R_{13} и R_{14} представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления, R_8 , R_9 и R_{10} независимо представляют собой водород, циано, галоген, гидроксид, карбоксид, необязательно замещенный алкоксид, необязательно замещенный циклоалкилоксид, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный амино, необязательно замещенный ацил, необязательно замещенный алкоксикарбонил, необязательно замещенный аминокарбонил или E.

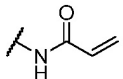
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R_8 , R_9 и R_{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере, один из R_8 , R_9 и R_{10} представляет собой фтор или хлор. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R_8 , R_9 и R_{10} представляет собой необязательно замещенный амино. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R_8 , R_9 и R_{10} представляет собой необязательно замещенный алкоксид. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R_8 , R_9 и R_{10} представляет собой алкоксид, замещенный необязательно замещенным амино или необязательно замещенным гетероциклоалкилом.

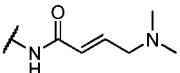
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R_8 , R_9 и R_{10} представляет собой E, где E представляет собой электрофильную группу, способную образовывать ковалентную связь с остатком цистеина белка.

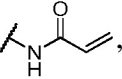
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R_8 , R_9 и R_{10} выбран из

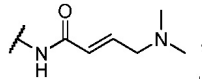


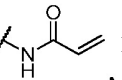
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R_8 , R_9 и R_{10}

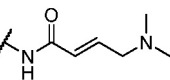
представляет собой  В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере,

5 один из R₈, R₉ и R₁₀ представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления R₈ представляет собой , и R₉ и R₁₀ представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R₈ представляет

10 собой , и R₉ и R₁₀ представляют собой водород. В некоторых вариантах

осуществления R₁₀ представляет собой , и R₈ и R₉ представляют собой водород.

15 В некоторых вариантах осуществления R₁₀ представляет собой , и R₈ и R₉ представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R₈ представляет собой фтор, и R₉ и R₁₀ представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R₈ представляет собой хлор, и R₉ и R₁₀ представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R₁₀ представляет собой фтор, и R₈ и R₉ представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R₁₀ представляет собой хлор, и R₈ и R₉ представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R₈ представляет собой необязательно замещенный алкокси, и R₉ и R₁₀ представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления, R₉ представляет собой необязательно замещенный алкокси, и R₈ и R₁₀ представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления, R₁₂ представляет собой водород, галоген, циано, -CONH₂, -NHCOCH₃, или необязательно замещенный низший алкил. В некоторых вариантах осуществления, R₁₂ представляет собой водород, фтор, хлор, циано, метил, 35 этил, пропил, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂OH, -CONH₂, -CH₂CONH₂ или -NHCOCH₃. В некоторых вариантах осуществления R₁₂ представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, R₁₂ представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления, R₁₂ представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R₁₂ представляет собой -CH₂OH.

В некоторых вариантах осуществления, X₁ представляет собой C-R₂ или N, X₂ представляет собой C-R₁₁ или N, X₃ представляет собой C-R₁₂ или N, X₄ представляет собой C-R₁₃ или N, и X₅ представляет собой C-R₁₄ или N.

В некоторых вариантах осуществления X₁ представляет собой C-R₂, X₂ представляет собой C-R₁₁, X₃ представляет собой C-R₁₂, X₄ представляет собой C-R₁₃, и X₅ представляет собой C-R₁₄.

В некоторых вариантах осуществления X₁ представляет собой N, X₂ представляет

собой C-R₁₁, X₃ представляет собой C-R₁₂, X₄ представляет собой C-R₁₃ и X₅ представляет собой C-R₁₄.

В некоторых вариантах осуществления X₁ представляет собой C-R₂, X₂ представляет собой N, X₃ представляет собой C-R₁₂, X₄ представляет собой C-R₁₃ и X₅ представляет собой C-R₁₄.

В некоторых вариантах осуществления X₁ представляет собой C-R₂, X₂ представляет собой C-R₁₁, X₃ представляет собой N, X₄ представляет собой C-R₁₃ и X₅ представляет собой C-R₁₄.

В некоторых вариантах осуществления X₁ представляет собой C-R₂, X₂ представляет собой C-R₁₁, X₃ представляет собой C-R₁₂, X₄ представляет собой N и X₅ представляет собой C-R₁₄.

В некоторых вариантах осуществления X₁ представляет собой C-R₂, X₂ представляет собой C-R₁₁, X₃ представляет собой C-R₁₂, X₄ представляет собой C-R₁₃ и X₅ представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления X₁ представляет собой N, X₂ представляет собой N, X₃ представляет собой C-R₁₂, X₄ представляет собой C-R₁₃ и X₅ представляет собой C-R₁₄.

В некоторых вариантах осуществления X₁ представляет собой N, X₂ представляет собой C-R₁₁, X₃ представляет собой N, X₄ представляет собой C-R₁₃, и X₅ представляет собой C-R₁₄.

В некоторых вариантах осуществления X₁ представляет собой C-R₂, X₂ представляет собой N, X₃ представляет собой N, X₄ представляет собой C-R₁₃ и X₅ представляет собой C-R₁₄.

В некоторых вариантах осуществления X₁ представляет собой N, X₂ представляет собой N, X₃ представляет собой N, X₄ представляет собой C-R₁₃ и X₅ представляет собой C-R₁₄.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

N-(3-(2-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)фенил)ацетамида

N-(3-(2-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)фенил)ацетамида

N-(3-(2-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)ацетамида

8-(2-фторфенил)-N-(4-морфолинофенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-амин

8-(2-фторфенил)-N-(4-морфолинофенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2-амин

8-(2-фторфенил)-N-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амин

8-(5-хлор-2-фторфенил)-N-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амин

8-(3-хлорфенил)-N-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амин

8-(3-фторфенил)-N-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амин

8-(2,6-дифторфенил)-N-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амин

8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амин

8-(5-(2-(диметиламино)этокси)-2-фторфенил)-N-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]
пиримидин-2-амин

8-(3-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амин

5 8-(3-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-N-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амин

8-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амин

10 8-(4-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-N-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амин

8-(2-фтор-4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]
пиримидин-2-амин

8-(4-(2-(диметиламино)этокси)-2-фторфенил)-N-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]
пиримидин-2-амин

15 8-фенил-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амин

8-(2-фторфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амин

8-(2-хлорфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амин

8-(2,6-дифторфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амин

8-(5-хлор-2-фторфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амин

20 8-(3-хлорфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амин

8-(3-фторфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амин

N-(4-фтор-3-(2-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)
ацетамида

25 8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиридо[3,4-d]
пиримидин-2-амин

8-(5-(2-(диметиламино)этокси)-2-фторфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиридо
[3,4-d]пиримидин-2-амин

8-(3-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амин

30 8-(3-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиридо[3,4-d]
пиримидин-2-амин

8-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амин

8-(4-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиридо[3,4-d]

35 пиримидин-2-амин

8-(2-фтор-4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиридо[3,4-d]
пиримидин-2-амин

8-(4-(2-(диметиламино)этокси)-2-фторфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиридо
[3,4-d]пиримидин-2-амин

40 N1-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)-N4-(8-(2-фторфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)бензол-1,4-диамина

N1-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)-N4-(8-(3-(2-морфолиноэтокси)фенил)пиридо[3,4-d]
пиримидин-2-ил)бензол-1,4-диамина

45 N1-(8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-N4-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)бензол-1,4-диамина

N1-(8-(5-хлор-2-фторфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-N4-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)бензол-1,4-диамина

8-(3-аминофенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин

- 8-(3-аминофенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин
 8-(3-аминофенил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин
 N-(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)ацетамида
 N-(3-(2-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)ацетамида
 5 N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)ацетамида
 N-(4-морфолинофенил)-8-фенилхиназолин-2-амин
 8-(2-фторфенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин
 8-(2-хлорфенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин
 8-(5-хлор-2-фторфенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин
 10 8-(3-хлорфенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин
 8-(3-фторфенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин
 8-(2,6-дифторфенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин
 8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин
 8-(5-(2-(диметиламино)этокси)-2-фторфенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-
 15 амин
 8-(3-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин
 8-(3-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин
 8-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин
 8-(4-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин
 20 8-(2-фтор-4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин
 8-(4-(2-(диметиламино)этокси)-2-фторфенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-
 амин
 8-фенил-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин
 8-(2-фторфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин
 25 8-(2-хлорфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин
 8-(2,6-дифторфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин
 8-(5-хлор-2-фторфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин
 8-(3-хлорфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин
 8-(3-фторфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин
 30 N-(4-фтор-3-(2-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)ацетамида
 8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-
 амин
 8-(5-(2-(диметиламино)этокси)-2-фторфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-
 2-амин
 35 8-(3-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин
 8-(3-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин
 8-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин
 8-(4-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин
 8-(2-фтор-4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-
 40 амин
 8-(4-(2-(диметиламино)этокси)-2-фторфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-
 2-амин
 N1-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)-N4-(8-(2-фторфенил)хиназолин-2-ил)бензол-1,4-
 диамина
 45 N1-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)-N4-(8-(3-(2-морфолиноэтокси)фенил)хиназолин-2-
 ил)бензол-1,4-диамина
 N1-(8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)хиназолин-2-ил)-N4-(1-(2-фторэтил)
 азетидин-3-ил)бензол-1,4-диамина

N1-(8-(5-хлор-2-фторфенил)хиназолин-2-ил)-N4-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)бензол-1,4-диамина

N-(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)

5 акриламида

N-(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил) акриламида

10 N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)фенил) акриламида

N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)фенил) акриламида

N-(3-(2-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)

15 акриламида

N-(3-(2-((4-(пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)

акриламида

N-(3-(2-((4-(азетидин-3-иламино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил) акриламида

20 N-(3-(2-((4-((1-метилазетидин-3-ил)амино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

трет-бутил 3-((4-((8-(3-акриламидофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)фенил) амина)азетидин-1-карбоксилата

N-(3-(2-((4-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

25 N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)пиридо[3,4-d] пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)пиридо[3,2-d] пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

30 N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)пиридо[4,3-d] пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(пиперидин-4-иламино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил) акриламида

N-(3-(2-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

35 N-(3-(2-((4-(пирролидин-3-иламино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил) акриламида

(R)-N-(3-(2-((4-(пирролидин-3-иламино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил) фенил)акриламида

40 (S)-N-(3-(2-((4-(пирролидин-3-иламино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил) фенил)акриламида

(S)-N-(3-(2-((4-(2-(гидроксиметил)морфолино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

(R)-N-(3-(2-((4-(2-(гидроксиметил)морфолино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

45 (R)-N-(3-(2-((4-(2-(аминометил)морфолино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

(S)-N-(3-(2-((4-(2-(аминометил)морфолино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-

ил)фенил)акриламида

(R)-N-(3-(2-((4-(3-(аминометил)морфолино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

(S)-N-(3-(2-((4-(3-(аминометил)морфолино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

5 ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-метокси-4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-метокси-4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

10 N-(3-(2-((2-метокси-4-морфолинофенил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

15 8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-метокси-4-((1-метилазетидин-3-ил)амино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

20 N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)-2-метоксифенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-метокси-4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-метокси-4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

25 N-(3-(2-((2-метокси-4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

30 N-(3-(2-((2-метокси-4-(пиперидин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(азетидин-3-иламино)-2-метоксифенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-метокси-4-((1-метилазетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

35 трет-бутил 3-((4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)амино)азетидин-1-карбоксилата

N-(3-(2-((4-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)-2-метоксифенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

40 N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)-2-метоксифенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-иламино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-метокси-4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

45 N-(3-(2-((2-метокси-4-(пирролидин-3-иламино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(R)-N-(3-(2-((2-метокси-4-(пирролидин-3-иламино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)

фенил)акриламида

(S)-N-(3-(2-((2-метокси-4-(пирролидин-3-иламино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)

фенил)акриламида

(S)-N-(3-(2-((4-(2-(гидроксиметил)морфолино)-2-метоксифенил)амино)хиназолин-8-

5 ил)фенил)акриламида

(R)-N-(3-(2-((4-(2-(гидроксиметил)морфолино)-2-метоксифенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(R)-N-(3-(2-((4-(2-(аминометил)морфолино)-2-метоксифенил)амино)хиназолин-8-ил)

фенил)акриламида

10 (S)-N-(3-(2-((4-(2-(аминометил)морфолино)-2-метоксифенил)амино)хиназолин-8-ил)

фенил)акриламида

(R)-N-(3-(2-((4-(3-(аминометил)морфолино)-2-метоксифенил)амино)хиназолин-8-ил)

фенил)акриламида

(S)-N-(3-(2-((4-(3-(аминометил)морфолино)-2-метоксифенил)амино)хиназолин-8-ил)

15 фенил)акриламида

N-(3-(7-фтор-2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-фтор-2-((2-метокси-4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

N-(3-(7-хлор-2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

20 N-(3-(7-хлор-2-((2-метокси-4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

N-(3-(7-метил-2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-метокси-4-морфолинофенил)амино)-7-метилхиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

25 N-(3-(7-этил-2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-фтор-2-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-фтор-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

N-(3-(7-фтор-2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)

30 фенил)акриламида

N-(3-(7-хлор-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

N-(3-(7-хлор-2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)

фенил)акриламида

35 N-(3-(7-метил-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

N-(3-(2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-7-метилхиназолин-8-ил)

фенил)акриламида

N-(3-(7-этил-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

40 акриламида

N-(3-(2-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

N-(3-(7-фтор-2-((4-(пиперидин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(азетидин-3-иламино)фенил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)фенил)

45 акриламида

N-(3-(7-фтор-2-((4-((1-метилазетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

трет-бутил 3-((4-((8-(3-акриламидофенил)-7-фторхиназолин-2-ил)амино)фенил)амино)

азетидин-1-карбоксилата

N-(3-(2-((4-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)фенил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-фтор-2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-хлор-2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)-7-метилхиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-этил-2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-фтор-2-((4-(пиперидин-4-иламино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-фтор-2-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-фтор-2-((4-(пирролидин-3-иламино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(R)-N-(3-(7-фтор-2-((4-(пирролидин-3-иламино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(S)-N-(3-(7-фтор-2-((4-(пирролидин-3-иламино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(S)-N-(3-(7-фтор-2-((4-(2-(гидроксиметил)морфолино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(R)-N-(3-(7-фтор-2-((4-(2-(гидроксиметил)морфолино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(R)-N-(3-(2-((4-(2-(аминометил)морфолино)фенил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(S)-N-(3-(2-((4-(2-(аминометил)морфолино)фенил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(R)-N-(3-(2-((4-(3-(аминометил)морфолино)фенил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(S)-N-(3-(2-((4-(3-(аминометил)морфолино)фенил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(пиперидин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(азетидин-3-иламино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-((1-метилазетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

трет-бутил 3-((4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)амино)азетидин-1-карбоксилата

N-(3-(2-((4-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(пиперидин-4-иламино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)
акриламида

N-(3-(2-((4-(пирролидин-3-иламино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(R)-N-(3-(2-((4-(пирролидин-3-иламино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

5 акриламида

(S)-N-(3-(2-((4-(пирролидин-3-иламино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

(S)-N-(3-(2-((4-(2-(гидроксиметил)морфолино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

10 (R)-N-(3-(2-((4-(2-(гидроксиметил)морфолино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

(R)-N-(3-(2-((4-(2-(аминометил)морфолино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

(S)-N-(3-(2-((4-(2-(аминометил)морфолино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

15 акриламида

(R)-N-(3-(2-((4-(3-(аминометил)морфолино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

(S)-N-(3-(2-((4-(3-(аминометил)морфолино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

20 N-(3-(2-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)фенил)

ацетамида

N-(3-(2-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)фенил)

ацетамида

N-(3-(2-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)

25 ацетамида

8-(2-фторфенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-амина

8-(2-фторфенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2-амина

8-(2-фторфенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина

8-(5-хлор-2-фторфенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-

30 амина

8-(3-хлорфенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина

8-(3-фторфенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина

8-(2,6-дифторфенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина

8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо[3,4-

35 d]пиримидин-2-амина

8-(5-(2-(диметиламино)этокси)-2-фторфенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо
[3,4-d]пиримидин-2-амина

8-(3-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]
пиримидин-2-амина

40 8-(3-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]
пиримидин-2-амина

8-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]
пиримидин-2-амина

8-(4-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]

45 пиримидин-2-амина

8-(2-фтор-4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо[3,4-
d]пиримидин-2-амина

8-(4-(2-(диметиламино)этокси)-2-фторфенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо

[3,4-d]пиримидин-2-амина

8-фенил-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина

8-(2-фторфенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина

8-(2-хлорфенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина

5 8-(2,6-дифторфенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина

8-(5-хлор-2-фторфенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина

8-(3-хлорфенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина

10 8-(3-фторфенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина

N-(4-фтор-3-(2-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)ацетамида

8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина

15 8-(5-(2-(диметиламино)этокси)-2-фторфенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина

8-(3-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина

8-(3-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина

20 8-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина

8-(4-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина

25 8-(2-фтор-4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина

8-(4-(2-(диметиламино)этокси)-2-фторфенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина

N2-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)-N5-(8-(2-фторфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пиридин-2,5-диамина

30 N2-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)-N5-(8-(3-(2-морфолиноэтокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пиридин-2,5-диамина

N5-(8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-N2-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)пиридин-2,5-диамина

35 N5-(8-(5-хлор-2-фторфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-N2-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)пиридин-2,5-диамина

8-(3-аминофенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2-амина

8-(3-аминофенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-2-амина

8-(3-аминофенил)-N-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-2-амина

40 N-(3-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)ацетамида

N-(3-(2-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)ацетамида

N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)ацетамида

ацетамида

N-(6-морфолинопиридин-3-ил)-8-фенилхиназолин-2-амина

45 8-(2-фторфенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2-амина

8-(2-хлорфенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2-амина

8-(5-хлор-2-фторфенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2-амина

8-(3-хлорфенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2-амина

- 8-(3-фторфенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2-амина
 8-(2,6-дифторфенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2-амина
 8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2-амина
- 5 8-(5-(2-(диметиламино)этокси)-2-фторфенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2-амина
 8-(3-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2-амина
 8-(3-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2-амина
- 10 8-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2-амина
 8-(4-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2-амина
 8-(2-фтор-4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2-амина
- 15 8-(4-(2-(диметиламино)этокси)-2-фторфенил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2-амина
 8-фенил-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-2-амина
 8-(2-фторфенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-2-амина
 8-(2-хлорфенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-2-амина
- 20 8-(2,6-дифторфенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-2-амина
 8-(5-хлор-2-фторфенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-2-амина
 8-(3-хлорфенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-2-амина
 8-(3-фторфенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-2-амина
 N-(4-фтор-3-(2-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)
- 25 ацетамида
 8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-2-амина
 8-(5-(2-(диметиламино)этокси)-2-фторфенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-2-амина
- 30 8-(3-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-2-амина
 8-(3-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-2-амина
 8-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-2-амина
- 35 амина
 8-(4-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-2-амина
 8-(2-фтор-4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-2-амина
- 40 8-(4-(2-(диметиламино)этокси)-2-фторфенил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-2-амина
 N2-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)-N5-(8-(2-фторфенил)хиназолин-2-ил)пиридин-2,5-диамина
 N2-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)-N5-(8-(3-(2-морфолиноэтокси)фенил)хиназолин-2-ил)пиридин-2,5-диамина
- 45 ил)пиридин-2,5-диамина
 N5-(8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)хиназолин-2-ил)-N2-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)пиридин-2,5-диамина
 N5-(8-(5-хлор-2-фторфенил)хиназолин-2-ил)-N2-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)пиридин-

2,5-диамина

N-(3-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)
акриламида

N-(3-(2-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)
акриламида

N-(3-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)фенил)
акриламида

N-(3-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)фенил)
акриламида

N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-
ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-
ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-8-
ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((6-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-
ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((6-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)
акриламида

N-(3-(2-((6-(азетидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)
фенил)акриламида

N-(3-(2-((6-((1-метилазетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]
пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

трет-бутил 3-((5-((8-(3-акриламидофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)
пиридин-2-ил)амино)азетидин-1-карбоксилата

N-(3-(2-((6-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]
пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]
пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,2-d]
пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[4,3-d]
пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((6-(пиперидин-4-иламино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-
ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((6-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]
пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-
ил)фенил)акриламида

(R)-N-(3-(2-((6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-
8-ил)фенил)акриламида

(S)-N-(3-(2-((6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-
8-ил)фенил)акриламида

(S)-N-(3-(2-((6-(2-(гидроксиметил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]
пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

(R)-N-(3-(2-((6-(2-(гидроксиметил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]
пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

(R)-N-(3-(2-((6-(2-(аминометил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]

- пиримидин-8-ил)фенил)акриламида
 (S)-N-(3-(2-((6-(2-(аминометил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]
 пиримидин-8-ил)фенил)акриламида
 (R)-N-(3-(2-((6-(3-(аминометил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]
 5 пиримидин-8-ил)фенил)акриламида
 (S)-N-(3-(2-((6-(3-(аминометил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]
 пиримидин-8-ил)фенил)акриламида
 N-(3-(2-((2-метокси-6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)
 фенил)акриламида
 10 N-(3-(2-((2-метокси-6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)
 фенил)акриламида
 N-(3-(2-((2-метокси-6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)
 фенил)акриламида
 N-(3-(2-((2-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]
 15 пиримидин-8-ил)фенил)акриламида
 N-(3-(2-((2-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,2-d]
 пиримидин-8-ил)фенил)акриламида
 N-(3-(2-((2-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[4,3-d]
 пиримидин-8-ил)фенил)акриламида
 20 N-(3-(2-((2-метокси-6-((1-метилазетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-
 d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида
 N-(3-(2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)-2-метоксипиридин-3-ил)амино)
 пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида
 N-(3-(2-((2-метокси-6-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)пиридо
 25 [3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида
 N-(3-(2-((2-метокси-6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)
 акриламида
 N-(3-(2-((2-метокси-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)
 акриламида
 30 N-(3-(2-((2-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)
 фенил)акриламида
 N-(3-(2-((6-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)
 фенил)акриламида
 N-(3-(2-((2-метокси-6-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)
 35 акриламида
 N-(3-(2-((6-(азетидин-3-иламино)-2-метоксипиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)
 фенил)акриламида
 N-(3-(2-((2-метокси-6-((1-метилазетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-
 8-ил)фенил)акриламида
 40 трет-бутил 3-((5-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-6-метоксипиридин-
 2-ил)амино)азетидин-1-карбоксилата
 N-(3-(2-((6-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)-2-метоксипиридин-3-ил)амино)хиназолин-
 8-ил)фенил)акриламида
 N-(3-(2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)-2-метоксипиридин-3-ил)амино)
 45 хиназолин-8-ил)фенил)акриламида
 N-(3-(2-((2-метокси-6-(пиперидин-4-иламино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)
 фенил)акриламида
 N-(3-(2-((2-метокси-6-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-

8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-метокси-6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(R)-N-(3-(2-((2-метокси-6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-

5 8-ил)фенил)акриламида

(S)-N-(3-(2-((2-метокси-6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(S)-N-(3-(2-((6-(2-(гидроксиметил)морфолино)-2-метоксипиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

10 (R)-N-(3-(2-((6-(2-(гидроксиметил)морфолино)-2-метоксипиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(R)-N-(3-(2-((6-(2-(аминометил)морфолино)-2-метоксипиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(S)-N-(3-(2-((6-(2-(аминометил)морфолино)-2-метоксипиридин-3-ил)амино)хиназолин-

15 8-ил)фенил)акриламида

(R)-N-(3-(2-((6-(3-(аминометил)морфолино)-2-метоксипиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(S)-N-(3-(2-((6-(3-(аминометил)морфолино)-2-метоксипиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

20 N-(3-(7-фтор-2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида
N-(3-(7-фтор-2-((2-метокси-6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-хлор-2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-хлор-2-((2-метокси-6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

25 акриламида

N-(3-(7-метил-2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-метокси-6-морфолинопиридин-3-ил)амино)-7-метилхиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-этил-2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

30 N-(3-(7-фтор-2-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-фтор-2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-фтор-2-((2-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-

35 8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-хлор-2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-хлор-2-((2-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

40 N-(3-(7-метил-2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)-7-метилхиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-этил-2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

45 акриламида

N-(3-(2-((6-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-фтор-2-((6-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

N-(3-(2-((6-(азетидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

N-(3-(7-фтор-2-((6-((1-метилазетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

трет-бутил 3-((5-((8-(3-акриламидофенил)-7-фторхиназолин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)амино)азетидин-1-карбоксилата

N-(3-(2-((6-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-фтор-2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-хлор-2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)-7-метилхиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-этил-2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-фтор-2-((6-(пиперидин-4-иламино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-фтор-2-((6-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-фтор-2-((6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(R)-N-(3-(7-фтор-2-((6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(S)-N-(3-(7-фтор-2-((6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(S)-N-(3-(7-фтор-2-((6-(2-(гидроксиметил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(R)-N-(3-(7-фтор-2-((6-(2-(гидроксиметил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(R)-N-(3-(2-((6-(2-(аминометил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(S)-N-(3-(2-((6-(2-(аминометил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(R)-N-(3-(2-((6-(3-(аминометил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(S)-N-(3-(2-((6-(3-(аминометил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((6-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

N-(3-(2-((6-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((6-(азетидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

N-(3-(2-((6-((1-метилазетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)
 акриламида
 трет-бутил 3-((5-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)амино)
 азетидин-1-карбоксилата
 5 N-(3-(2-((6-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)
 акриламида
 N-(3-(2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-
 ил)фенил)акриламида
 N-(3-(2-((6-(пиперидин-4-иламино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)
 10 акриламида
 N-(3-(2-((6-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)
 фенил)акриламида
 N-(3-(2-((6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)
 акриламида
 15 (R)-N-(3-(2-((6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)
 акриламида
 (S)-N-(3-(2-((6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)
 акриламида
 (S)-N-(3-(2-((6-(2-(гидроксиметил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)
 20 фенил)акриламида
 (R)-N-(3-(2-((6-(2-(гидроксиметил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)
 фенил)акриламида
 (R)-N-(3-(2-((6-(2-(аминометил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)
 фенил)акриламида
 25 (S)-N-(3-(2-((6-(2-(аминометил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)
 фенил)акриламида
 (R)-N-(3-(2-((6-(3-(аминометил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)
 фенил)акриламида
 (S)-N-(3-(2-((6-(3-(аминометил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)
 30 фенил)акриламида
 8-(4-аминопиридин-2-ил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амина
 8-(4-аминопиридин-2-ил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амина
 8-(4-аминопиридин-2-ил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амина
 N-(2-(2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)ацетамида
 35 N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)
 ацетамида
 N-(4-морфолинофенил)-8-(пиридин-2-ил)хиназолин-2-амина
 8-(4-(2-морфолиноэтокси)пиридин-2-ил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амина
 8-(4-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-2-ил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-
 40 амина
 8-(5-(2-морфолиноэтокси)пиридин-2-ил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амина
 8-(5-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-2-ил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-
 амина
 N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-8-(пиридин-2-ил)хиназолин-2-амина
 45 N-(2-(2-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)ацетамида
 8-(4-(2-морфолиноэтокси)пиридин-2-ил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-
 амина
 8-(4-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-2-ил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-

2-амина

8-(5-(2-морфолиноэтокси)пиридин-2-ил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амина

8-(5-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-2-ил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амина

N1-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)-N4-(8-(4-(2-морфолиноэтокси)пиридин-2-ил)хиназолин-2-ил)бензол-1,4-диамина

N-(2-(2-((2-метокси-4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-метокси-4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-метокси-4-морфолинофенил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-метокси-4-((1-метилазетидин-3-ил)амино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)-2-метоксифенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-метокси-4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-метокси-4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-метокси-4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-метокси-4-(пиперидин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((4-(азетидин-3-иламино)-2-метоксифенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-метокси-4-((1-метилазетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

трет-бутил 3-((4-((8-(4-акриламидопиридин-2-ил)хиназолин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)амино)азетидин-1-карбоксилата

N-(2-(2-((4-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)-2-метоксифенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)-2-метоксифенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-метокси-4-(пиперидин-4-иламино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-метокси-4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)

пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-метокси-4-(пирролидин-3-иламино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(R)-N-(2-(2-((2-метокси-4-(пирролидин-3-иламино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)

5 пиридин-4-ил)акриламида

(S)-N-(2-(2-((2-метокси-4-(пирролидин-3-иламино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)

пиридин-4-ил)акриламида

(S)-N-(2-(2-((4-(2-(гидроксиметил)морфолино)-2-метоксифенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

10 (R)-N-(2-(2-((4-(2-(гидроксиметил)морфолино)-2-метоксифенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(R)-N-(2-(2-((4-(2-(аминометил)морфолино)-2-метоксифенил)амино)хиназолин-8-ил)

пиридин-4-ил)акриламида

(S)-N-(2-(2-((4-(2-(аминометил)морфолино)-2-метоксифенил)амино)хиназолин-8-ил)

15 пиридин-4-ил)акриламида

(R)-N-(2-(2-((4-(3-(аминометил)морфолино)-2-метоксифенил)амино)хиназолин-8-ил)

пиридин-4-ил)акриламида

(S)-N-(2-(2-((4-(3-(аминометил)морфолино)-2-метоксифенил)амино)хиназолин-8-ил)

пиридин-4-ил)акриламида

20 N-(2-(2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)

25 акриламида

N-(2-(2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)

акриламида

N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)

пиридин-4-ил)акриламида

30 N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)

пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)

пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-

35 4-ил)акриламида

N-(2-(2-((4-(пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((4-(азетидин-3-иламино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

40 N-(2-(2-((4-((1-метилазетидин-3-ил)амино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

трет-бутил 3-((4-((8-(4-акриламидопиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)фенил)амино)азетидин-1-карбоксилата

N-(2-(2-((4-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-

45 ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]

пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)пиридо[3,2-d]

пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)пиридо[4,3-d]

пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((4-(пиперидин-4-иламино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)

5 пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((4-(пирролидин-3-иламино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

10 (R)-N-(2-(2-((4-(пирролидин-3-иламино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(S)-N-(2-(2-((4-(пирролидин-3-иламино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

15 (S)-N-(2-(2-((4-(2-(гидроксиметил)морфолино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(R)-N-(2-(2-((4-(2-(гидроксиметил)морфолино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(R)-N-(2-(2-((4-(2-(аминометил)морфолино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

20 (S)-N-(2-(2-((4-(2-(аминометил)морфолино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(R)-N-(2-(2-((4-(3-(аминометил)морфолино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

25 (S)-N-(2-(2-((4-(3-(аминометил)морфолино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(7-фтор-2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(7-фтор-2-((2-метокси-4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(7-хлор-2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

30 N-(2-(7-хлор-2-((2-метокси-4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(7-метил-2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-метокси-4-морфолинофенил)амино)-7-метилхиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

35 N-(2-(7-этил-2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(7-фтор-2-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)

акриламида

N-(2-(7-фтор-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

40 N-(2-(7-фтор-2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(7-хлор-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

45 N-(2-(7-хлор-2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(7-метил-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-7-метилхиназолин-8-ил)

пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(7-этил-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(7-фтор-2-((4-(пиперидин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((4-(азетидин-3-иламино)фенил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(7-фтор-2-((4-((1-метилазетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

трет-бутил 3-((4-((8-(4-акриламидопиридин-2-ил)-7-фторхиназолин-2-ил)амино)фенил)амино)азетидин-1-карбоксилата

N-(2-(2-((4-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)фенил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(7-фтор-2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(7-хлор-2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)-7-метилхиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(7-этил-2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(7-фтор-2-((4-(пиперидин-4-иламино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(7-фтор-2-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(7-фтор-2-((4-(пирролидин-3-иламино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(R)-N-(2-(7-фтор-2-((4-(пирролидин-3-иламино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(S)-N-(2-(7-фтор-2-((4-(пирролидин-3-иламино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(S)-N-(2-(7-фтор-2-((4-(2-(гидроксиметил)морфолино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(R)-N-(2-(7-фтор-2-((4-(2-(гидроксиметил)морфолино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(R)-N-(2-(2-((4-(2-(аминометил)морфолино)фенил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(S)-N-(2-(2-((4-(2-(аминометил)морфолино)фенил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(R)-N-(2-(2-((4-(3-(аминометил)морфолино)фенил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(S)-N-(2-(2-((4-(3-(аминометил)морфолино)фенил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((4-(морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)

акриламида

N-(2-(2-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)

акриламида

N-(2-(2-((4-(пиперидин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

5 N-(2-(2-((4-(азетидин-3-иламино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)

акриламида

N-(2-(2-((4-((1-метилазетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

трет-бутил 3-((4-((8-(4-акриламидопиридин-2-ил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)амино)

10 азетидин-1-карбоксилата

N-(2-(2-((4-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

15 N-(2-(2-((4-(пиперидин-4-иламино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)

акриламида

N-(2-(2-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((4-(пирролидин-3-иламино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)

20 акриламида

(R)-N-(2-(2-((4-(пирролидин-3-иламино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)

акриламида

(S)-N-(2-(2-((4-(пирролидин-3-иламино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)

акриламида

25 (S)-N-(2-(2-((4-(2-(гидроксиметил)морфолино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(R)-N-(2-(2-((4-(2-(гидроксиметил)морфолино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(R)-N-(2-(2-((4-(2-(аминометил)морфолино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-

30 ил)акриламида

(S)-N-(2-(2-((4-(2-(аминометил)морфолино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(R)-N-(2-(2-((4-(3-(аминометил)морфолино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

35 (S)-N-(2-(2-((4-(3-(аминометил)морфолино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)

пиридин-4-ил)ацетамидаа

N-(2-(2-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)

40 пиридин-4-ил)ацетамида

N-(6-морфолинопиридин-3-ил)-8-(пиридин-2-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-амина

N-(6-морфолинопиридин-3-ил)-8-(пиридин-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2-амина

N-(6-морфолинопиридин-3-ил)-8-(пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина

45 8-(4-(2-морфолиноэтокси)пиридин-2-ил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина

8-(4-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-2-ил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина

8-(5-(2-морфолиноэтокси)пиридин-2-ил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо[3,4-

d]пиримидин-2-амина

8-(5-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-2-ил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина

N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-8-(пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина

N-(2-(2-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)ацетамида

8-(4-(2-морфолиноэтокси)пиридин-2-ил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина

8-(4-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-2-ил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина

8-(5-(2-морфолиноэтокси)пиридин-2-ил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина

8-(5-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-2-ил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина

N2-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)-N5-(8-(4-(2-морфолиноэтокси)пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пиридин-2,5-диамина

8-(4-аминопиридин-2-ил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2-амина

8-(4-аминопиридин-2-ил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-2-амина

8-(4-аминопиридин-2-ил)-N-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-2-амина

N-(2-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)ацетамида

N-(2-(2-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)ацетамида

N-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)ацетамида

N-(6-морфолинопиридин-3-ил)-8-(пиридин-2-ил)хиназолин-2-амина

8-(4-(2-морфолиноэтокси)пиридин-2-ил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2-амина

8-(4-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-2-ил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2-амина

8-(5-(2-морфолиноэтокси)пиридин-2-ил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2-амина

8-(5-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-2-ил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2-амина

N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-8-(пиридин-2-ил)хиназолин-2-амина

8-(4-(2-морфолиноэтокси)пиридин-2-ил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-2-амина

8-(4-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-2-ил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-2-амина

8-(5-(2-морфолиноэтокси)пиридин-2-ил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-2-амина

8-(5-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-2-ил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-2-амина

N2-(1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)-N5-(8-(4-(2-морфолиноэтокси)пиридин-2-ил)хиназолин-2-ил)пиридин-2,5-диамина

N-(2-(2-((2-метокси-6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-метокси-6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-метокси-6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

5 N-(2-(2-((2-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

10 N-(2-(2-((2-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-метокси-6-((1-метилазетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)-2-метоксипиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

15 N-(2-(2-((2-метокси-6-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-метокси-6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

20 N-(2-(2-((2-метокси-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((6-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

25 N-(2-(2-((2-метокси-6-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((6-(азетидин-3-иламино)-2-метоксипиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

30 N-(2-(2-((2-метокси-6-((1-метилазетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

трет-бутил 3-((5-((8-(4-акриламидопиридин-2-ил)хиназолин-2-ил)амино)-6-метоксипиридин-2-ил)амино)азетидин-1-карбоксилата

N-(2-(2-((6-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)-2-метоксипиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

35 N-(2-(2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)-2-метоксипиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-метокси-6-(пиперидин-4-иламино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

40 N-(2-(2-((2-метокси-6-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-метокси-6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(R)-N-(2-(2-((2-метокси-6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

45 (S)-N-(2-(2-((2-метокси-6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(S)-N-(2-(2-((6-(2-(гидроксиметил)морфолино)-2-метоксипиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(R)-N-(2-(2-((6-(2-(гидроксиметил)морфолино)-2-метоксипиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(R)-N-(2-(2-((6-(2-(аминометил)морфолино)-2-метоксипиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

5 (S)-N-(2-(2-((6-(2-(аминометил)морфолино)-2-метоксипиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(R)-N-(2-(2-((6-(3-(аминометил)морфолино)-2-метоксипиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

10 (S)-N-(2-(2-((6-(3-(аминометил)морфолино)-2-метоксипиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

15 N-(2-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

20 N-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

25 N-(2-(2-((6-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((6-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

30 N-(2-(2-((6-(азетидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((6-((1-метилазетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

трет-бутил 3-((5-((8-(4-акриламидопиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)амино)азетидин-1-карбоксилата

35 N-(2-(2-((6-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

40 N-(2-(2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((6-(пиперидин-4-иламино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

45 N-(2-(2-((6-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(R)-N-(2-(2-((6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(S)-N-(2-(2-((6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

5 (S)-N-(2-(2-((6-(2-(гидроксиметил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]
пириимидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(R)-N-(2-(2-((6-(2-(гидроксиметил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(R)-N-(2-(2-((6-(2-(аминометил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]
10 пириимидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(S)-N-(2-(2-((6-(2-(аминометил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(R)-N-(2-(2-((6-(3-(аминометил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

15 (S)-N-(2-(2-((6-(3-(аминометил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]
пириимидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(7-фтор-2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(7-фтор-2-((2-метокси-6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-
20 4-ил)акриламида

N-(2-(7-хлор-2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил) акриламида

N-(2-(7-хлор-2-((2-метокси-6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

25 N-(2-(7-метил-2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)
акриламида

N-(2-(2-((2-метокси-6-морфолинопиридин-3-ил)амино)-7-метилхиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

30 N-(2-(7-этил-2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил) акриламида

N-(2-(7-фтор-2-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(7-фтор-2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

35 N-(2-(7-фтор-2-((2-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(7-хлор-2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

40 N-(2-(7-хлор-2-((2-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(7-метил-2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)-7-метилхиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

45 N-(2-(7-этил-2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)
пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((6-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(7-фтор-2-((6-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((6-(азетидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

5 N-(2-(7-фтор-2-((6-((1-метилазетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

трет-бутил 3-((5-((8-(4-акриламидопиридин-2-ил)-7-фторхиназолин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)амино)азетидин-1-карбоксилата

10 N-(2-(2-((6-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(7-фтор-2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(7-хлор-2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

15 N-(2-(2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)-7-метилхиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(7-этил-2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

20 N-(2-(7-фтор-2-((6-(пиперидин-4-иламино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(7-фтор-2-((6-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(7-фтор-2-((6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

25 (R)-N-(2-(7-фтор-2-((6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(S)-N-(2-(7-фтор-2-((6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

30 (S)-N-(2-(7-фтор-2-((6-(2-(гидроксиметил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(R)-N-(2-(7-фтор-2-((6-(2-(гидроксиметил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(R)-N-(2-(2-((6-(2-(аминометил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

35 (S)-N-(2-(2-((6-(2-(аминометил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(R)-N-(2-(2-((6-(3-(аминометил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

40 (S)-N-(2-(2-((6-(3-(аминометил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

45 N-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((6-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((6-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)

акриламида

N-(2-(2-((6-(азетидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)

акриламида

N-(2-(2-((6-((1-метилазетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)

5 пиридин-4-ил)акриламида

трет-бутил 3-((5-((8-(4-акриламидопиридин-2-ил)хиназолин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)амино)азетидин-1-карбоксилата

N-(2-(2-((6-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)

пиридин-4-ил)акриламида

10 N-(2-(2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((6-(пиперидин-4-иламино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((6-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)

15 пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(R)-N-(2-(2-((6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

20 (S)-N-(2-(2-((6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(S)-N-(2-(2-((6-(2-(гидроксиметил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(R)-N-(2-(2-((6-(2-(гидроксиметил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)

25 пиридин-4-ил)акриламида

(R)-N-(2-(2-((6-(2-(аминометил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)

пиридин-4-ил)акриламида

(S)-N-(2-(2-((6-(2-(аминометил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)

пиридин-4-ил)акриламида

30 (R)-N-(2-(2-((6-(3-(аминометил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(S)-N-(2-(2-((6-(3-(аминометил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)

пиридин-4-ил)акриламида

(E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-

35 8-ил)фенил)бут-2-енамида

(E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]

пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

40 (E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((4-(пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]

45 пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(E)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида

(E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)

пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(Е)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(Е)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((4-(пирролидин-3-иламино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(Е)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((4-(2-(гидроксиметил)морфолино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

N-(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)пропиоламида

N-(3-(2-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)пропиоламида

N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)пропиоламида

N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)пропиоламида

(Е)-N-(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(Z)-N-(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(Z)-3-фтор-N-(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(Е)-3-фтор-N-(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

N-(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)

метакриламида

N-(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)

этенсульфонамида

(Е)-N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(Z)-N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(Z)-3-фтор-N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(Е)-3-фтор-N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)метакриламида

N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)этенсульфонамида

3,3-дифтор-N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

3-метил-N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(Е)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

бут-2-енамида

(Е)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(Е)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-

8-ил)фенил)бут-2-енамида

(E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((4-(пиперидин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)

фенил)бут-2-енамида

(E)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)-

5 4-(диметиламино)бут-2-енамида

(E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

10 (E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((4-(пирролидин-3-иламино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((4-(2-(гидроксиметил)морфолино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

N-(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)пропиоламида

15 N-(3-(2-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)пропиоламида

N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)пропиоламида

N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)пропиоламида

(E)-N-(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

20 (Z)-N-(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(Z)-3-фтор-N-(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(E)-3-фтор-N-(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

N-(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)метакриламида

N-(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)этенсульфонамида

25 (E)-N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(Z)-N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(Z)-3-фтор-N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

30 акриламида

(E)-3-фтор-N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

(Z)-3-фтор-N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

бут-2-енамида

35 N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

метакриламида

3,3-дифтор-N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

3-метил-N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-

40 2-енамида

(E)-3-фтор-N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

бут-2-енамида

N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

этенсульфонамида

45 (E)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]

пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(E)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(Е)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(Е)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

5 (Е)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо
[4,3-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(Е)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((6-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

10 (E)-N-(2-(2-((6-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d] пириимидин-8-ил)пиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида

(Е)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(Е)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((6-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

15 (Е)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)пиридо
[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(Е)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((6-(2-(гидроксиметил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

N-(2-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-
20 4-ил)пропиоламида

N-(2-(2-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)пропиоламида

N-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)пропиоламида

25 N-(2-(2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]
пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)пропиоламида

(Е)-N-(2-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(Z)-N-(2-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(Z)-3-фтор-N-(2-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(Е)-3-фтор-N-(2-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

35 N-(2-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)метакриламида

N-(2-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)этенсульфонамида

(Е)-N-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(Z)-N-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(Z)-3-фтор-N-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

45 (Е)-3-фтор-N-(2-(2-(((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]
пиридин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

N-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)метакриламида

N-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-
 ил)пиридин-4-ил)этенсульфонамида
 3,3-дифтор-N-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]
 пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида
 5 3-метил-N-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]
 пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида
 (E)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-
 8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида
 (E)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]
 10 пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида
 (E)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-
 d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида
 (E)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,2-
 d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида
 15 (E)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[4,3-
 d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида
 (E)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((4-(пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]
 пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида
 (E)-N-(2-(2-((4-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-
 20 8-ил)пиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида
 (E)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)
 пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида
 (E)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)пиридо
 [3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида
 25 (E)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((4-(пирролидин-3-иламино)фенил)амино)пиридо[3,4-
 d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида
 (E)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((4-(2-(гидроксиметил)морфолино)фенил)амино)пиридо
 [3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида
 N-(2-(2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)
 30 пропиоламида
 N-(2-(2-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-
 ил)пропиоламида
 N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)
 пиридин-4-ил)пропиоламида
 35 N-(2-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]
 пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)пропиоламида
 (E)-N-(2-(2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)
 бут-2-енамида
 (Z)-N-(2-(2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)
 40 бут-2-енамида
 (Z)-3-фтор-N-(2-(2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-
 4-ил)бут-2-енамида
 (E)-3-фтор-N-(2-(2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-
 4-ил)бут-2-енамида
 45 N-(2-(2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)
 метакриламида
 N-(2-(2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)
 этенсульфонамида

(E)-N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(Z)-N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

5 (Z)-3-фтор-N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(E)-3-фтор-N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

10 N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)метакриламида

N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)этенсульфонамида

3,3-дифтор-N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

15 3-метил-N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

20 (E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

25 (E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((6-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

30 (E)-N-(3-(2-((6-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида

(E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((6-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

35 (E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((6-(2-(гидроксиметил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

40 N-(3-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)пропиоламида

N-(3-(2-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)пропиоламида

N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)пропиоламида

45 N-(3-(2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)пропиоламида

(E)-N-(3-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(Z)-N-(3-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(Z)-3-фтор-N-(3-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

5 (E)-3-фтор-N-(3-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

N-(3-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)метакриламида

10 N-(3-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)этенсульфонамида

(E)-N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(Z)-N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

15 (Z)-3-фтор-N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(E)-3-фтор-N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

20 N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)метакриламида

N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)этенсульфонамида

3,3-дифтор-N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

25 3-метил-N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(E)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

30 (E)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(E)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

35 (E)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((6-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(E)-N-(2-(2-((6-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида

(E)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

40 (E)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((6-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(E)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(E)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((6-(2-(гидроксиметил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

45 N-(2-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)пропиоламида

N-(2-(2-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)пропиоламида

N-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)пропиоламида

N-(2-(2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)пропиоламида

5 (E)-N-(2-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(Z)-N-(2-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

10 (Z)-3-фтор-N-(2-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(E)-3-фтор-N-(2-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

N-(2-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)метакриламида

15 N-(2-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)этенсульфонамида

(E)-N-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

20 (Z)-N-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(Z)-3-фтор-N-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(E)-3-фтор-N-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

25 (Z)-3-фтор-N-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

N-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)метакриламида

30 3,3-дифтор-N-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

3-метил-N-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(E)-3-фтор-N-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

35 N-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)этенсульфонамида

(E)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

40 (E)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(E)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(E)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((4-(пиперидин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

45 (E)-N-(2-(2-((4-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида

(E)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(Е)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(Е)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((4-(пирролидин-3-иламино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

5 (Е)-4-(диметиламино)-N-(2-(2-((4-(2-(гидроксиметил)морфолино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

N-(2-(2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)пропиоламида

N-(2-(2-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)пропиоламида

N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)

10 пропиоламида

N-(2-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)пропиоламида

(Е)-N-(2-(2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(Z)-N-(2-(2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

15 (Z)-3-фтор-N-(2-(2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(Е)-3-фтор-N-(2-(2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

N-(2-(2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)метакриламида

20 N-(2-(2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)этенсульфонамида

(Е)-N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(Z)-N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

25 (Z)-3-фтор-N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(Е)-3-фтор-N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(Z)-3-фтор-N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

30 N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)метакриламида

3,3-дифтор-N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

35 3-метил-N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

(Е)-3-фтор-N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)бут-2-енамида

N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)

40 этенсульфонамида

(Е)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(Е)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

45 (Е)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(Е)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((6-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(E)-N-(3-(2-((6-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида

(E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

5 (E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((6-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

10 (E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((6-(2-(гидроксиметил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

N-(3-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)пропиоламида

N-(3-(2-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)пропиоламида

N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)пропиоламида

15 N-(3-(2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)пропиоламида

(E)-N-(3-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(Z)-N-(3-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

20 (Z)-3-фтор-N-(3-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(E)-3-фтор-N-(3-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

N-(3-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)метакриламида

N-(3-(2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)этенсульфонамида

25 (E)-N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(Z)-N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

30 (Z)-3-фтор-N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(E)-3-фтор-N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(Z)-3-фтор-N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

35 N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)метакриламида

3,3-дифтор-N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

40 3-метил-N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

(E)-3-фтор-N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)этенсульфонамида

45 8-(4-(2-морфолиноэтокси)пиридин-2-ил)-N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2,4-диамина

8-(4-(2-морфолиноэтокси)пиридин-2-ил)-N2-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-2,4-диамина

N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)-8-(пиридин-2-ил)хиназолин-2,4-диамина
 8-(4-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-2-ил)-N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)
 хиназолин-2,4-диамина

8-(5-(2-морфолиноэтокси)пиридин-2-ил)-N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-
 5 2,4-диамина

8-(5-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-2-ил)-N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)
 хиназолин-2,4-диамина

N2-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-8-(пиридин-2-ил)хиназолин-2,4-диамина

8-(2-фторфенил)-N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диамина
 10 8-(5-хлор-2-фторфенил)-N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-
 диамина

8-(5-хлор-2-фторфенил)-N2-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-
 2,4-диамина

8-(3-фторфенил)-N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диамина

15 8-(2,6-дифторфенил)-N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-
 диамина

8-(2,6-дифторфенил)-N2-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-
 2,4-диамина

8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо[3,4-
 20 d]пиримидин-2,4-диамина

8-(5-(2-(диметиламино)этокси)-2-фторфенил)-N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо
 [3,4-d]пиримидин-2,4-диамина

8-(3-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]
 пиримидин-2,4-диамина

25 8-(3-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]
 пиримидин-2,4-диамина

8-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]
 пиримидин-2,4-диамина

8-(4-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]
 30 пиримидин-2,4-диамина

8-(2-фтор-4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо[3,4-
 d]пиримидин-2,4-диамина

8-(4-(2-(диметиламино)этокси)-2-фторфенил)-N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиридо
 [3,4-d]пиримидин-2,4-диамина

35 8-(2-фторфенил)-N2-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-
 диамина

N2-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-8-(пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-
 диамина

8-(2-фтор-4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N2-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиридо
 40 [3,4-d]пиримидин-2,4-диамина

8-(4-(2-морфолиноэтокси)пиридин-2-ил)-N2-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]
 пиримидин-2,4-диамина

8-(4-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-2-ил)-N2-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]
 пиримидин-2,4-диамина

45 8-(5-(2-морфолиноэтокси)пиридин-2-ил)-N2-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]
 пиримидин-2,4-диамина

8-(5-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-2-ил)-N2-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]
 пиримидин-2,4-диамина

- N2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-8-(пиридин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диамина
8-(4-(2-морфолиноэтокси)пиридин-2-ил)-N2-(4-морфолинофенил)хиназолин-2,4-
диамина
- 8-(4-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-2-ил)-N2-(4-морфолинофенил)хиназолин-2,4-
5 диамина
8-(5-(2-морфолиноэтокси)пиридин-2-ил)-N2-(4-морфолинофенил)хиназолин-2,4-
диамина
8-(5-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-2-ил)-N2-(4-морфолинофенил)хиназолин-2,4-
диамина
- 10 N2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-8-(пиридин-2-ил)хиназолин-2,4-диамина
8-(2-фторфенил)-N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2,4-диамина
8-(5-хлор-2-фторфенил)-N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2,4-диамина
8-(3-фторфенил)-N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2,4-диамина
8-(3-фторфенил)-N2-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-2,4-диамина
- 15 8-(2,6-дифторфенил)-N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2,4-диамина
8-(5-хлор-2-фторфенил)-N2-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-2,4-диамина
8-(2,6-дифторфенил)-N2-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-2,4-диамина
8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-
2,4-диамина
- 20 8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N2-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)
хиназолин-2,4-диамина
8-(5-(2-(диметиламино)этокси)-2-фторфенил)-N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)
хиназолин-2,4-диамина
8-(5-(2-(диметиламино)этокси)-2-фторфенил)-N2-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)
- 25 хиназолин-2,4-диамина
8-(3-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2,4-
диамина
8-(3-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2,4-
диамина
- 30 8-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2,4-
диамина
8-(4-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-2,4-
диамина
8-(2-фтор-4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)хиназолин-
- 35 2,4-диамина
8-(4-(2-(диметиламино)этокси)-2-фторфенил)-N2-(6-морфолинопиридин-3-ил)
хиназолин-2,4-диамина
8-(2-фторфенил)-N2-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-2,4-диамина
8-(2-фтор-4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N2-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)
- 40 хиназолин-2,4-диамина
8-(2-фторфенил)-N2-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диамина
8-(5-хлор-2-фторфенил)-N2-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диамина
8-(3-фторфенил)-N2-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диамина
8-(2,6-дифторфенил)-N2-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диамина
- 45 8-(5-хлор-2-фторфенил)-N2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-
диамина
8-(2,6-дифторфенил)-N2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-
диамина

8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N2-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]
пиримидин-2,4-диамина

8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиридо[3,4-
d]пиримидин-2,4-диамина

5 8-(5-(2-(диметиламино)этокси)-2-фторфенил)-N2-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]
пиримидин-2,4-диамина

8-(5-(2-(диметиламино)этокси)-2-фторфенил)-N2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиридо
[3,4-d]пиримидин-2,4-диамина

10 8-(3-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N2-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-
2,4-диамина

8-(3-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-N2-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]
пиримидин-2,4-диамина

8-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N2-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-
2,4-диамина

15 8-(4-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-N2-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]
пиримидин-2,4-диамина

8-(2-фтор-4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N2-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]
пиримидин-2,4-диамина

20 8-(4-(2-(диметиламино)этокси)-2-фторфенил)-N2-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]
пиримидин-2,4-диамина

8-(2-фторфенил)-N2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диамина

8-(2-фтор-4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиридо[3,4-
d]пиримидин-2,4-диамина

8-(2-фторфенил)-N2-(4-морфолинофенил)хиназолин-2,4-диамина

25 8-(2-фторфенил)-N2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2,4-диамина

8-(5-хлор-2-фторфенил)-N2-(4-морфолинофенил)хиназолин-2,4-диамина

8-(5-хлор-2-фторфенил)-N2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2,4-диамина

8-(3-фторфенил)-N2-(4-морфолинофенил)хиназолин-2,4-диамина

8-(2,6-дифторфенил)-N2-(4-морфолинофенил)хиназолин-2,4-диамина

30 8-(2,6-дифторфенил)-N2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2,4-диамина

8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N2-(4-морфолинофенил)хиназолин-2,4-
диамина

8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-
2,4-диамина

35 8-(5-(2-(диметиламино)этокси)-2-фторфенил)-N2-(4-морфолинофенил)хиназолин-2,4-
диамина

8-(3-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N2-(4-морфолинофенил)хиназолин-2,4-диамина

8-(3-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-N2-(4-морфолинофенил)хиназолин-2,4-диамина

8-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N2-(4-морфолинофенил)хиназолин-2,4-диамина

40 8-(4-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-N2-(4-морфолинофенил)хиназолин-2,4-диамина
8-(2-фтор-4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N2-(4-морфолинофенил)хиназолин-2,4-
диамина

8-(4-(2-(диметиламино)этокси)-2-фторфенил)-N2-(4-морфолинофенил)хиназолин-2,4-
диамина

45 8-(2-фтор-4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-
2,4-диамина

(Е)-N-(3-(4-амино-2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)-4-
(диметиламино)бут-2-енамида

N-(3-(4-амино-2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида
 N-(3-(4-амино-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)
 акриламида

(E)-N-(3-(4-амино-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)
 5 -4-(диметиламино)бут-2-енамида

N-(3-(4-амино-2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-
 8-ил)фенил)акриламида

(E)-N-(3-(4-амино-2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-
 8-ил)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида

10 N-(3-(4-амино-2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)пропиоламида

N-(3-(4-амино-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)
 пропиоламида

N-(3-(4-амино-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)
 этенсульфонамида

15 N-(3-(4-амино-2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)метакриламида

N-(3-(4-амино-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)
 метакриламида

(E)-N-(2-(4-амино-2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)-4-
 (диметиламино)бут-2-енамида

20 N-(2-(4-амино-2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(4-амино-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-
 4-ил)акриламида

(E)-N-(2-(4-амино-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-
 4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида

25 N-(2-(4-амино-2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-
 8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(E)-N-(2-(4-амино-2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-
 8-ил)пиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида

N-(2-(4-амино-2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)

30 пропиоламида

N-(2-(4-амино-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-
 4-ил)пропиоламида

N-(2-(4-амино-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-
 4-ил)этенсульфонамида

35 (E)-N-(3-(4-амино-2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)-4-
 (диметиламино)бут-2-енамида

N-(3-(4-амино-2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(4-амино-2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)
 фенил)акриламида

40 (E)-N-(3-(4-амино-2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-
 ил)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида

N-(3-(4-амино-2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)
 хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(E)-N-(3-(4-амино-2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)
 45 хиназолин-8-ил)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида

N-(3-(4-амино-2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)
 пропиоламида

N-(3-(4-амино-2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)

фенил)пропиоламида

N-(3-(4-амино-2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)

фенил)этенсульфонамида

(E)-N-(3-(4-амино-2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)

5 -4-(диметиламино)бут-2-енамида

N-(3-(4-амино-2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)

акриламида

N-(3-(4-амино-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

10 (E)-N-(3-(4-амино-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида

N-(3-(4-амино-2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

15 (E)-N-(3-(4-амино-2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида

N-(3-(4-амино-2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)пропиоламида

N-(3-(4-амино-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)пропиоламида

20 N-(3-(4-амино-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)этенсульфонамида

(E)-N-(2-(4-амино-2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида

25 N-(2-(4-амино-2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(4-амино-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(E)-N-(2-(4-амино-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида

30 N-(2-(4-амино-2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(E)-N-(2-(4-амино-2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида

35 N-(2-(4-амино-2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)пропиоламида

N-(2-(4-амино-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)пропиоламида

N-(2-(4-амино-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)этенсульфонамида

40 (E)-N-(2-(4-амино-2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида

N-(2-(4-амино-2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

45 N-(2-(4-амино-2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(E)-N-(2-(4-амино-2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида

N-(2-(4-амино-2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)

хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(Е)-N-(2-(4-амино-2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида

N-(2-(4-амино-2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)пропиоламида

N-(2-(4-амино-2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)пропиоламида

N-(2-(4-амино-2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)этенсульфонамида

(Е)-N-(3-(4-амино-2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида

N-(3-(4-амино-2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(4-амино-2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

N-(2-(4-амино-2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

(Е)-N-(3-(4-амино-2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида

N-(3-(4-амино-2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

(Е)-N-(3-(4-амино-2-((6-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида

N-(3-(4-амино-2-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)пропиоламида

N-(3-(4-амино-2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)пропиоламида

N-(3-(4-амино-2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)этенсульфонамида

трет-бутил 4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилата

N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-(гидроксиметил)-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

8-(3-акриламидофенил)-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-7-карбоксамида

N-(3-(7-(2-амино-2-оксоэтил)-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-

8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-ацетамидо-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-7-хлорхиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-7-(гидроксиметил)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-7-(2-амино-2-оксоэтил)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-8-(3-акриламидофенил)хиназолин-7-карбоксамида

N-(3-(7-ацетамидо-2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

2-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида

N-(3-(2-((2-гидроксиметил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-хлорфенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)бензамида

N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-(гидроксиметил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(2-фтор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(2-хлор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(2-гидроксиметил)-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(2-метокси-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(2-(фторметил)-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-фторфенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-хлорфенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-(гидроксиметил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-(фторметил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-метоксифенил)акриламида

5 N-(6-(2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

N-(6-(2-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

N-(6-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

10 N-(6-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

N-(4-(2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

N-(4-(2-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

N-(4-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

15 N-(4-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

N-(5-(2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламида

N-(5-(2-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламида

N-(5-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)

20 акриламида

N-(5-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)

акриламида

N-(2-(2-((2-хлор-4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-хлор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)

25 акриламида

N-(2-(2-((2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-хлорфенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

30 N-(2-(2-((2-фтор-4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)

акриламида

N-(2-(2-((2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

35 N-(2-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

2-((8-(4-акриламидопиридин-2-ил)хиназолин-2-ил)амино)-5-морфолинобензамида

2-((8-(4-акриламидопиридин-2-ил)хиназолин-2-ил)амино)-5-(пиперазин-1-ил)бензамида

2-((8-(4-акриламидопиридин-2-ил)хиназолин-2-ил)амино)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)

40 бензамида

5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-((8-(4-акриламидопиридин-2-ил)хиназолин-2-ил)амино)бензамида

N-(2-(2-((2-(гидроксиметил)-4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

45 N-(2-(2-((2-(гидроксиметил)-4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-(гидроксиметил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-(гидроксиметил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

5 N-(2-(7-хлор-2-((2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(7-фтор-2-((2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

10 N-(3-(2-((2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-7-фторхиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-хлор-2-((2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(2-(7-(2-амино-2-оксоэтил)-2-((2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

15 N-(2-(7-(2-амино-2-оксоэтил)-2-((2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(2-(2-((2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-7-(гидроксиметил)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

20 N-(2-(2-((2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-7-(гидроксиметил)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

8-(4-акриламидопиридин-2-ил)-2-((2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-7-карбоксамида

8-(4-акриламидопиридин-2-ил)-2-((2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-7-карбоксамида

25 N-(3-(7-фтор-2-((2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-(2-амино-2-оксоэтил)-2-((2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

30 N-(3-(7-(2-амино-2-оксоэтил)-2-((2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-7-(гидроксиметил)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-7-(гидроксиметил)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

35 8-(3-акриламидофенил)-2-((2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-7-карбоксамида

8-(3-акриламидофенил)-2-((2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-7-карбоксамида

40 N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)оксазол-2-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)тиазол-2-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)тиофен-2-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

45 N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-имидазол-2-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-имидазол-5-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-пиразол-5-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((3-(4-метилпиперазин-1-ил)изоксазол-5-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

5 N-(3-(2-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

10 N-(3-(2-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)тиофен-2-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(5-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)оксазол-2-ил)акриламида

15 N-(4-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-1H-имидазол-2-ил)акриламида

N-(1-метил-5-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-1H-имидазол-2-ил)акриламида

20 N-(2-(2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фениламино)хиназолин-8-ил)пиримидин-4-ил)акриламида

N-(6-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиримидин-4-ил)акриламида

N-(5-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)изоксазол-3-ил)акриламида

25 N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-1H-пиразол-5-ил)акриламида

N-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)тиазол-5-ил)акриламида

N-(5-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)тиазол-2-ил)акриламида

30 N-(5-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)тиофен-2-ил)акриламида

N-(4-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)тиофен-2-ил)акриламида

35 1-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)морфолино)проп-2-ен-1-она

(R)-1-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)морфолино)проп-2-ен-1-она

40 (S)-1-(2-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)морфолино)проп-2-ен-1-она

1-(2-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)морфолино)проп-2-ен-1-она

1-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

45 (R)-1-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

(S)-1-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

1-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

(R)-1-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

5 (S)-1-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

1-(4-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

10 N-(1-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиперидин-4-ил)акриламида

1-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

(R)-1-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

15 (S)-1-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

1-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

(S)-1-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)

20 пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

(R)-1-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она

N-(1-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пирролидин-3-ил)акриламида

25 N-(1-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиперидин-3-ил)акриламида

N-(1-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиперидин-3-ил)акриламида

1-(4-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она

30 N-(4-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиримидин-2-ил)акриламида

N-(6-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиразин-2-ил)акриламида

35 N-(3-(2-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(2-фтор-3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(2-хлор-3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

40 N-(6-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

N-(4-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

45 N-(5-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламида

трет-бутил 4-(4-((8-(2-фторфенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилата

трет-бутил 4-(4-((8-(2-хлорфенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилата

трет-бутил 4-(4-((8-(3-фторфенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилата

5 трет-бутил 4-(4-((8-(5-хлор-2-фторфенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилата

трет-бутил 4-(4-((8-(3-хлорфенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилата

трет-бутил 4-(4-((8-фенилхиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилата

10 трет-бутил 4-(4-((8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилата

N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)пропионамида

N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-7-метилхиназолин-8-ил)фенил)акриламида

15 N-(3-(2-((6-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-фторфенил)акриламида

N-(3-(7-метил-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

20 пропионамида

(E)-N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида

N-(3-(2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

25 N-(3-(2-((4-(4-(2,2-дифторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(5-(2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

30 акриламида

(E)-N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-хлорфенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида

N-(2-фтор-3-(2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

35 (E)-4-(диметиламино)-N-(2-фтор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида

N-(3-(2-((4-((2-фторэтил)(метил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

N-(2-фтор-3-(2-((4-((2-фторэтил)(метил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

40 акриламида

N-(3-(2-((4-((2-гидроксиэтил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(4-фтор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

N-(2-циано-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

45 акриламида

N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

1-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-5,6-дигидропиридин-

1(2H)-ил)проп-2-ен-1-она

N-(3-(2-((3-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(4-хлор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((3-циано-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((3-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

метил 4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилата

N-(3-(2-((4-(3-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-((3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(2-фтор-3-(2-((4-((3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((5-хлор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-(2-гидроксиацетил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)-N-метилпиперазин-1-карбоксамида

N-(3-(2-((4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

5-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида

N-(3-(2-((5-циано-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-фтор-2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

метил 4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)-1-метилпиперазин-2-карбоксилата

4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)-1-метилпиперазин-2-карбоновой кислоты

N-(3-(2-((4-(2-оксооксазолидин-3-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)-1-метилпиперазин-2-карбоксамида

N-(3-(2-((4-(1H-имидазол-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(3-оксоморфолино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(2-оксоимидазолидин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(3-гидроксипирролидин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-((1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(4-циано-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

5 метил 2-акриламидо-6-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)бензоата

N-(3-(2-((4-(1,4-оксазепан-4-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

метил 2-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоата

10 N-(3-(2-((4-((3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(2-метоксиэтокси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

15 N-(3-(2-((4-(2-гидроксиэтокси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(2-(азетидин-1-ил)этокси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(2-(диметиламино)этокси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

20 N-(3-(2-((4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(S)-N-(3-(2-((4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(S)-N-(3-(2-((4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

25 акриламида

(R)-N-(3-(2-((4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

N-(3-(2-((4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

30 N-(3-(2-((4-(3-оксопиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(R)-N-(3-(2-((4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

N-(3-(2-((4-((1-ацетилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

35 (S)-N-(3-(2-((4-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-((1-ацетилазетидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

(R)-N-(3-(2-((4-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

40 акриламида

N-(3-(2-((4-((1-ацетилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

N-(3-(2-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

45 (S)-N-(3-(2-((4-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

(S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

(R)-N-(3-(2-((4-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(R)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

5 (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(R)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-((2-фторэтил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

10 N-(3-(2-((4-((2,2-дифторэтил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-((1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

15 N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-((1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)

20 фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

25 N-(3-(2-((3,5-дифтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2,6-дифтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

30 акриламида

N-(3-(2-((3,5-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2,6-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

35 N-(3-(2-((3,5-дифтор-4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2,6-дифтор-4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)

40 фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-хлор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

45 N-(3-(2-((2-циано-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-(гидроксиметил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

2-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-5-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)бензамида

5 N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-хлор-4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

10 N-(3-(2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-циано-4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)-2-(гидроксиметил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

15 2-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-5-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)бензамида

N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

20 N-(3-(2-((2-хлор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-циано-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

25 2-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-5-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)бензамида

N-(3-(2-((4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)-2-(гидроксиметил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

30 N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-хлор-4-(4-(2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-циано-4-(4-(2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

35 2-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-5-(4-(2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил)бензамида

N-(3-(2-((4-(4-(2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

40 N-(3-(2-((2-(гидроксиметил)-4-(4-(2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((3-(гидроксиметил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

45 N-(3-(2-((3-хлор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((3-циано-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

5-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)бензамида

N-(3-(2-((4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-3-(гидроксиметил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

5 N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((3-хлор-4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

10 N-(3-(2-((3-циано-4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

5-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-2-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)бензамида

N-(3-(2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)-3-(гидроксиметил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

15 N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((3-хлор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

20 N-(3-(2-((3-циано-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

5-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-2-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)бензамида

N-(3-(2-((4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)-3-(гидроксиметил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

25 N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-(2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((3-хлор-4-(4-(2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

30 N-(3-(2-((3-циано-4-(4-(2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

5-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-2-(4-(2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил)бензамида

N-(3-(2-((3-(гидроксиметил)-4-(4-(2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

35 (S)-N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-(2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

(R)-N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-(2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

40 N-(3-(2-((3-фтор-4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((3-фтор-4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

45 N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((3-фтор-4-((1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((3-фтор-4-((1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(((3R,4S)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

5 N-(3-(2-((4-(((3S,4S)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-(((4-(((3S,4R)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

10 N-(3-(2-((4-(((3R,4R)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-(((4-(((3R,4S)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-(((4-(((3S,4S)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

15 N-(3-(2-((4-(((3S,4R)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-
8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-(((4R)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)
20 фенил)акриламида

N-(3-(2-((5-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(4-(2-((4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

25 N-(5-(2-((4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламида

N-(2-(2-((4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(6-(2-((4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

N-(4-фтор-3-(2-((4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(2-фтор-3-(2-((4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

35 N-(4-фтор-3-(2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-
8-ил)фенил)акриламида

N-(5-(2-(((4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламида

N-(4-(2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

N-(4-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

N-(4-(2-((3-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

45 N-(5-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)
пиридин-3-ил)акриламида

N-(5-(2-((3-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламида

N-(4-фтор-3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(4-(2-((2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

5 N-(4-(2-((3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

N-(5-(2-((2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламида

10 N-(5-(2-((3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламида

N-(3-(2-((6-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((5-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

15 N-(4-(2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

N-(2-(2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

20 N-(6-(2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

N-(4-фтор-3-(2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(4-фтор-3-(2-((6-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

25 N-(5-(2-((6-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламида

N-(4-(2-((6-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

30 N-(4-(2-((2-фтор-4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

N-(4-(2-((3-фтор-4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

N-(5-(2-((2-фтор-4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламида

35 N-(5-(2-((3-фтор-4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламида

N-(3-(2-((6-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

40 N-(3-(2-((5-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(4-(2-((4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

N-(5-(2-((4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламида

45 N-(2-(2-((4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(6-(2-((4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

N-(3-(2-((2-(гидроксиметил)-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

2-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-5-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)бензамида

5 N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((3-хлор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

10 N-(3-(2-((3-циано-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

5-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-2-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)бензамида

N-(3-(2-((3-(гидроксиметил)-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

15 N-(3-(2-((6-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((5-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

20 N-(4-(2-((4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

N-(5-(2-((4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламида

N-(2-(2-((4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

25 N-(6-(2-((4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

N-(4-фтор-3-(2-((4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

30 N-(2-фтор-3-(2-((4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(4-фтор-3-(2-((6-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(5-(2-((6-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламида

35 N-(4-(2-((6-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

N-(4-(2-((2-фтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

40 N-(4-(2-((3-фтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

N-(5-(2-((2-фтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламида

N-(5-(2-((3-фтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламида

45 N-(4-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

N-(5-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламида

N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-4-фторфенил)акриламида

N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-фторфенил)акриламида

5 N-(4-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

N-(5-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламида

10 N-(2-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(6-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-4-фторфенил)акриламида

15 N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-фторфенил)акриламида

N-(4-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

20 N-(5-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламида

N-(2-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-4-ил)акриламида

N-(6-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

25 N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-4-фторфенил)акриламида

N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-фторфенил)акриламида

30 N-(3-(2-((4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)-7-метилхиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-фтор-2-((4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(7-(гидроксиметил)-2-((4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

35 N-(3-(2-((4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида

N-(4-(7-фтор-2-((4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

40 N-(4-(7-фтор-2-((3-фтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

N-(4-(7-фтор-2-((2-фтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида

N-(3-(7-фтор-2-((3-фтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

45 N-(3-(7-фтор-2-((2-фтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(2,3-дифтор-4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)-7-метилхиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-5-фторфенил)акриламида

N-(5-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-фторфенил)акриламида

5 N-(2-фтор-5-(2-((6-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-фтор-5-(2-((6-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

10 N-(3-(2-((4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-(2-амино-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

15 N-(3-(2-((4-(4-(2-амино-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-2-фторфенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(1Н-пиразол-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

20 N-(3-(2-((2,5-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2,5-дифтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

N-(3-(2-((2,5-дифтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

25 N-(3-(2-((2,5-дифтор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

и N-(3-(2-((4-(4-(2-амино-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида.

30 В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение, выбранное из соединений, указанных в таблице 1, ниже, и их фармацевтически приемлемых солей.

Таблица 1

Иллюстративные соединения по настоящему изобретению

Соединение No.	Химическое название
C001	N-(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
35 C002	N-(3-(2-((2-метокси-4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
C003	N-(3-(2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
C004	N-(4-морфолинофенил)-8-фенилхиназолин-2-амин
C005	N-(3-(4-амино-2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламид
C006	трет-бутил 4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилат
C007	8-(5-хлор-2-фторфенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин
40 C008	8-(3-хлорфенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин
C009	8-(3-фторфенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин
C010	8-(2-фторфенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин
C011	8-(2-хлорфенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин
C012	N-(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламид
C013	трет-бутил 4-(4-((8-(2-фторфенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат
45 C014	трет-бутил 4-(4-((8-(2-хлорфенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат
C015	трет-бутил 4-(4-((8-(3-фторфенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат
C016	трет-бутил 4-(4-((8-(5-хлор-2-фторфенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат
C017	трет-бутил 4-(4-((8-(3-хлорфенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат
C018	трет-бутил 4-(4-((8-фенилхиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат

	C019	трет-бутил 4-(4-((8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат
	C020	N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)пропионамид
	C021	N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
5	C022	N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)ацетамид
	C023	8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин
	C024	8-(5-хлор-2-фторфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин
	C025	8-(3-хлорфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин
	C026	8-(2-хлорфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин
	C027	8-(3-фторфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин
10	C028	8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин
	C029	N-(3-(2-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C030	8-фенил-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин
	C031	8-(2-фторфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин
	C032	N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C033	N-(3-(7-метил-2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
15	C034	N-(3-(7-метил-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C035	N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-7-метилхиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C036	N-(3-(2-((6-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C037	N-(3-(7-(гидроксиметил)-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C038	N-(3-(2-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-фторфенил)акриламид
	C039	N-(5-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламид
20	C040	N-(5-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламид
	C041	N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C042	N-(3-(7-метил-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)пропионамид
	C043	N-(3-(2-((2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C044	N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C045	N-(2-фтор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
25	C046	N-(3-(2-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C047	N-(5-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламид
	C048	N-(2-фтор-3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C049	N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-фторфенил)акриламид
	C050	(E)-N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид
30	C051	N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-хлорфенил)акриламид
	C052	(E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамид
	C053	N-(3-(2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C054	N-(2-хлор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C055	N-(3-(2-((2-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
35	C056	N-(3-(2-((4-(4-(2,2-дифторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C057	N-(4-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламид
	C058	N-(5-(2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламид
	C059	N-(3-(2-((4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C060	(E)-N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-хлорфенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид
40	C061	N-(2-фтор-3-(2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C062	(E)-4-(диметиламино)-N-(2-фтор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамид
	C063	N-(2-метокси-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C064	N-(3-(2-((4-(4-(2-фторэтил)метил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C065	N-(2-фтор-3-(2-((4-(4-(2-фторэтил)метил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
45	C066	N-(3-(2-((4-(4-(2-гидроксиэтил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C067	N-(4-фтор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C068	N-(2-циано-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C069	N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C070	1-(4-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он
	C071	1-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он

5	C072	N-(3-(2-((3-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C073	N-(4-хлор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C074	N-(3-(2-((3-циано-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C075	N-(3-(2-((3-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C076	метил 4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат
10	C077	N-(3-(2-((4-(3-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C078	N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C079	N-(3-(2-((4-((3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C080	N-(2-фтор-3-(2-((4-((3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C081	N-(3-(2-((5-хлор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
15	C082	N-(3-(2-((4-(4-(2-гидроксиацетил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C083	4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)-N-метилпиперазин-1-карбоксамид
	C084	N-(3-(2-((4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C085	5-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида
	C086	N-(3-(2-((5-циано-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
20	C087	N-(3-(7-фтор-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C088	N-(3-(7-фтор-2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C089	метил 4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)-1-метилпиперазин-2-карбоксилат
	C090	4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)-1-метилпиперазин-2-карбоновая кислота
	C091	N-(3-(2-((4-(2-оксооксазолидин-3-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
25	C092	N-(3-(2-((4-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C093	4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)-1-метилпиперазин-2-карбоксамид
	C094	N-(3-(2-((4-(1Н-имидазол-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C095	N-(3-(2-((4-(3-оксоморфолино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C096	N-(3-(2-((4-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
30	C097	N-(3-(2-((4-(2-оксоимидазолидин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C098	N-(3-(2-((4-(3-гидроксипирролидин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C099	N-(3-(2-((4-((1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C100	N-(4-циано-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C101	метил 2-акриламидо-6-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)бензоат
35	C102	N-(3-(2-((4-(1,4-оксазепан-4-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C103	N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C104	метил 2-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоат
	C105	N-(3-(2-((4-((3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C106	N-(3-(2-((4-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
40	C107	N-(3-(2-((4-(2-метоксиэтокси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C108	N-(3-(2-((4-(2-гидроксиэтокси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C109	N-(3-(2-((4-(2-(азетидин-1-ил)этокси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C110	N-(3-(2-((4-(2-(диметиламино)этокси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C111	N-(3-(2-((4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
45	C112	N-(3-(2-((4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C113	(S)-N-(3-(2-((4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C114	(S)-N-(3-(2-((4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C115	(R)-N-(3-(2-((4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C116	N-(3-(2-((4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
50	C117	N-(3-(2-((4-(3-оксопиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C118	N-(3-(2-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C119	(R)-N-(3-(2-((4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C120	N-(3-(2-((4-((1-ацетилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C121	(S)-N-(3-(2-((4-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
55	C122	N-(3-(2-((4-((1-ацетилазетидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C123	(R)-N-(3-(2-((4-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C124	N-(3-(2-((4-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C125	N-(3-(2-((4-((1-ацетилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C126	N-(3-(2-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
60	C127	(S)-N-(3-(2-((4-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C128	(S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

5	C129	(R)-N-(3-(2-((4-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C130	(R)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C131	(S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C132	N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-1H-пиразол-5-ил)акриламид
	C133	(R)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C134	N-(3-(2-((4-((2-фторэтил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C135	N-(3-(2-((4-((2,2-дифторэтил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C136	N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C137	N-(3-(2-((4-((1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C138	N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
10	C139	N-(3-(2-((4-((1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C140	N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C141	N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C142	N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C143	N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
15	C144	N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C145	N-(3-(2-((4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C146	N-(3-(2-((3,5-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C147	N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C148	N-(3-(2-((2,6-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
20	C149	N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C150	N-(3-(2-((4-(4-(2-амино-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C151	N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C152	N-(3-(2-((4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C153	N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
25	C154	N-(3-(2-((4-(4-(2-амино-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-2-фторфенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C155	N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C156	N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C157	N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C158	N-(3-(2-((4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C159	N-(3-(2-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
30	C160	N-(3-(2-((2,5-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C161	N-(3-(2-((2,5-дифтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C162	N-(3-(2-((2,5-дифтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C163	N-(3-(2-((2,5-дифтор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C164	N-(3-(2-((4-(4-(2-амино-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
35	C165	N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид
	C166	N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I связывается с киназой, включая, но ими не ограничиваясь, Abl, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, A-Raf, B-Raf, Brk, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c-Raf-1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Frk, Fyn, Gsk3alpha, Gsk3beta, HCK, Her2/Erbb2, Her4/Erbb4, IGF1R, IKK beta, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, KDR, Kit, Lck, Lyn, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC alpha, PKC beta, PKC theta, Plk1, Pyk2, ROCK1, ROCK2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, TrkB, Yes и Zap70, включая любые их мутировавшие версии. Например, соединение формулы I связывается с киназой, выбранной из группы, состоящей из EGFR, HER2, HER4, KDR, ALK, ARK5, BLK, BTK, FMS, ITK, JAK1, JAK2, JAK3, PLK1, PLK2, PLK3, PLK4, FAK и SNARK. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I связывается с киназой, выбранной из группы, состоящей из мутантов EGFR, таких как EGFR del E746-A750, EGFR del E747-

E749/A750P, EGFR del E747-S752/P753S, EGFR del E747-T751/Sins/A750P, EGFR del S752-I759, EGFR G719S, EGFR G719C, EGFR L861Q, EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR L858R/T790M. Например, соединение формулы I связывается с киназой, которая представляет собой EGFR L858R, EGFR T790M или мутант EGFR L858R/T790M. В некоторых вариантах

- 5 осуществления соединения формулы I связывается с киназой, включая, но ими не ограничиваясь, Abl, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, A-Raf, B-Raf, Brk, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c-Raf-1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Frk, Fyn, Gsk3alpha, Gsk3beta, HCK, Her2/ErbB2, Her4/ErbB4, IGF1R, IKK beta, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, KDR, Kit, Lck, Lyn, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC alpha, PKC beta, PKC theta, Plk1, Pyk2, ROCK1, ROCK2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, TrkB, Yes и Zap70, включая любые их мутировавшие версии, со значением Kd, которое ниже, чем 50 мкМ, 25 мкМ, 10 мкМ, 5 мкМ или 1 мкМ, как измерено анализом *in vitro*. Например, соединение формулы I связывается с киназой, выбранной из группы, состоящей из EGFR, EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR del E746-A750 или мутанта EGFR L858R/T790M, Her2, Her4, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Btk, Met, Pim1, Pim2, Pim3, Pyk2, KDR, Src и Ret, и любых их мутировавших версий со значением Kd, которое ниже, чем 50 мкМ, 25 мкМ, 10 мкМ, 5 мкМ или 1 мкМ, как измерено анализом *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I связывается с киназой, выбранной из группы, состоящей из Btk, KDR, EGFR, EGFR L858R, EGFR T790M или мутанта EGFR L858R/T790M со значением Kd, которое ниже, чем 50 мкМ, 25 мкМ, 10 мкМ, 5 мкМ или 1 мкМ, как измерено анализом *in vitro*. Например, соединение формулы I связывается с киназой, которая представляет собой EGFR, EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR del E746-A750, мутант EGFR L858R/T790M со значением Kd, которое ниже, чем 50 мкМ, 25 мкМ, 10 мкМ, 5 мкМ или 1 мкМ, как измерено анализом *in vitro*.

- В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы I ингибирует киназу, включая, но ими не ограничиваясь, Abl, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, A-Raf, B-Raf, Brk, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c-Raf-1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Frk, Fyn, Gsk3alpha, Gsk3beta, HCK, Her2/ErbB2, Her4/ErbB4, IGF1R, IKK beta, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, KDR, Kit, Lck, Lyn, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC alpha, PKC beta, PKC theta, Plk1, Pyk2, ROCK1, ROCK2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, TrkB, Yes и Zap70, включая любые их мутировавшие версии. Например, соединение формулы I ингибирует киназу, выбранную из группы, состоящей из EGFR, Btk, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Lck, Lyn, Met, Pim1, Pim2, Pim3, Pyk2, KDR, Src и Ret, и любые их мутировавшие версии. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I ингибирует киназу, выбранную из группы, состоящей из EGFR, EGFR L858R, EGFR del E746-A750, EGFR T790M или мутанта EGFR L858R/T790M. Например, соединение формулы I ингибирует киназу, которая представляет собой EGFR или мутанта EGFR L858R/T790M. В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы I ингибирует киназу, включая, но ими не ограничиваясь, Abl, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, A-Raf, B-Raf, Brk, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c-Raf-1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Frk, Fyn, Gsk3alpha, Gsk3beta, HCK, Her2/ErbB2, Her4/ErbB4, IGF1R, IKK beta, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, KDR, Kit, Lck, Lyn, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC alpha, PKC beta, PKC theta,

Plk1, Pyk2, ROCK1, ROCK2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, TrkB, Yes и Zap70, включая любые их мутировавшие версии со значением IC_{50} в анализе *in vitro* 10 мкМ, 5 мкМ, 2 мкМ, 1 мкМ, 500 нМ, 200 нМ, 100 нМ или менее, как установлено киназным анализом *in vitro*. Например, соединение формулы I ингибирует киназу, выбранную из группы, состоящей из EGFR., HER2, HER3, HER4, KDR, ALK, ARK5, BLK, BTK, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FMS, ITK, JAK1, JAK2, JAK3, PLK1, PLK2, PLK3, PLK4, FAK, И SNARK, Src и Ret, и любые их мутировавшие версии со значением IC_{50} в анализе *in vitro* 10 мкМ, 5 мкМ, 2 мкМ, 1 мкМ, 500 нМ, 200 нМ, 100 нМ или менее, как установлено киназным анализом *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I ингибирует киназу, выбранную из группы, состоящей из EGFR, EGFR L858R, EGFR del E746-A750, EGFR T790M или мутанта EGFR L858R/T790M со значением IC_{50} в анализе *in vitro*, равным 10 мкМ, 5 мкМ, 2 мкМ, 1 мкМ, 500 нМ, 200 нМ, 100 нМ или менее, как установлено киназным анализом *in vitro*. Например, соединение формулы I ингибирует киназу, которая представляет собой EGFR или мутант EGFR L858R/T790M со значением IC_{50} в анализе *in vitro* 10 мкМ, 5 мкМ, 2 мкМ, 1 мкМ, 500 нМ, 200 нМ, 100 нМ или менее, как установлено киназным анализом *in vitro*.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I ингибирует активность одной или более киназ, выбранных из группы, состоящей из EGFR, EGFR L858R, EGFR T790M или EGFR L858R/T790M со значением IC_{50} в анализе *in vitro*, равным 1 мкМ, 500 нМ, 200 нМ, 100 нМ, 50 нМ, 25 нМ или менее, как установлено киназным анализом *in vitro*.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I селективно ингибирует активность одной или нескольких киназ, выбранных из группы, состоящей из Abl, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, A-Raf, B-Raf, Brk, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c-Raf-1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Frk, Fyn, Gsk3alpha, Gsk3beta, HCK, Her2/ErbB2, Her4/ErbB4, IGF1R, IKK beta, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, KDR, Kit, Lck, Lyn, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC alpha, PKC beta, PKC theta, Plk1, Pyk2, ROCK1, ROCK2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, TrkB, Yes и Zap70, включая любые их мутировавшие версии. Например, соединение формулы I селективно ингибирует активность одной или нескольких киназ, выбранных из группы, состоящей из EGFR, EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR del E746-A750 или EGFR L858R/T790M, HER2, HER3, HER4, KDR, ALK, ARK5, BLK, BTK, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FMS, ITK, JAK1, JAK2, JAK3, PLK1, PLK2, PLK3, PLK4, FAK и SNARK, Src и Ret. В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы I селективно ингибирует активность одной или нескольких киназ, выбранных из группы, состоящей из EGFR, EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR del E746-A750 или мутанта EGFR L858R/T790M.

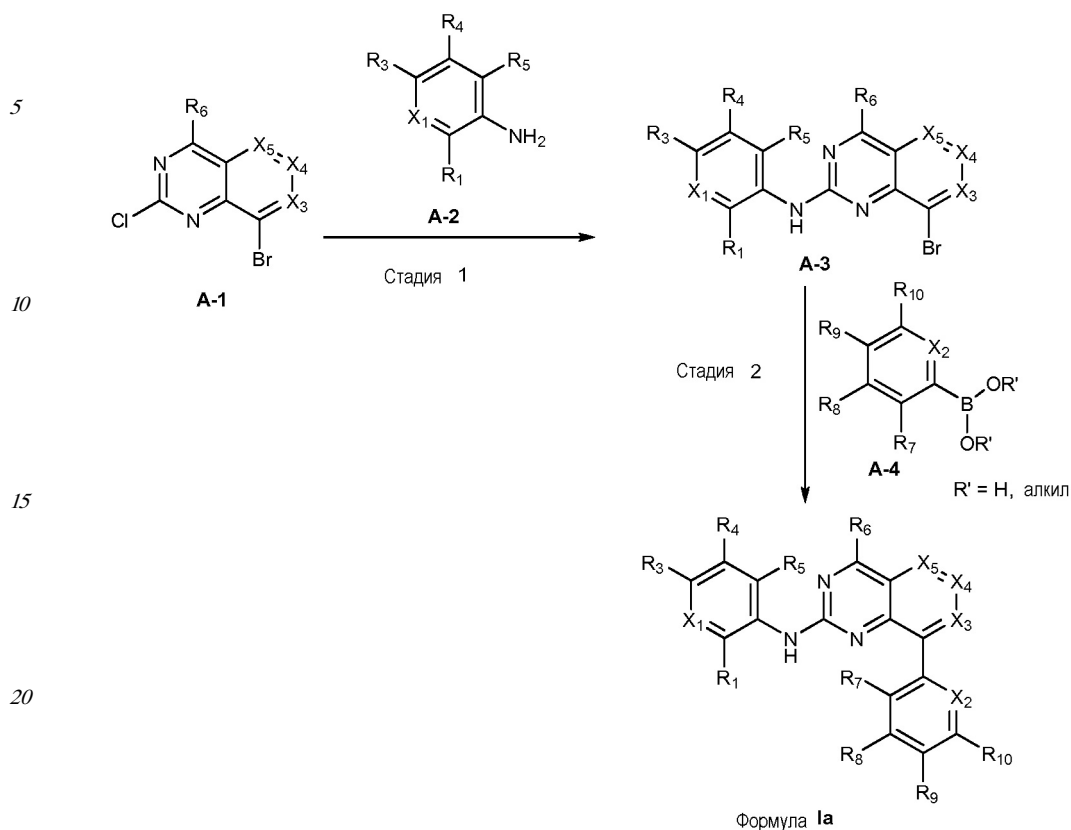
В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы I селективно ингибирует активность EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR del E746-A750 или мутанта EGFR L858R/T790M по отношению к одной или нескольким киназам, выбранным из группы, состоящей из ABL1, AKT1 (PKB alpha), AURKB (Aurora B), BLK, BTK, CDK1/циклин B, CHEK1 (CHK1), CSF1R (FMS), CSNK1G2 (CK1 gamma 2), EGFR (ErbB1), FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGR, FLT3, FRAP1 (mTOR), FYN, IGF1R, IKKB (IKK beta), INSR, JAK1, JAK2, JAK3, KDR, KIT, LCK, LYN A, MAP2K1 (MEK1), MAP4K5 (KHS1), MAPK1 (ERK2), MAPK14 (p38 alpha), MAPKAPK2, MET (cMet), PDGFRB (PDGFR beta), PIK3CA/PIK3R1 (p110 alpha/p85 alpha)PRKCB2 (PKC beta II), PTK2B (FAK2), PTK6 (Brk), RAF1 (cRAF)

Y340D Y341D, RET, RPS6KB1 (p70S6K), SRC, SRMS (Srm), и YES1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I селективно ингибирует активность одной или нескольких киназ, выбранных из группы, состоящей из EGFR L858R, EGFR T790M EGFR del E746-A750 или EGFR L858R/T790M со значением IC_{50} , которое равно $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{3}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{5}$, $\frac{1}{7}$, $\frac{1}{10}$, $\frac{1}{15}$, $\frac{1}{20}$, $\frac{1}{25}$, $\frac{1}{30}$, $\frac{1}{40}$, $\frac{1}{50}$, $\frac{1}{100}$, $\frac{1}{150}$, $\frac{1}{200}$, $\frac{1}{300}$, $\frac{1}{400}$, $\frac{1}{500}$, $\frac{1}{1000}$, $\frac{1}{2000}$ или менее, чем IC_{50} для киназы, выбранной из группы, состоящей из ABL1, AKT1 (PKB alpha), AURKB (Aurora B), BLK, BTK, CDK1/циклин B, CHEK1 (CHK1), CSNK1G2 (CK1 gamma 2), EGFR (ErbB1), FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGR, FLT3, FRAP1 (mTOR), FYN, IGF1R, IKBKB (IKK beta), INSR, JAK1, JAK2, JAK3, KDR, KIT, LCK, LYN A, MAP2K1 (MEK1), MAP4K5 (KHS1), MAPK1 (ERK2), MAPK14 (p38 alpha), MAPKAPK2, MET (cMet), PDGFRB (PDGFR beta), PIK3CA/PIK3R1 (p110 alpha/p85 alpha)PRKCB2 (PKC beta II), PTK2B (FAK2), PTK6 (Brk), RAF1 (cRAF) Y340D Y341D, RET, RPS6KB1 (p70S6K), SRC, SRMS (Srm) и YES1.

В некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений формулы I способны ингибировать клеточную пролиферацию. Например, в некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений формулы I ингибирует пролиферацию опухолевых клеток или линий опухолевых клеток. Например, такие клеточные линии экспрессируют киназу, которая представляет собой EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR del E746-A750 или мутант EGFR L858R/T790M. В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы I ингибируют пролиферацию клеток A549, A431, HCC827 или H1975 *in vitro* или на модели *in vivo*, такой как мышьяная модель ксенотрансплантата. В некоторых вариантах осуществления, пролиферация клеток HCC827 или H1975, культивируемых *in vitro* может быть ингибирована с IC_{50} менее чем 100 мкМ, 75 мкМ, 50 мкМ, 25 мкМ, 15 мкМ, 10 мкМ, 5 мкМ, 3 мкМ, 2 мкМ, 1 мкМ или менее одним или несколькими соединениями формулы I.

В. Способы получения

Соединения, описанные в настоящем документе, можно получить способами, описанными ниже. Материалы, используемые в настоящем описании, являются либо коммерчески доступными, либо получены способами синтеза, известными в данной области. Эти схемы не ограничиваются перечисленными соединениями или какими-либо конкретными заместителями, которые используют в иллюстративных целях. Хотя различные стадии описаны и изображены на схеме А, стадии в некоторых случаях могут быть выполнены в другом порядке, чем в порядке, показанном на схеме А. Различные модификации этих схем реакций синтеза могут быть проведены и будут предложены специалистам в данной области, со ссылкой на описание, содержащееся в данной заявке. Нумерация не обязательно соответствует нумерации пунктов или других таблиц.

Схема А

25 На схеме А, А-1 взаимодействует с А-2 в присутствии основания. Подходящие основания включают Cs_2CO_3 , NaNH , KN , $t\text{-BuOK}$, LiH и CaH_2 . Подходящие растворители включают, но ими не ограничиваются, DMF , ДМСО , DMA и N -метил пиперидон. Реакцию обычно проводят при температуре в интервале от 25 до 240°C . Реакция

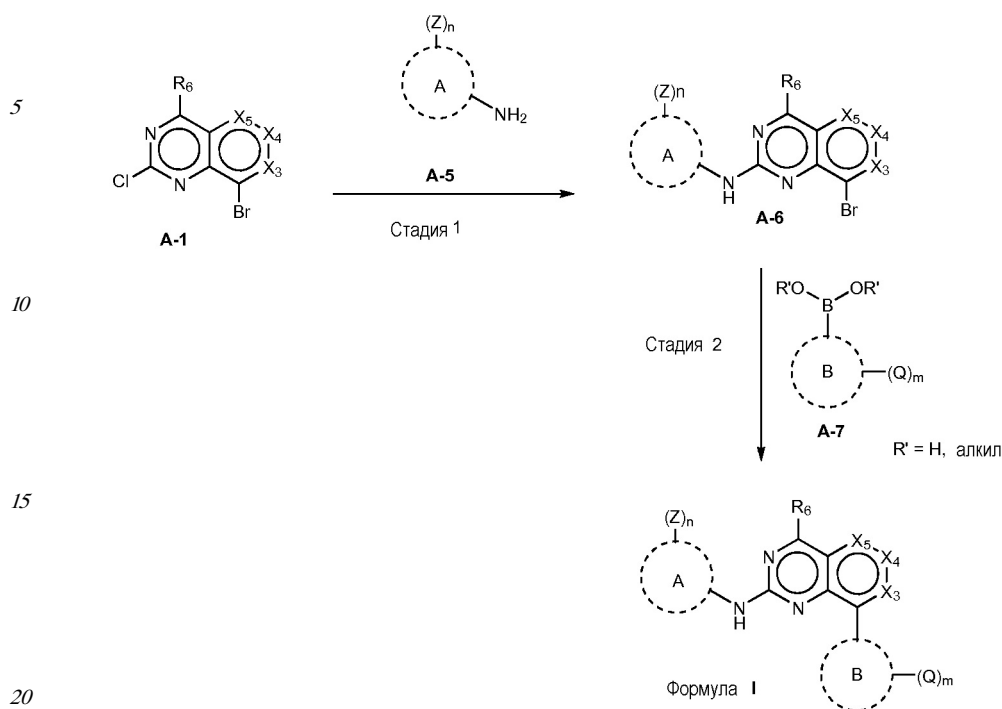
30 перекрестного сочетания Сузуки А-3 с бороновой кислотой или сложным эфиром А-4 в присутствии основания, такого как Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 и Pd -катализатора, дает соединения формулы Ia. Реакцию обычно проводят при температуре в интервале от 25 до 180°C в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, вода, тетрагидрофуран, или их смесь.

35

40

45

Схема В



На схеме В, А-1 взаимодействует с А-5 в присутствии основания. Подходящие основания включают Cs_2CO_3 , NaNH , KNH , $t\text{-BuOK}$, LiH и CaH_2 . Подходящие растворители включают, но ими не ограничиваются, DMF , DMSO , DMA и N -метил пиперидон. Реакцию обычно проводят при температуре в интервале от 25 до 240°C . Реакция перекрестного сочетания Сузуки А-6 с бороновой кислотой или сложным эфиром А-7 в присутствии основания, такого как Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 и Pd -катализатор, дает соединения формулы I. Реакцию обычно проводят при температуре в интервале от 25 до 180°C в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, вода, тетрагидрофуран, или их смесь.

С. Фармацевтические композиции и составы

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, составляли в фармацевтические композиции. В конкретных вариантах осуществления фармацевтические композиции сформулированы обычным способом с использованием одного или нескольких физиологически приемлемых носителей, включая

35

эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые могут быть использованы фармацевтически. Надлежащий состав зависит от выбранного пути введения. Любые фармацевтически приемлемые способы, носители и эксципиенты используются в качестве подходящих для составления фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе:

40

Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

45

Предусмотренное в настоящем описании представляет собой фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы I и фармацевтически приемлемый разбавитель(и), эксципиент(ы) или носитель(носители). В некоторых вариантах

осуществления соединения по настоящему изобретению вводят в виде фармацевтических композиций, в которых соединения формулы I, смешивают с другими активными ингредиентами, как в комбинированной терапии. В настоящем описании охватываются все комбинации активных веществ, приведенных в разделе комбинированной терапии, ниже, и по всему тексту описания. В конкретных вариантах осуществления фармацевтические композиции включают одно или несколько соединений формулы I.

Фармацевтическая композиция, как используется в настоящем описании, относится к смеси соединения формулы I, с другими химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие средства, суспендирующие средства, загустители и/или эксципиенты. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. В некоторых вариантах осуществления, применяемые на практике способы лечения или применения, приводимые в настоящем документе, терапевтически эффективного количества соединений формулы I по настоящему изобретению, представляют собой введение в виде фармацевтической композиции млекопитающему, имеющего заболевание или состояние, подлежащее лечению. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения млекопитающим является человек. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективные количества варьируют в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, активности используемого соединения и других факторов. Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть использованы отдельно или в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами в качестве компонентов смесей.

В одном из вариантов осуществления одно или несколько соединений формулы I получают в водном растворе. В конкретных вариантах осуществления водный раствор выбран из, только в качестве примера, физиологически совместимого буфера, такого как раствор Хэнка, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. В других вариантах осуществления одно или несколько соединений формулы I получают для чресслизистого введения. В конкретных вариантах осуществления составы для чресслизистого введения включают пенетранты, которые подходят для конкретного барьера, прохождение через который требуется обеспечить. В других вариантах осуществления, где соединения, описанные в настоящем документе, сформулированы для других парентеральных инъекций, подходящие лекарственные формы включают водные или неводные растворы. В конкретных вариантах осуществления такие растворы включают физиологически совместимые буферы и/или эксципиенты.

В другом варианте осуществления соединения, описанные в настоящем документе, получены для перорального введения. Соединения, описанные в настоящем документе, в том числе соединения формулы I, которые получены путем объединения активных соединений с, например, фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами. В различных вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, сформулированы в лекарственные формы для перорального применения, которые включают, только в качестве примера, таблетки, порошки, пилюли, драже, капсулы, жидкости, гели, сиропы, эликсиры, взвеси, суспензии и тому подобное.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические препараты для перорального применения получают путем смешивания одного или нескольких твердых эксципиентов с одним или несколькими соединениями, описанными в настоящем документе, необязательно измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления подходящих вспомогательных веществ, если это желательно, для получения таблеток или ядер драже. Подходящими эксципиентами являются, в

частности, наполнители, такие как сахара, в том числе лактоза, сахароза, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, такие как, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза; или другие, такие как: поливинилпирролидон (PVP или повидон) или фосфат кальция. В конкретных вариантах осуществления необязательно добавлены дезинтегрирующие средства. Дезинтегрирующие средства включают, только в качестве примера, поперечно-сшитую кроскармеллозу натрия, поливинилпирролидон, агар или альгиновую кислоту или ее соль, такую как альгинат натрия.

В одном из вариантов осуществления лекарственные формы, такие как драже и таблетки, имеют одно или несколько подходящих покрытий. В конкретных вариантах осуществления концентрированные растворы сахара используются для покрытия лекарственной формы. Растворы сахара, необязательно, содержат дополнительные компоненты, такие, как только в качестве примера, гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лака и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красители и/или пигменты также необязательно добавляют к покрытиям для целей идентификации. Кроме того, красители и/или пигменты, необязательно, используют для характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективные количества по меньшей мере одного из соединений, описанных в настоящем документе, сформулированы в другие пероральные лекарственные формы. Лекарственные формы для перорального применения включают твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие, запаянные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. В конкретных вариантах осуществления твердые капсулы содержат активные ингредиенты в смеси с одним или более наполнителем. Наполнители включают, в качестве только примера, лактозу, связующие, такие как крахмалы, и/или смазывающие вещества, такие как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторы. В других вариантах осуществления мягкие капсулы, содержат одно или несколько активных соединений, которые могут быть растворены или суспендированы в подходящей жидкости. Подходящие жидкости включают, в качестве только примера, один или более жирное масло, жидкий парафин или жидкий полиэтиленгликоль. Кроме того, необязательно добавлены стабилизаторы.

В других вариантах осуществления терапевтически эффективные количества по меньшей мере одного из соединений, описанных в настоящем документе, сформулированы для буккального или сублингвального введения. Лекарственные формы, подходящие для буккального или сублингвального введения включают, в качестве только примера, таблетки, пастилки или гели. В других вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, сформулированы для парентерального введения, в том числе составов, подходящих для болюсной инъекции или непрерывной инфузии. В конкретных вариантах осуществления составы для инъекций представлены в стандартной лекарственной форме (например, в ампулах) или в многодозовых контейнерах. Возможно к составам для инъекций добавлены консерванты. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция соединения формулы I формулируется в форме, подходящей для парентерального введения в виде стерильной суспензии, раствора или эмульсии в масляных или водных наполнителях. Составы для парентерального введения, необязательно, содержат

вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. В конкретных вариантах осуществления, фармацевтические составы для парентерального введения включают водные растворы активных соединений в водорастворимой форме. В дополнительных вариантах осуществления, суспензии активных соединений получают в виде подходящих масляных суспензий для инъекций. Подходящие липофильные растворители или носители для использования в фармацевтических композициях, описанных в настоящем документе, включают, в качестве только примера, жирные масла, такие как кунжутное масло, или сложные эфиры синтетических жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. В некоторых конкретных вариантах осуществления водные суспензии для инъекций содержат вещества, которые увеличивают вязкость суспензии, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, сорбит или декстран. Необязательно суспензия содержит подходящие стабилизаторы или средства, которые повышают растворимость соединений, для обеспечения получения высококонцентрированных растворов. Альтернативно, в других вариантах осуществления активный ингредиент находится в форме порошка для разбавления подходящим наполнителем, например, стерильной апиrogenной водой, перед использованием.

В других вариантах осуществления соединения формулы I вводят местно. Соединения, описанные в настоящем документе, сформулированы в различные местно вводимые композиции, такие как растворы, суспензии, лосьоны, гели, пасты, пластинки, содержащие лекарственное средство, бальзамы, кремы или мази. Такие фармацевтические композиции, необязательно, содержат солюбилизаторы, стабилизаторы, увеличивающие тоничность средства, буферы и консерванты.

В других вариантах осуществления соединения формулы I сформулированы для трансдермального введения. В конкретных вариантах осуществления для трансдермальных составов используют устройства для трансдермальной доставки и патчи для трансдермальной доставки и могут быть липофильными эмульсиями или забуференными, водными растворами, растворенными и/или диспергированными в полимере или адгезиве. В различных вариантах осуществления такие патчи сконструированы для непрерывной, пульсирующей или доставки по требованию фармацевтических средств. В дополнительных вариантах осуществления трансдермальную доставку соединений формулы I осуществляют с помощью ионофоретического пластыря и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления трансдермальные пластыри (патчи) обеспечивают контролируемую доставку соединений формулы I. В конкретных вариантах осуществления скорость абсорбции замедляется с помощью регулирующих скорость мембран или путем улавливания соединения внутри полимерной матрицы или геле. В альтернативных вариантах осуществления усилители абсорбции используют для увеличения поглощения. Усилители абсорбции или носители включают абсорбируемые фармацевтически приемлемые растворители, которые способствуют проникновению через кожу. Например, в одном варианте осуществления устройства для трансдермального введения имеют форму повязки, содержащей поддерживающий элемент, резервуар, содержащий соединение необязательно с носителями, при необходимости контролирующей скорость барьер для доставки соединения в кожу хозяина с регулируемой и заранее определенной скоростью в течение продолжительного периода времени, и средства для крепления устройства к коже.

В других вариантах осуществления соединения формулы I получены для введения путем ингаляции. Различные формы, подходящие для введения путем ингаляции, включают, но ими не ограничиваются, аэрозоли, туманы или порошки.

Фармацевтические композиции формулы I в целях удобства доставляют в виде аэрозольного спрея из упаковок под давлением или небулайзера с использованием подходящего пропеллента (например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа). В

5 конкретных вариантах осуществления дозированная единица аэрозоля, находящегося под давлением, определяется с помощью клапана для доставки отмеренного количества. В некоторых вариантах осуществления, капсулы и картриджи, например, в качестве только примера, из желатина для использования в ингаляторе или инсuffляторе сформулированы, содержащими порошкообразную смесь соединения и подходящую

10 порошковую основу, такую как лактоза или крахмал. В других вариантах осуществления соединения формулы I сформулированы в виде композиций для ректального введения, таких как клизмы, ректальные гели, ректальные пены, ректальные аэрозоли, суппозитории, желеобразные свечи или удерживающие клизмы, содержащие обычные основы для суппозитория, такие как масло какао или

15 другие глицериды, а также синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон, ПЭГ и тому подобное. В композициях в форме суппозитория, сначала плавится легкоплавкий воск, такой как, но ими не ограничиваются, смесь глицеридов жирных кислот, необязательно в комбинации с маслом какао.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции формулируют

20 любым обычным способом с использованием одного или нескольких физиологически приемлемых носителей, включая эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые могут быть использованы фармацевтически. Надлежащая лекарственная форма зависит от выбранного способа введения. Любые фармацевтически приемлемые способы, носители

25 и наполнители, необязательно используют в качестве пригодных. Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы I, получены обычным способом, как например, в качестве только примера, с помощью обычных способов смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, заключения в капсулу или таблетирования.

30 Фармацевтические композиции включают по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент и, по меньшей мере, одно соединение формулы I, описанное в настоящем документе, в качестве активного ингредиента. Активный ингредиент находится в форме свободной кислоты или свободного основания, или в форме фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, способы и

35 фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, включают использование N-оксидов, кристаллических форм (также известных как полиморфы), а также активных метаболитов этих соединений, имеющих один и тот же вид активности. Все таутомеры соединений, описанных в настоящем описании, включены в объем соединений, представленных в настоящем документе. Кроме того, соединения,

40 описанные в настоящем документе, охватывают несольватированные, а так же сольватированные формы с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное. Сольватированные формы соединений, представленных в настоящем документе, также рассматриваются как описано в настоящем документе. Кроме того, фармацевтические композиции необязательно

45 включают другие лекарственные или фармацевтические средства, носители, адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие или эмульгирующие средства, раствор промоторов, соли для регулирования осмотического давления, буферы и/или другие терапевтически ценные вещества.

Способы получения композиций, содержащих соединения, описанные в настоящем документе, включают формулирование соединения с одним или несколькими инертными, фармацевтически приемлемыми эксципиентами или носителями с образованием твердой, полутвердой или жидкой композиции. Твердые композиции включают, но ими не ограничиваются, порошки, таблетки, диспергируемые гранулы, капсулы, лепешки и суппозитории. Жидкие композиции включают растворы, в которых соединение растворено, эмульсии, содержащие соединение, или раствор, содержащий липосомы, мицеллы, или наночастицы, содержащие соединение, как описано в настоящем документе. Полутвердые композиции включают, но ими не ограничиваются, гели, суспензии и крема. Форма фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, включает жидкие растворы или суспензии, твердые формы, подходящие для растворения или суспендирования в жидкости перед использованием, или в виде эмульсий. Данные композиции также необязательно содержат небольшие количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких, как смачивающие или эмульгирующие средства, рН-буферные средства и тому подобное.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы I, для иллюстрации принимает форму жидкости, где средства присутствуют в растворе, в суспензии или в обоих. Как правило, когда композицию вводят в виде раствора или суспензии, первая часть средства присутствует в растворе, и вторая часть средства присутствует в форме частиц, в виде суспензии в жидкой матрице. В некоторых вариантах осуществления, жидкая композиция включает гелевый состав. В других вариантах осуществления настоящего изобретения жидкая композиция является водной.

В некоторых вариантах осуществления, подходящая водная суспензия содержит один или несколько полимеров в качестве суспендирующего средства. Подходящие полимеры включают водорастворимые полимеры, такие как целлюлозные полимеры, например, гидроксипропилметилцеллюлоза, и нерастворимые в воде полимеры, такие как поперечно-сшитые карбоксилсодержащие полимеры. Некоторые фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, содержат мукоадгезивный полимер, выбранный, например, из карбоксиметилцеллюлозы, карбомера (полимер акриловой кислоты), поли(метилметакрилата), полиакриламида, поликарбофила, сополимера акриловой кислоты/бутилакрилата, альгината натрия и декстрана.

Подходящие фармацевтические композиции, также, необязательно, включают солюбилизующие средства для улучшения растворимости соединения формулы I. Термин "солюбилизующее средство" обычно включает средства, которые приводят к образованию мицеллярного раствора или истинного раствора средства. Некоторые приемлемые неионогенные поверхностно-активные вещества, например, полисорбат 80, являются подходящими в качестве солюбилизующих средств, как офтальмически приемлемые гликоли, полигликоли, например, полиэтиленгликоль 400, и простые эфиры гликоля.

Кроме того, подходящие фармацевтические композиции необязательно содержат одно или несколько средств, регулирующих рН, или буферных средств, включая кислоты, такие как уксусная, борная, лимонная, молочная, фосфорная и соляная кислоты; основания, такие как гидроксид натрия, фосфат натрия, борат натрия, цитрат натрия, ацетат натрия, лактат натрия и трис-гидроксиметиламинометан; и буферы, такие как цитрат/декстроза, бикарбонат натрия и хлорид аммония. Такие кислоты, основания и буферы включают в количестве, необходимом для поддержания рН композиции в приемлемом диапазоне.

Кроме того, подходящие композиции также, необязательно, содержат одну или несколько солей в количестве, требующемся для доведения осмотичности композиции до приемлемого диапазона. Такие соли включают те, которые имеют катионы натрия, калия или аммония и анионы хлорида, цитрата, аскорбата, бората, фосфата, бикарбоната, сульфата, тиосульфата или бисульфита; подходящие соли включают хлорид натрия, хлорид калия, тиосульфат натрия, бисульфит натрия и сульфат аммония.

Другие подходящие фармацевтические композиции необязательно содержат один или несколько консервантов для ингибирования активности микроорганизмов. Подходящие консерванты включают ртутьсодержащие вещества, такие как мерфен и тиомерсал; стабилизированный диоксид хлора; четвертичные аммониевые соединения, такие как бензалконий хлорид, бромид цетилтриметиламмония и цетилпиридиний хлорид.

Другие подходящие композиции содержат одно или несколько поверхностно-активных веществ для повышения физической стабильности или для других целей.

Подходящие неионные поверхностно-активные вещества включают полиоксиэтилированные глицериды жирных кислот и растительные масла, например, полиоксиэтилированное (60) гидрированное касторовое масло; и полиоксиэтиленалкиловые эфиры и алкилфениловые эфиры, например, октоксинол 10, октоксинол 40.

Другие подходящие композиции содержат один или несколько антиоксидантов для повышения химической стабильности, где это необходимо. Подходящие антиоксиданты включают, в качестве только примера, аскорбиновую кислоту и метабисульфит натрия.

В некоторых вариантах осуществления водные суспензионные композиции упакованы в однократные одноразовые контейнеры. В качестве альтернативы, используют многократные повторно закрываемые контейнеры, и в этом случае обычно композиция содержит консервант.

В альтернативных вариантах осуществления используют другие системы доставки гидрофобных фармацевтических соединений. Липосомы и эмульсии являются примерами наполнителей или носителей, используемых в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, также используют органические растворители, такие как N-метилпирролидон. В дополнительных вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, доставляют с использованием системы с замедленным высвобождением, такой как полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащих терапевтическое средство. Различные материалы с замедленным высвобождением являются подходящими в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, капсулы с замедленным высвобождением высвобождают соединения в течение от нескольких недель до более чем 100 дней. В зависимости от химической природы и биологической стабильности терапевтического реагента, используют дополнительные стратегии для стабилизации белка.

В некоторых вариантах осуществления составы, описанные в настоящем документе, содержат один или несколько антиоксидантов, хелатирующие металлы агенты, тиолсодержащие соединения и/или другие общие стабилизирующие средства. Примеры таких стабилизирующих средств, включают, но ими не ограничиваются: (a) от приблизительно 0,5% до приблизительно 2% масс./об. глицерина, (b) от приблизительно 0,1% до приблизительно 1% масс./об. метионина, (c) от приблизительно 0,1% до приблизительно 2% масс./об. монотиоглицерина, (d) от приблизительно 1 мМ до приблизительно 10 мМ EDTA, (e) от приблизительно 0,01% до приблизительно 2% масс./об. аскорбиновой кислоты, (f) от 0,003% до приблизительно 0,02% масс./об. полисорбата

80, (g) от 0,001% до приблизительно 0,05% масс./об. полисорбата 20, (h) аргинин, (i) гепарин, (j) сульфат декстрана, (k) циклодекстрины, (l) пентозанполисульфат и другие гепариноидов, (m) двухвалентные катионы, такие как магний и цинк; или (n) их комбинации.

5 D. Способы введения

Подходящие способы введения включают, но ими не ограничиваются, пероральное, внутривенное, ректальное, аэрозольное, парентеральное, офтальмологическое, легочное, трансмукозальное, чрескожное, вагинальное, ушное, назальное и местное введение. Кроме того, в качестве только примера, парентеральная доставка включает
10 внутримышечные, подкожные, внутривенные, интрамедуллярные инъекции, а также интратекальные, прямые интравентрикулярные, внутрибрюшинные, внутрилимфатические и интраназальные инъекции.

В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, вводят локально, а не системно, например, путем инъекции соединения
15 непосредственно в орган, часто в виде депо-препарата или состава с замедленным высвобождением. В конкретных вариантах осуществления составы длительного высвобождения вводят путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Кроме того, в других вариантах осуществления лекарственное средство доставляют в системе направленной доставки лекарственного
20 средства, например, в липосомах, покрытых органоспецифическим антителом. В таких вариантах осуществления липосомы доставляются в мишень и селективно поглощаются органом. В других вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, можно вводить в форме состава с быстрым высвобождением, в форме состава с замедленным высвобождением или в форме состава с промежуточной
25 скоростью высвобождения. В других вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, вводят местно.

E. Наборы/Изделия

Для применения в терапевтических целях, описанных в настоящем документе, также предоставляются наборы и изделия. В некоторых вариантах осуществления, такие
30 наборы содержат носитель, упаковку или контейнер, который разделен для помещения в него одного или нескольких контейнеров, таких как ампулы, пробирки и тому подобное, каждый контейнер(ы), содержащий один из отдельных элементов, которые будут использовать в способе, описанном в настоящем документе. Подходящие контейнеры включают, например, флаконы, ампулы, шприцы и пробирки. Контейнеры
35 изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик.

Изделия, представленные в настоящем описании, содержат упаковочные материалы. Упаковочные материалы для использования в упаковке фармацевтических продуктов включают материалы, которые указаны, например, в патент США No. 5323907, 5052558 и 5033252. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают, но ими
40 не ограничиваются, блистерные упаковки, флаконы, пробирки, ингаляторы, насосы, пакеты, ампулы, контейнеры, шприцы, сосуды и любой упаковочный материал, подходящий для выбранного состава и предполагаемого способа введения и лечения. Например, контейнер(ы) содержит одно или более соединений, описанных в настоящем документе, при необходимости в композиции или в комбинации с другим средством,
45 как описано в настоящем документе. Контейнер(ы) необязательно имеют стерильное входное отверстие (например, контейнер представляет собой пакет для внутривенного раствора или флакон, имеющий пробку, прокалываемую иглой для подкожной инъекции). Такие наборы, необязательно содержат соединение с идентификационным

описанием или этикеткой или инструкциями, касающиеся его использования в способах, описанных в настоящем документе.

Например, набор обычно включает один или несколько дополнительных контейнеров, с одним или несколькими различными материалами (такими как реагенты, 5 необязательно в концентрированной форме, и/или устройства), желательными с коммерческой и потребительской точки зрения для применения соединения, описанного в настоящем документе. Неограничивающие примеры таких материалов включают, но ими не ограничиваются, буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы; носитель, пакет, контейнер, флакон и/или пробирку с этикетками с указанием содержимого и/или 10 инструкции по применению, а также листки-вкладыши в упаковку с инструкциями по применению. Также, как правило, включен набор инструкций. Этикетка находится необязательно на контейнере или соединена с контейнером. Например, этикетка находится на контейнере, когда буквы, цифры и другие символы, образующие этикетку прикреплены, сформованы или выгравированы на самом контейнере, этикетка связана 15 с контейнером, когда она присутствует с сосудом или носителем, который также помещен в контейнер, например, в качестве вкладыша. Кроме того, метка используется для указания того, что содержимое будет использоваться для конкретного терапевтического применения. Кроме того, метка указывает инструкции для использования содержимого, например, в способах, описанных в настоящем документе. 20 В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции могут быть в упаковке или дозирующем устройстве, которое содержит одну или несколько дозировочных форм, содержащих соединение по настоящему изобретению. Упаковка может, например, включать металлическую или полимерную пленку, такую как блистерная упаковка. Или упаковка или дозирующее устройство могут сопровождаться 25 инструкциями по введению. Или упаковка или дозирующее устройство могут сопровождаться уведомлением, прикрепленным к контейнеру, в форме, предписанной правительственным агентством по регулированию производства, использования или продажи лекарственных средств, уведомление отражает одобрение использования лекарственных средства для приема людьми или в ветеринарии. Таким уведомлением, 30 например, может быть маркировка, утвержденная Американским управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (U.S. Food and Drug Administration), или утвержденный листок-вкладыш. В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению, изготовленные на основе совместимого фармацевтического носителя, могут также 35 быть получены, помещены в подходящий контейнер и промаркированы для лечения указанного состояния.

Е. Способы применения

Химические соединения, описанные в настоящем документе, могут быть использованы при лечении или при получении лекарственного средства для лечения различных 40 заболеваний. Например, соединения формулы I используют в качестве ингибиторов протеинкиназы. В некоторых вариантах осуществления химические соединения, описанные в настоящем документе, являются ингибиторами одной или нескольких киназ. Например, соединения формулы I являются ингибиторами EGFR и мутантов таких киназы, в том числе EGFR del E746-A750, EGFR del E747-E749/A750P, EGFR del 45 E747-S752/P753S, EGFR del E747-T751/Sins/A750P, EGFR del S752-I759, EGFR G719S, EGFR G719C, EGFR L861Q, EGFR L858R, EGFR T790M или мутанта EGFR L858R/T790M. Таким образом, не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, соединения формулы I являются особенно полезными для лечения или уменьшения тяжести

заболевания, состояния или нарушения, где активация одной или нескольких киназ, таких как EGFR, вовлечена в заболевание, состояние или нарушение. Когда активация EGFR киназы вовлечена в конкретное заболевание, состояние или нарушение, заболевание, состояние или нарушение может также называться как «EGFR-опосредованное заболевание» или симптом заболевания. Соответственно, в другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести заболевания, состояния или нарушения, где активация EGFR и/или других киназ вовлечена в болезненное состояние.

Ингибирование киназ может быть проанализировано *in vitro*, *in vivo* или на клеточных линиях. *In vitro* исследования включают исследования, которые определяют ингибирование как фосфорилазной активности, так и АТФазной активности активированной киназы. Альтернативные исследования *in vitro* количественно определяют способность ингибитора связываться с киназой. Связывание ингибитора может быть измерено введением радиоактивной метки в ингибитор до связывания, выделением ингибитора, комплекса и определением количества связанной радиоактивной метки. Альтернативно связывание ингибитора может быть определено путем проведения эксперимента с конкурентным связыванием, где новые ингибиторы инкубируют с киназой, связанной с известными радиолигандами. При 1 микро-молярной концентрации, одно или несколько соединений по настоящему изобретению показывают по меньшей мере приблизительно 50%, 60%, 70, 80%, 90% или даже выше ингибирование киназ, включая EGFR, EGFR L858R, EGFR del E746-A750, EGFR T790M или EGFR L858R/T790M.

Химические соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены практически в чистом виде, как правило, с помощью стандартных хроматографических методов, до составления в фармацевтически приемлемую форму.

Химические соединения, описанные в настоящем документе, могут быть использованы в лечении различных видов раковых заболеваний. Раковые заболевания, которые могут быть предотвращены и/или которые можно лечить с помощью химических соединений, композиций и способов, описанных в настоящем документе, включают, но ими не ограничиваются, саркомы и карциномы человека, например, карциномы, например, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, рак щитовидной железы, фибросаркома, миксосаркома, липосаркома, хондросаркома, остеогенная саркома, хондрома, ангиосаркома, эндотелиосаркома, лимфангиосаркома, лимфангиоэндотелиосаркома, синовиома, мезотелиома, опухоль Юинга, леймиосаркома, рабдомиосаркома, плоскоклеточный рак, базально-клеточный рак, аденокарцинома, карцинома потовых желез, карцинома сальных желез, папиллярная карцинома, папиллярная аденокарцинома, цистаденокарцинома, медуллярная карцинома, бронхогенная карцинома, почечноклеточный рак, гепатома, карцинома желчного протока, хориокарцинома, семинома, эмбриональная карцинома, опухоль Вильмса, рак шейки матки, тестикулярная опухоль, рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, эпителиальная карцинома, глиома, астроцитома, медуллобластома, краниофарингиома, эпендимома, пинеалома, гемангиобластома, невринома слухового нерва, олигодендроглиома, менингиома, меланома, нейробластома, ретинобластома, лейкоз, например, острый лимфоцитарный лейкоз и острый миелоцитарный лейкоз (миелобластный, промиелоцитарный, миеломоноцитарный, моноцитарный и эритролейкоз); хронический лейкоз (хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз и хронический лимфоцитарный лейкоз); и

истинная полицитемия, лимфома (болезнь Ходжкина и неходжкинская лимфома), множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема и болезнь тяжелых цепей.

В некоторых вариантах осуществления химические соединения, описанные в настоящем документе, используют для лечения раковых заболеваний

- 5 i. пищеварительной системы, включая, без ограничения, пищевода, желудка, тонкой кишки, толстой кишки (в том числе колоректальный рак), печени и внутрипеченочного желчного протока, желчного пузыря и других желчных протоков, поджелудочной железы и других органов пищеварения;
- ii. дыхательной системы, включая, без ограничения, гортань, легкое и бронх, и другие
- 10 органы дыхания;
- iii. кожи;
- iv. щитовидной железы;
- v. груди;
- vi. половой системы, включая, без ограничения, шейку матки, яичник и
- 15 предстательную железу;
- vii. мочевыделительной системы, включая, без ограничения, мочевой пузырь и почку и почечную лоханку; и
- viii. ротовой полости и глотки, включая, без ограничения, язык, рот, глотку, и другую ротовую полость.

- 20 В некоторых вариантах осуществления химические соединения, описанные в настоящем документе, используют для лечения рака толстой кишки, рака печени, рака легкого, меланомы, рака щитовидной железы, рака молочной железы, рака яичника и рака ротовой полости.

- Химические соединения, описанные в настоящем документе, можно также
- 25 использовать в комбинации с другими известными терапевтическими средствами, которые выбирают, исходя из их конкретной полезности в отношении заболевания, которое лечат. Например, химические соединения, описанные в настоящем документе, могут быть полезны в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным
- противораковым и/или цитостатическим средствами. Кроме того, химические
- 30 соединения, описанные в настоящем документе, также могут быть полезны в комбинации с другими ингибиторами частей сигнального пути, которые связывают рецепторы фактора роста клеточной поверхности с ядерными сигналами, инициирующими
- клеточную пролиферацию.

- Такие известные противораковые и/или цитотоксические средства, которые могут
- 35 быть использованы в комбинации с химическими соединениями, описанными в настоящем документе, включают:

- (i) другие антипролиферативные/противоопухолевые лекарственные средства и их
- сочетания, используемые в медицинской онкологии, такие как алкилирующие средства
- (например, цис-платин, оксалиплатин, карбоплатин, циклофосфамид, азотный иприт,
- 40 мельфалан, хлорамбуцил, бусульфан, темозоламид и нитрозомочевина); антиметаболиты
- (например, гемцитабин и антифолаты, такие как фторпиримидины, такие как 5-
- фторурацил и тегафур, ралтитрексед, метотрексат, арабинозид цитозина и
- гидроксимочевина; противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, такие
- как адриамицин, блеомицин, доксорубицин, дауномицин, эпирубицин, идарубицин,
- 45 митомицин-С, дактиномицин и митрамицин); антимитотические средства (например,
- алкалоиды барвинка, такие как винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин и
- таксоиды, такие как таксол и таксотер и ингибиторы полокиназы); и ингибиторы
- топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, такие этопозид и тенипозид,

амсакрин, топотекан и камптотецин);

(ii) цитостатические средства, такие как антиэстрогены (например, тамоксифен, фулвестрант, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и йодоксифен), антиандрогены (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид и ципротерон ацетат), антагонисты LHRH или агонисты LHRH (например, гозерелин, лейпрорелин и бусерелин), прогестогены (например, мегестрол ацетат), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, летрозол, воразол и эксеместан) и ингибиторы 5 α -редуктазы, такие как финастерид;

(iii) средства, которые ингибируют инвазию раковых клеток [например, ингибиторы семейства киназы c-Src, такие как 4-(6-хлор-2,3-метилендиоксианилино)-7-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]-5-тетрагидропиран-4-илоксихиназолин (AZD0530, публикация международной заявки на патент WO 01/94341), N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-{6-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метилпиримидин-4-иламино}тиазол-5-карбоксамид (дазатиниб, BMS-354825, J. Med. Chem., vol. 47, pp.6658-6661), и босутиниб (SKI-606); и ингибиторы металлопротеиназы, такие как маримастат; ингибиторы рецепторной функции урокиназного активатора плазминогена; или антитела против гепараназы];

(iv) ингибиторы функции фактора роста: например, такие ингибиторы включают антитела к фактору роста и антитела к рецептору фактора роста (например, антитело против erbB2 трастумузab [HerceptinTM], антитело против EGFR панитумумаб, антитело против erbB 1 цетуксимаб [Erbitux, C225], и любые антитела против фактора роста или антитела против рецептора фактора роста, раскрытые Stem et al. Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp 11-29); такие ингибиторы также включают ингибиторы тирозинкиназы, например, ингибиторы семейства эпидермального фактора роста (например, ингибиторы тирозинкиназы семейства EGFR, такие как N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (гефитиниб, ZD1839), N-(3-этинилфенил)-6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин (эрлотиниб, OSI-774), и 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)-хиназолин-4-амин (C1 1033) и ингибиторы тирозинкиназы erbB2, такие как лапатиниб); ингибиторы семейства фактора роста гепатоцитов; ингибиторы инсулинового семейства факторов роста; ингибиторы семейства тромбоцитарного фактора роста, такие как иматиниб и/или нилотиниб (AMN107); ингибиторы сериновых/треониновых киназ (например, ингибиторы опосредованной Ras/Raf передачи сигнала, такие как ингибиторы фарнезилтрансферазы, например, сорафениб (BAY 43-9006), типифарниб (RI15777) и лонафарниб (SCH66336)); ингибиторы клеточной сигнализации посредством MEK и/или АКТ киназ; ингибиторы c-kit; ингибиторы киназы abl, ингибиторы киназы P13, ингибиторы киназы Plt3, ингибиторы киназы CSF-IR, ингибиторы киназы IGF рецептора (инсулиноподобного фактора роста); ингибиторы киназы аутога (например, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 и AX39459) и ингибиторы циклинзависимой киназы, такие как ингибиторы CDK2 и/или CDK4;

(v) антиангиогенные средства, такие как, например, средства, ингибирующие действия фактора роста эндотелия сосудов [например, антитело против фактора роста эндотелия сосудов бевацизумаб (AvastinTM) и, например, ингибитор тирозинкиназы рецептора VEGF, например, вандетаниб (ZD6474), ваталаниб (PTK787), сунитиниб (SU11248), акситиниб (AG-013736), пазопаниб (GW 786034) и 4-{4-фтор-2-метилиндол-5-илокси)-6-метокси-7-(3-пирролидин-1-илпропокси)хиназолин (AZD2171; пример 240 в WO 00/47212); соединения, раскрытые в Международных заявках на патент WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 и WO 98/13354; и соединения, действующие при помощи других

механизмов (например, линомид, ингибиторы функции интегрина $\alpha v\beta 3$ и ангиостатин));

(vi) средства, повреждающие сосуды, например, комбретастатин A4 и соединения, раскрытые в Международных заявках на патент WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 и WO 02/08213;

5 (vii) антагонисты эндотелинового рецептора, например, зиботентан (ZD4054) и атрасентан;

(viii) антисмысловая терапия, например, такая, которая направлена на мишени, перечисленные выше, такие как ISIS 2503, антисмысловая терапия на основе гена *ras*;

10 (ix) методы генной терапии, включающие например, методы по замене аберрантных генов, такие как методы в отношении аберрантного p53 или аберрантного BRCA1 или BRCA2, GDEPT (управляемая генами ферментативная пролекарственная терапия), такие как методы с использованием деаминазы цитозина, тимидинкиназы или бактериального фермента нитроредуктазы; и методы по увеличению толерантности пациента в отношении химиотерапии или радиотерапии, такие как генная терапия, 15 обеспечивающая мультилекарственную устойчивость; и

(x) иммунотерапевтические методы, включающие, например, методы *ex-vivo* и *in-vivo* по увеличению иммуногенности клеток опухолей пациента, такие как трансфекция цитокинами, например, интерлейкин 2, интерлейкин 4 или колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов), методы по уменьшению энергии Т-клеток, методы 20 с использованием трансфицированных иммунных клеток, таких как трансфицированные цитокинами дендритные клетки, методы с использованием трансфицированных цитокинами линий клеток опухолей и методы с использованием антиидиотипических антител.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно химическое соединение 25 вводят в комбинации с одним или несколькими средствами, выбранными из паклитаксела, бортезомиба, дакарбазина, гемцитабина, трастузумаба, бевацизумаба, капецитабина, доцетаксела, эрлотиниба, ингибиторов ароматазы, таких как АромазинTM (экземестан), и ингибиторов рецептора эстрогена, таких как ФазлодексTM (фулвестрант).

Когда химическое соединение, описанное в настоящем документе, вводят в организм 30 человека, суточную дозу обычно будет определять лечащий врач, причем доза, как правило варьирует в зависимости от возраста, массы и реакции конкретного субъекта, а также от тяжести симптомов субъекта.

В одном примере применения подходящее количество по меньшей мере одного химического соединения вводят в организм млекопитающего, нуждающегося в лечении 35 рака, например, рака молочной железы. Введение обычно происходит в количестве от приблизительно 0,01 мг/кг массы тела до приблизительно 100 мг/кг массы тела в сутки (вводимом в виде однократной дозы или небольшими дозами), например, по меньшей мере приблизительно 0,1 мг/кг массы тела в сутки. Характерная терапевтическая доза может включать, например, от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 1000 мг 40 химического соединения, в том числе, включая, например, от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг. Количество по меньшей мере одного химического соединения в единичной дозе препарата можно варьировать или регулировать от приблизительно 0,1 мг до 1000 мг, например, от приблизительно 1 мг до 300 мг, например, 10 мг-200 мг, в зависимости от конкретного применения. Вводимое количество будет варьировать 45 в зависимости от конкретного значения IC₅₀, по меньшей мере, одного используемого химического соединения и заключения лечащего врача, с учетом таких факторов, как здоровье, вес и возраст. При применении в комбинациях, в которых по меньшей мере одно химическое соединение, описанное в настоящем документе, не является

единственным активным ингредиентом, это дает возможность вводить меньшие количества по меньшей мере одного химического соединения, и по-прежнему имеет место терапевтический или профилактический эффект.

В некоторых вариантах осуществления Фармацевтический препарат находится в виде стандартной лекарственной формы. В такой форме препарат разделен на единичные дозы, содержащие соответствующие количества активного компонента, например, эффективное количество для достижения желаемой цели.

Фактическая используемая доза может варьировать в зависимости от потребностей субъекта и тяжести состояния, подлежащего лечению. Определение соответствующей дозы для конкретной ситуации находится в компетенции специалиста в данной области. Как правило, лечение начинают с меньших доз, которые меньше, чем оптимальная доза по меньшей мере одного химического соединения. Затем дозу увеличивают небольшими количествами до достижения оптимального эффекта при данных обстоятельствах. Для удобства общую суточную дозу можно разделить и вводить частями в течение дня при желании.

Количество и частота введения по меньшей мере одного химического соединения, описанного в настоящем документе, и, при необходимости других химиотерапевтических средств и/или лучевой терапии, будет регулироваться в соответствии с решением лечащего врача с учетом таких факторов, как возраст, состояние и масса объекта, а также тяжесть заболевания, подвергаемого лечению.

Химиотерапевтическое средство и/или лучевая терапия могут быть введены в соответствии с терапевтическими протоколами, хорошо известными в данной области. Специалистам в данной области очевидно, что введение химиотерапевтического средства и/или лучевой терапии, может варьироваться в зависимости от заболевания, подлежащего лечению, и известных эффектов химиотерапевтического средства и/или лучевой терапии на данное заболевание. Кроме того, в соответствии со знаниями квалифицированного врача-клинициста, терапевтические протоколы (например, количества дозы и время введения) можно варьировать с учетом наблюдаемых у пациента эффектов от вводимых терапевтических средств (например, противоопухолевое средство или излучение), а также с учетом наблюдаемых ответных реакций заболевания на вводимые терапевтические средства.

Кроме того, в общем, по меньшей мере одно химическое соединение, описанное в настоящем документе, и химиотерапевтическое средство не должны вводиться в одной и той же фармацевтической композиции и, возможно, так как физические и химические характеристики различны, должны вводиться другим путем. Например, химические соединения/композиции могут быть введены перорально для создания и поддержания хороших уровней в крови, в то время как химиотерапевтическое средство можно вводить внутривенно. Определение способа введения и целесообразности введения, при возможности, в одной и той же фармацевтической композиции, находится в пределах знаний квалифицированного врача-клинициста. Первоначальное введение может быть осуществлено в соответствии с установленными протоколами, известными в данной области, а затем, на основании наблюдаемых эффектов, доза, способы введения и время введения могут быть изменены лечащим врачом.

Конкретный выбор химического соединения (и, где это целесообразно, химиотерапевтического средства и/или вида излучения), будет зависеть от диагноза лечащих врачей и их оценки состояния субъекта и соответствующего протокола лечения.

Химические соединения, описанные в настоящем документе (и в соответствующих случаях химиотерапевтическое средство и/или излучение), можно вводить одновременно

(например, одновременно, по существу одновременно или в пределах одного и того же протокола лечения) или последовательно, в зависимости от характера пролиферативного заболевания, состояния субъекта и фактического выбора химиотерапевтического средства и/или излучения, которые вводятся совместно (т.е. в пределах единственного протокола лечения) с химическим соединением/композицией.

При комбинированных применениях и использовании, химическое соединение/композиция и химиотерапевтическое средство и/или излучение не вводятся одновременно или по существу одновременно, а первоначальный порядок введения химического соединения/состава, и химиотерапевтического средства и/или излучения, не имеет важное значение. Таким образом, по меньшей мере одно химическое соединение, описанное в настоящем документе, может быть введено вначале с последующим введением химиотерапевтического средства и/или излучения; или химиотерапевтическое средство и/или излучение могут вводиться вначале с последующим введением по меньшей мере одного химического соединения, описанного в настоящем документе. Данное дополнительное введение может быть повторено в течение одного протокола лечения. Определение порядка введения и количества повторений введения каждого терапевтического средства в течение протокола лечения, полностью находится в пределах знаний квалифицированного врача после оценки заболевания, подлежащего лечению, и состояния субъекта. Например, химиотерапевтическое средство и/или излучение могут вводиться вначале, а затем лечение продолжают с введением по меньшей мере одного химического соединения, описанного в настоящем документе, сопровождаясь, при установленной полезности, введением химиотерапевтического средства и/или излучения, и так далее, пока протокол лечения не будет завершен.

Таким образом, в соответствии с опытом и знаниями, практикующий врач может изменять каждый протокол введения химического соединения/композиции для лечения в соответствии с потребностями конкретного субъекта, пока протекает лечение.

Лечащий врач, при оценке эффективности лечения при вводимых дозах, будет учитывать общее самочувствие субъекта, а также более определенные признаки, таких как облегчение симптомов, связанных с заболеванием, ингибирование роста опухоли, фактическое уменьшения размеров опухоли или ингибирование метастазов. Размер опухоли может быть измерен стандартными методами, такими как рентгенологические исследования, например, САТ или МРТ, и последовательные измерения могут быть использованы для оценки о том, что рост опухоли замедляется или даже происходит обратное развитие. Облегчение симптомов, связанных с заболеванием, таких как боль и улучшение общего состояния, также могут быть оказать помощь при вынесении суждения об эффективности лечения.

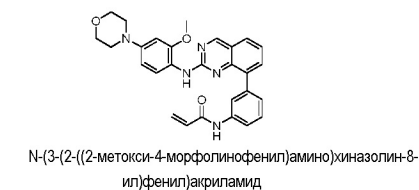
Примеры

Следующие примеры служат для более полного описания способа использования настоящего изобретения. Эти примеры представлены только для иллюстративных целей и не должны служить для ограничения истинного объема настоящего изобретения.

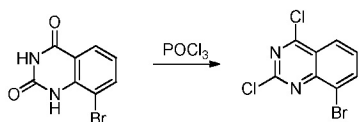
При осуществлении методов, описанных в настоящем изобретении, следует понимать, что ссылку на конкретные буферы, среды, реагенты, клетки, условия культивирования и тому подобное, не следует рассматривать как ограничивающую объем изобретения, а как включающую все родственные продукты, которые, как очевидно специалистам в данной области, могут представлять интерес или иметь значение в конкретном контексте настоящего описания. Например, часто может заменять одну буферную систему или культуральную среду на другую, достигая при этом аналогичного или идентичного результата. Специалистам в данной области известны системы и методики,

с помощью которых без излишних экспериментов можно осуществлять такие замены и которые могут служить для оптимизации методов и процедур, представленных в настоящем описании.

Пример 1: Получение N-(3-(2-((2-метокси-4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



Смесь 2-амино-3-бромбензойной кислоты (10,8 г, 50 ммоль, 1 экв.) и мочевины (15 г, 250 ммоль, 5 экв.) перемешивали при 200°C в течение 3 часов, затем охлаждали и выливали в воду со льдом. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали три раза H₂O и сушили в вакууме с получением 8-бромхиназолин-2,4(1H,3H)-диона в виде желтого твердого вещества (12,1 г, рас.100% выход).



К смеси 8-бромхиназолин-2,4(1H,3H)-диона (12,1 г, 50 ммоль, 1 экв.) в POCl₃ (130 мл) добавляли DMF (0,5 мл). Смесь перемешивали при 130°C в течение 12 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Полученный остаток растворяли в ЭА (100 мл) и выливали в воду со льдом при энергичном перемешивании. Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА==10:1, об./об.) с получением 8-бром-2,4-дихлорхиназолина в виде желтого твердого вещества (9,1 г, выход 60%).

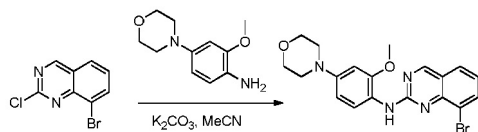


К раствору гидроксида аммония (25 мл, 330 ммоль, 10 экв.) в THF (50 мл), охлажденному до 0°C добавляли раствор 8-бром-2,4-дихлорхиназолина (9,1 г, 32,7 ммоль, 1 экв.) в THF (50 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=10:1, об./об.) с получением 8-бром-2-хлорхиназолин-4-амин в виде желтого твердого вещества (7,1 г, выход 83,5%).

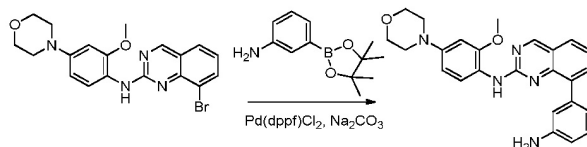


К раствору 8-бром-2-хлорхиназолин-4-амин (7,1 г, 27 ммоль, 1 экв.) в THF (80 мл) при 70°C добавляли по каплям изопентилнитрит (14 мл, 108 ммоль, 4 экв.). Полученную

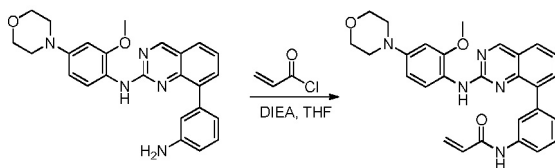
смесь перемешивали при 70°C в течение 12 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=5:1, об./об.) с получением 8-бром-2-хлорхиназолина в виде желтого твердого вещества (1,5 г, выход 23%).



К раствору 2-метокси-4-морфолиноанилина (104 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) и 8-бром-2-хлорхиназолина (121 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли K_2CO_3 (138 мг, 1 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 12 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=3:1, об./об.) с получением 8-бром-N-(2-метокси-4-морфолинофенил)хиназолин-2-амина в виде желтого твердого вещества (29 мг, выход 29%).



К раствору 8-бром-N-(2-метокси-4-морфолинофенил)хиназолин-2-амина (60 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)анилина (50 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (4 мл) добавляли Na_2CO_3 (31,8 мг, 0,3 ммоль, 2 экв.), затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (6 мг, 0,007 ммоль, 0,05 экв.) под защитой N_2 . Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (40 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=1/3, об./об.) с получением 8-(3-аминофенил)-N-(2-метокси-4-морфолинофенил)хиназолин-2-амина в виде желтого твердого вещества (41 мг, выход 64%).

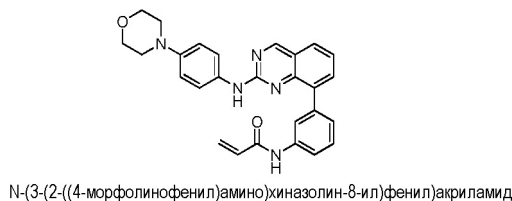


К раствору 8-(3-аминофенил)-N-(2-метокси-4-морфолинофенил)хиназолин-2-амина (41 мг, 0,1 ммоль, 1 экв.) в THF (50 мл) добавляли DIEA (0,06 мл, 0,3 ммоль, 3 экв.), затем добавляли акрилоилхлорид (0,01 мл, 0,12 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=1:3, об./об.) с получением N-(3-(2-((2-метокси-4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида в виде желтого твердого вещества (17,3 мг, выход 36%). НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 482,2, найдено 482,1. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9,07 (с, 1 H), 8,58 (д, 1 H), 8,09-8,11 (м, 1 H), 7,81-7,84 (м, 3 H), 7,71 (дд, 1 H), 7,51-7,55 (м, 2 H), 7,33-7,39 (м, 2 H), 3,90 (с, 3 H), 3,85 (т, 4 H), 3,07 (т, 4 H).

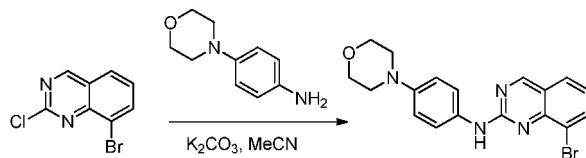
Пример 2: Получение N-(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида

5

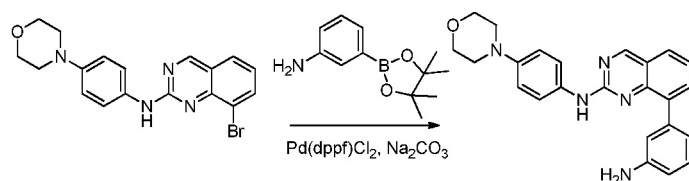


10



К раствору 4-морфолиноанилина (154 мг, 0,86 ммоль, 1 экв.) и 8-бром-2-хлорхиназолина (210 мг, 0,86 ммоль, 1 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли K_2CO_3 (138 мг, 1 ммоль, 2 экв.), и смесь перемешивали при 120°C в течение 12 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=1:1, об./об.) с получением 8-бром-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин в виде коричневого твердого вещества (170 мг, выход 51,5%).

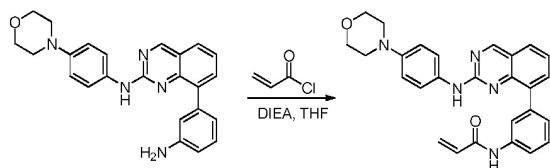
20



25

К раствору 8-бром-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин (77 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.) и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (66 мг, 0,3 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (5 мл) и H_2O (1 мл) добавляли Na_2CO_3 (63 мг, 0,6 ммоль, 3 экв.), затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (16 мг, 0,006 ммоль, 0,1 экв.) под защитой N_2 . Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (30 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=1:2, об./об.) с получением 8-(3-аминофенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин в виде желтого твердого вещества (61 мг, выход 76,8%).

35



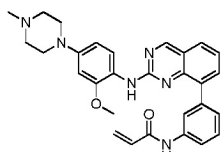
40

К раствору 8-(3-аминофенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин (61 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) в THF (5 мл) добавляли DIEA (0,12 мл, 0,6 ммоль, 4 экв.), затем добавляли акрилоилхлорид (27 мг, 0,3 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем промывали насыщенным соевым раствором, сушили, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=1:2, об./об.) с получением N-(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида в виде желтого твердого вещества (25,1 мг, выход 38,7%) НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 452,2, найдено 452,3. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9,08 (с, 1 H),

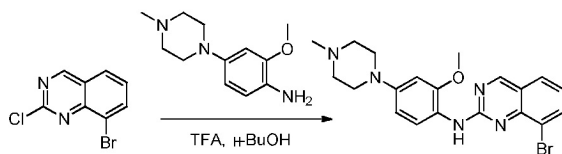
45

8,02-8,05 (м, 1 Н), 7,82-7,84 (м, 2 Н), 7,65-7,73(м, 3 Н), 7,50-7,53 (м, 2 Н), 7,38 (т, 1 Н), 7,26-7,28 (м, 1 Н), 7,21 (с, 1 Н), 6,77-6,81(м, 2 Н), 6,45 (дд, 1 Н), 6,20-6,26 (м, 1 Н), 5,77 (дд, 1 Н), 3,85 (т, 4 Н), 3,07 (т, 4 Н).

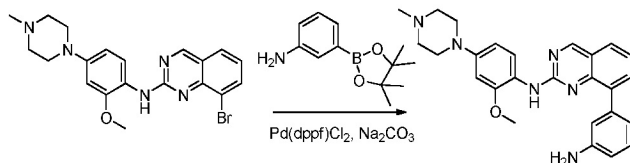
Пример 3: Получение N-(3-(2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



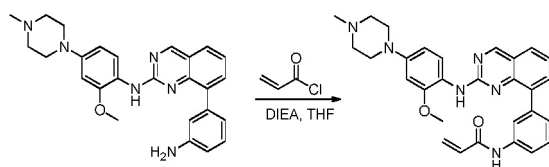
N-(3-(2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид



К раствору 2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина (331 мг, 1,5 ммоль, 1 экв.) и 8-бром-2-хлорхиназолина (363 мг, 1,5 ммоль, 1 экв.) в н-BuOH (10 мл) добавляли TFA (0,14 мл, 1,8 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 12 часов. Раствор затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Полученный остаток растворяли в ЭА (20 мл), промывали водным раствором Na₂CO₃, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (EA/MeOH=5:1, об./об.) с получением 8-бром-N-(2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амина (140 мг, выход 22%).



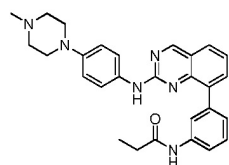
К раствору 8-бром-N-(2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амина (140 мг, 0,33 ммоль, 1 экв.) и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (110 мг, 0,5 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (10 мл) и H₂O (2 мл) добавляли Na₂CO₃ (70 мг, 0,6 ммоль, 3 экв.), затем добавляли Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 0,03 ммоль 0,1 экв.) под защитой N₂. Смесь перемешивали при 90°C под защитой N₂ в течение 12 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (10 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (EA/MeOH=5:1, об./об.) с получением 8-(3-аминофенил)-N-(2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амина (110 мг, выход 75,8%).



К раствору 8-(3-аминофенил)-N-(2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амина (110 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.) в THF (5 мл) добавляли DIEA (0,13 мл, 0,75 ммоль, 3 экв.), затем добавляли акрилоилхлорид (27 мг, 0,3 ммоль, 2 экв.).

Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток перекристаллизовывали из ЭА с получением 8-(3-аминофенил)-N-(2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амина в виде желтого твердого вещества (32,7 мг, выход 26,4%) НРМС ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z вычислено 495,2, найдено 495,3. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 9,08 (с, 1 Н), 8,57 (д, 2 Н), 8,19 (с, 1 Н), 8,10 (с, 1 Н), 7,82-7,87 (м, 3 Н), 7,71 (дд, 1 Н), 7,52-7,54 (м, 2 Н), 7,35-7,42 (м, 2 Н), 6,43-6,54 (м, 2 Н), 6,26-6,37 (м, 2 Н), 5,78 (дд, 1 Н), 3,91 (с, 3 Н), 3,16 (т, 4 Н), 2,64 (т, 4 Н), 2,40 (с, 3 Н).

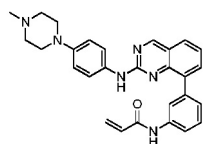
Пример 4: Получение N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)пропионамида



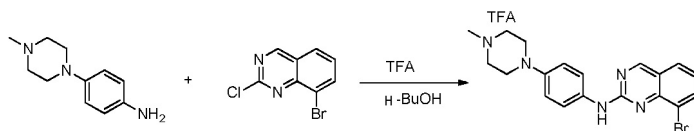
N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)пропионамид

N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)пропионамид (20 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z вычислено 467,2, найдено 467,2. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 9,05 (с, 1 Н), 7,62-7,90 (м, 6 Н), 7,28-7,49 (м, 5 Н), 6,81 (д, 2 Н), 3,15 (т, 4 Н), 2,61 (т, 4 Н), 2,32-2,43 (м, 5 Н), 1,12 (т, 3 Н).

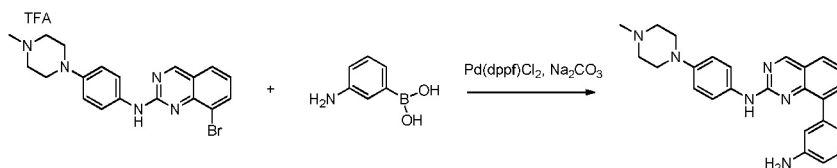
Пример 5: Получение N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид



К суспензии 4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина (9,55 г, 50 ммоль, 1 экв.) и 8-бром-2-хлорхиназолина (12,1 г, 50 ммоль, 1 экв.) в н-БуОН (200 мл) добавляли TFA (7,6 мл, 100 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов. Раствор охлаждали до комнатной температуры и осадок собирали фильтрацией, промывали ЭА, сушили в вакууме с получением 8-бром-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амина в виде твердого вещества зеленого цвета (17,2 г, 67%).



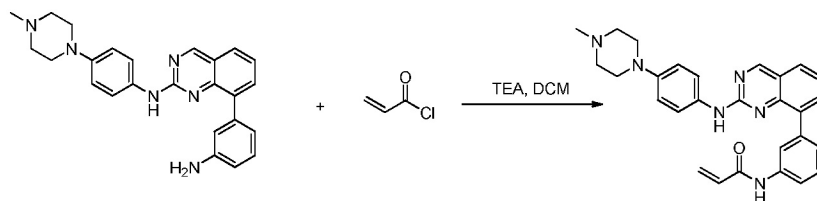
К раствору 8-бром-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амина (17,2 г, 33,6 ммоль, 1 экв.) и (3-аминофенил)бороновой кислоты (5,52 г, 40,3 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (200 мл) и H_2O (40 мл) добавляли Na_2CO_3 (14,2 г, 134,4 ммоль, 4 экв.), затем

добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,4 г, 1,7 ммоль, 0,05 экв.) под защитой N_2 . Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (30 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии ($\text{DCM}/\text{MeOH}=20:1$, об./об.) с получением 8-(3-аминофенил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин

5

в виде желтого твердого вещества (13,3 г, выход 96%).

10



К раствору 8-(3-аминофенил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин (13,3 г, 32,4 ммоль, 1 экв.) в DCM (400 мл), охлажденному на бане со льдом, добавляли ТЕА (9, мл, 64,8 ммоль, 2 экв.), добавляли акрилоилхлорид (3,1 мл, 39 ммоль, 1,2 экв.) по каплям. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным N_2SO_4 , концентрировали и полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии ($\text{DCM}/\text{MeOH}=10:1$, об./об.) с получением N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида в виде желтого твердого вещества (11 г, выход 73%).

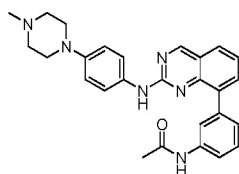
20

НРМС ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z вычислено 465,2, найдено 465,1. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 9,06 (с, 1 Н), 8,00 (с, 1 Н), 7,49-7,97 (м, 8 Н), 7,34-7,39 (м, 2 Н), 6,81 (д, 2 Н), 6,42-6,48 (м, 1 Н), 6,22-6,31 (м, 1 Н), 5,76 (дд, 1 Н), 3,16 (т, 4 Н), 2,64 (т, 4 Н), 2,41 (с, 3 Н).

25

Пример 6: Получение N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)ацетамида

30



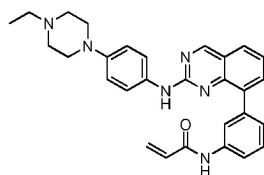
N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)ацетамид

N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)ацетамид (20 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z вычислено 453,2, найдено 453,2. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 9,08 (с, 1 Н), 7,63-7,90 (м, 6 Н), 7,50 (д, 2 Н), 7,38 (т, 1 Н), 7,23 (с, 2 Н), 6,83 (д, 2 Н), 3,17 (т, 4 Н), 2,61 (т, 4 Н), 2,34 (с, 3 Н), 2,19 (с, 3 Н).

35

Пример 7: Получение N-(3-(2-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

40



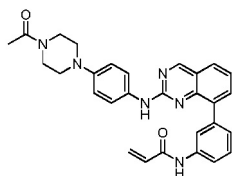
N-(3-(2-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

45

N-(3-(2-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

(44,2 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 479,2, найдено 479,2. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9,07 (с, 1 H), 7,47-7,92 (м, 9 H), 7,38 (т, 1 H), 7,22 (с, 1 H), 6,81 (д, 2 H), 6,42-6,46 (м, 2 H), 5,77 (д, 1 H), 3,21-3,24 (м, 4 H), 2,75-2,81 (м, 4 H), 2,63-2,65 (м, 2 H), 1,22-1,29 (м, 3 H).

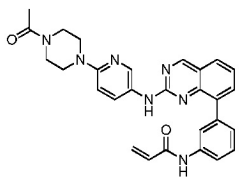
Пример 8: Получение N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (653 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 493,2, найдено 493,1. 1H -ЯМР ($DMCO-d_6$, 300 МГц) δ 10,29 (с, 1 H), 9,70 (с, 1 H), 9,30 (с, 1 H), 7,75-8,01 (м, 6 H), 7,32-7,51 (м, 3 H), 6,73 (д, 2 H), 6,44-6,53 (м, 1 H), 6,24-6,53 (м, 1 H), 5,75-5,79 (м, 1 H), 3,54-3,56 (м, 4 H), 2,90-3,00 (м, 4 H), 2,04 (с, 3 H).

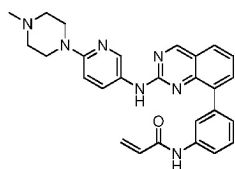
Пример 9: Получение N-(3-(2-((6-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((6-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((6-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (10,4 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 494,2, найдено 494,1. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц) δ 9,10 (с, 1 H), 8,51 (с, 1 H), 8,11-8,13 (м, 1 H), 7,32-7,89 (м, 9 H), 6,26-6,58 (м, 3 H), 5,78 (д, 1 H), 3,40-3,77 (м, 8 H), 2,16 (с, 3 H).

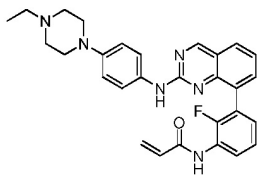
Пример 10: Получение N-(3-(2-((6-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (22 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 466,2, найдено 465,9. 1H -ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 9,18 (с, 1 H), 8,33-8,42 (м, 2 H), 7,82-7,93 (м, 4 H), 7,39-7,49 (м, 3 H), 6,40-6,63 (м, 3 H), 5,80 (дд, 1 H), 3,52-3,54 (м, 4 H), 2,91-2,94 (м, 4 H), 2,63 (с, 3 H).

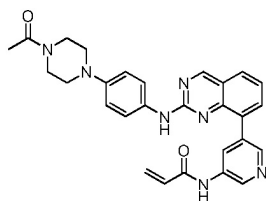
Пример 11: Получение N-(3-(2-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-фторфенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-фторфенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-фторфенил)акриламид (9,1 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 497,2, найдено 497,2. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц) δ 9,09 (с, 1 H), 8,54 (т, 1 H), 7,78-7,80 (м, 3 H), 7,53 (д, 2 H), 7,23-7,43 (м, 4 H), 7,10 (т, 1 H), 6,71 (д, 2 H), 6,30-6,50 (м, 2 H), 5,84 (д, 1 H), 4,64 (д, 2 H), 3,35-3,38 (м, 4 H), 3,00-3,13 (м, 4 H), 2,84-2,89 (м, 2 H), 1,34-1,43 (м, 3 H).

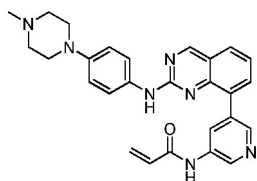
Пример 12: Получение N-(5-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламида



N-(5-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламид

N-(5-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламид (23,7 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 494,2, найдено 494,2. 1H -ЯМР ($DMCO-d_6$, 300 МГц) δ 10,52 (с, 1 H), 9,75 (с, 1 H), 9,32 (с, 1 H), 9,01 (с, 1 H), 8,48-8,50 (м, 2 H), 7,95 (дд, 2 H), 7,70 (д, 2 H), 7,45 (т, 1 H), 6,72 (д, 2 H), 6,28-6,55 (м, 2 H), 5,82 (д, 1 H), 3,50-3,56 (м, 4 H), 2,90-3,02 (м, 4 H), 2,05 (с, 3 H).

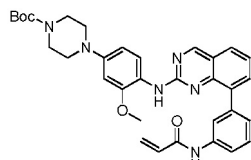
Пример 13: Получение N-(5-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламида



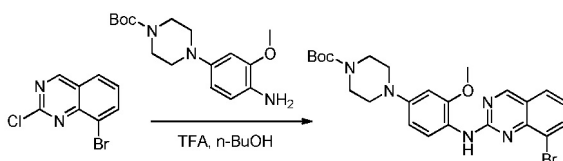
N-(5-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламид

N-(5-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламид (24,2 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 466,2, найдено 465,9. 1H -ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 9,16 (с, 1 H), 9,08 (с, 1 H), 8,57 (с, 1 H), 8,47-8,48 (с, 1 H), 7,85-7,89 (м, 2 H), 7,65 (д, 2 H), 7,43 (т, 1 H), 6,81 (д, 2 H), 6,45-6,49 (м, 2 H), 5,86 (дд, 1 H), 3,17-3,20 (м, 4 H), 2,90-2,93 (м, 4 H), 2,59 (с, 3 H).

Пример 14: Получение трет-бутил 4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилата

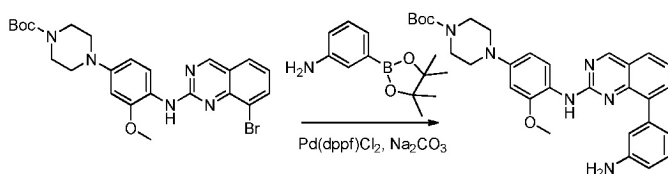


5 трет-бутил 4-4-((8-((3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилат

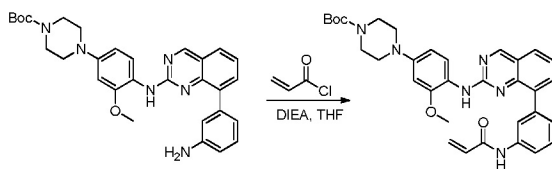


10 К раствору трет-бутил 4-(4-амино-3-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилата (450 мг, 1,5 ммоль, 1 экв.) и 8-бром-2-хлорхиназолина (363 мг, 1,5 ммоль, 1 экв.) в n-BuOH (10 мл) добавляли TFA (0,14 мл, 1,8 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 12 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали.

15 Полученный остаток растворяли в ЭА, промывали водным раствором Na₂CO₃, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=1:1, об./об.) с получением трет-бутил 4-4-((8-бромхиназолин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (110 мг, 13%).



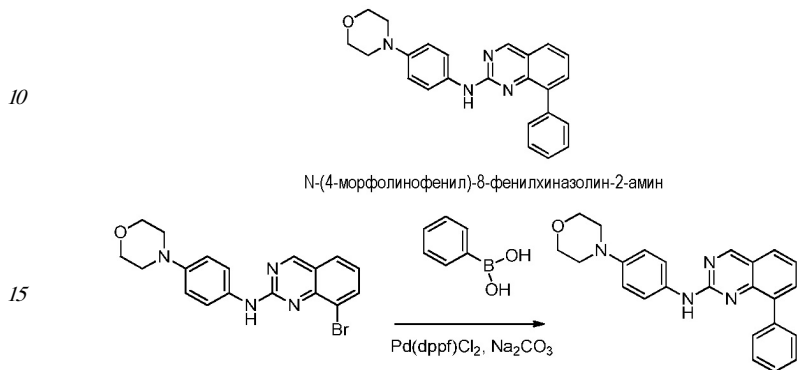
25 К раствору трет-бутил 4-4-((8-бромхиназолин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилата (110 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.) и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (66 мг, 0,3 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (10 мл) и H₂O (2 мл) добавляли Na₂CO₃ (43 мг, 0,4 ммоль, 2 экв.), затем добавляли Pd(dppf)Cl₂ (20 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.) под защитой N₂. Смесь перемешивали при 90°C под защитой N₂ в течение 12 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (20 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=1:1, об./об.) с получением трет-бутил 4-4-((8-((3-аминофенил)хиназолин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилата (82 мг, выход 72%).



40 К раствору трет-бутил 4-4-((8-((3-аминофенил)хиназолин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилата (82 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.) в THF (5 мл) добавляли DIEA (0,1 мл, 0,48 ммоль, 3 экв.), затем добавляли акрилоилхлорид (30 мг, 0,32 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=2:3, об./об.) с получением трет-бутил 4-4-((8-((3-аминофенил)хиназолин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилата (82 мг, выход 72%).

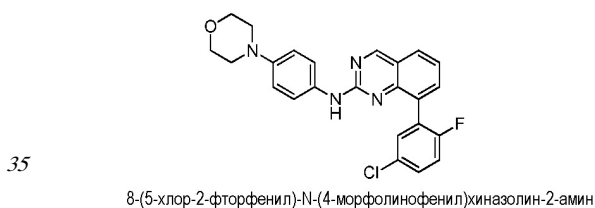
акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (19,7 мг, выход 22%). НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 581,3, найдено 581,2. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц) δ 9,09 (с, 1 H), 8,58 (д, 2 H), 8,11 (д, 1 H), 7,82-7,87 (м, 3 H), 7,73 (д, 1 H), 7,52-7,54 (м, 1 H), 7,36-7,41 (м, 2 H), 6,45-6,55 (м, 2 H), 6,21-6,35 (м, 2 H), 5,78 (дд, 1 H), 3,91 (с, 3 H), 3,58 (т, 4 H), 3,04 (т, 4 H), 1,48 (с, 9 H).

Пример 15: Получение N-(4-морфолинофенил)-8-фенилхиназолин-2-амина



К раствору 8-бром-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амина (77 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.) и фенилбороновой кислоты (37 мг, 0,3 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (5 мл) и H_2O (1 мл) добавляли Na_2CO_3 (63 мг, 0,6 ммоль, 3 экв.), затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (16 мг, 0,006 ммоль, 0,1 экв.) под защитой N_2 . Смесь перемешивали при 90°C под защитой N_2 в течение 12 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (15 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=1:1, об./об.) с получением N-(4-морфолинофенил)-8-фенилхиназолин-2-амина. (30,3 мг, выход 39,4%) НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 383,2, найдено 383,1. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9,08 (с, 1 H), 7,63-7,81 (м, 6 H), 7,38-7,53 (м, 4 H), 7,21 (с, 1 H), 6,81 (д, 2 H), 3,88 (т, 4 H), 3,10 (т, 4 H).

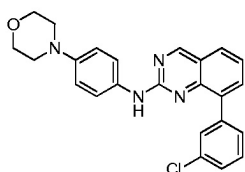
Пример 16: Получение 8-(5-хлор-2-фторфенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амина



8-(5-хлор-2-фторфенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин (80 мг) получали, как описано для N-(4-морфолинофенил)-8-фенилхиназолин-2-амина НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 435,1, найдено 435,1. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9,08 (с, 1 H), 7,76-7,79 (м, 2 H), 7,61-7,64 (м, 1 H), 7,54-7,56 (м, 2 H), 7,24 (с, 1 H), 7,15 (т, 1 H), 6,82-6,85 (м, 2 H), 3,88 (т, 4 H), 3,10 (т, 4 H).

Пример 17: Получение 8-(3-хлорфенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амина

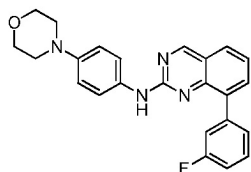
45



8-(3-хлорфенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин

8-(3-Хлорфенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин (50,4 мг) получали, как описано для N-(4-морфолинофенил)-8-фенилхиназолин-2-амин. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 417,1, найдено 417,1. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц) δ 9,09 (с, 1 H), 7,88 (с, 1 H), 7,74-7,81 (м, 2 H), 7,60-7,67 (м, 3 H), 7,37-7,45 (м, 3 H), 7,30 (с, 1 H), 7,15 (т, 1 H), 6,90 (д, 2 H), 3,90 (т, 4 H), 3,13 (т, 4 H).

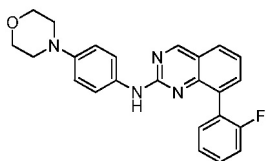
Пример 18: Получение 8-(3-фторфенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин



8-(3-фторфенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин

8-(3-Фторфенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин (58,6 мг) получали, как описано для N-(4-морфолинофенил)-8-фенилхиназолин-2-амин. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 401,2, найдено 401,2. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц) δ 9,10 (с, 1 H), 7,59-7,83 (м, 5 H), 7,37-7,57 (м, 3 H), 7,31 (с, 1 H), 7,13-7,19 (м, 1 H), 6,86 (д, 2 H), 3,90 (т, 4 H), 3,13 (т, 4 H).

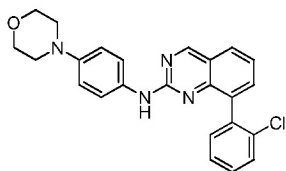
Пример 19: Получение 8-(2-фторфенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин



8-(2-фторфенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин

8-(2-Фторфенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин (40,2 мг) получали, как описано для N-(4-морфолинофенил)-8-фенилхиназолин-2-амин. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 401,2, найдено 401,2. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц) δ 9,10 (с, 1 H), 7,76-7,83 (м, 2 H), 7,55-7,60 (м, 3 H), 7,23-7,42 (м, 5 H), 6,78 (д, 2 H), 3,89 (т, 4 H), 3,10 (т, 4 H).

Пример 20: Получение 8-(2-хлорфенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин

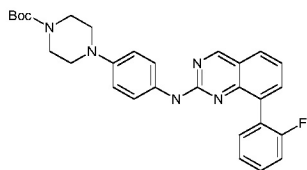


8-(2-хлорфенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин

8-(2-Хлорфенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин (19,4 мг) получали, как описано для N-(4-морфолинофенил)-8-фенилхиназолин-2-амин. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 417,1, найдено 417,1. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц) δ 9,10 (с, 1 H), 7,75-7,80 (м,

3 Н), 7,59-7,62 (м, 1 Н), 7,38-7,451 (м, 6 Н), 7,18 (с, 1 Н), 6,73 (д, 2 Н), 3,87 (т, 4 Н), 3,09 (т, 4 Н).

Пример 21: Получение трет-бутил 4-(4-((8-(2-фторфенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилата

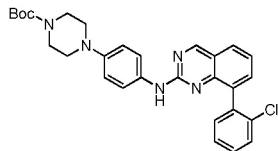


трет-бутил 4-(4-((8-(2-фторфенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат

Трет-бутил 4-(4-((8-(2-фторфенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (7,7 мг) получали, как описано для N-(4-морфолинофенил)-8-

фенилхиназолин-2-амина. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 500,2, найдено 500,1. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц) δ 9,10 (с, 1 Н), 7,76-7,82 (м, 2 Н), 7,54-7,57 (м, 3 Н), 7,38-7,43 (м, 1 Н), 7,29-7,33 (м, 2 Н), 7,19-7,26 (м, 2 Н), 6,76-6,81 (м, 2 Н), 3,61 (т, 4 Н), 3,04 (т, 4 Н), 1,51 (с, 9 Н).

Пример 22: Получение трет-бутил 4-(4-((8-(2-хлорфенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилата

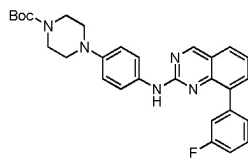


трет-бутил 4-(4-((8-(2-хлорфенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат

Трет-бутил 4-(4-((8-(2-хлорфенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (5,2 мг) получали, как описано для N-(4-морфолинофенил)-8-

фенилхиназолин-2-амина. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 515,2, найдено 516,1. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц) δ 9,10 (с, 1 Н), 7,78 (т, 2 Н), 7,59 (д, 1 Н), 7,38-7,50 (м, 6 Н), 7,18 (с, 1 Н), 6,73 (д, 2 Н), 3,60 (м, 4 Н), 3,04 (м, 4 Н).

Пример 23: Получение трет-бутил 4-(4-((8-(3-фторфенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилата

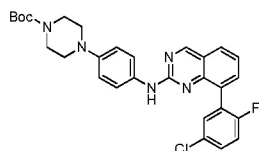


трет-бутил 4-(4-((8-(3-фторфенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат

Трет-бутил 4-(4-((8-(3-фторфенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (7,3 мг) получали, как описано для N-(4-морфолинофенил)-8-

фенилхиназолин-2-амина. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 500,2, найдено 500,1. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц) δ 9,10 (с, 1 Н), 7,37-7,83 (м, 8 Н), 7,22-7,27 (м, 2 Н), 6,87 (д, 2 Н), 3,60-3,63 (м, 4 Н), 3,06-3,09 (м, 4 Н), 1,51 (с, 9 Н).

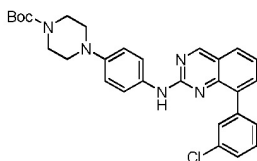
Пример 24: Получение трет-бутил 4-(4-((8-(5-хлор-2-фторфенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилата



5 трет-бутил 4-((8-(5-хлор-2-фторфенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат

Трет-бутил 4-((8-(5-хлор-2-фторфенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (3,2 мг) получали, как описано для N-(4-морфолинофенил)-8-фенилхиназолин-2-амин. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 500,2, найдено 500,1. 1H -ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 9,10 (с, 1 H), 7,37-7,83 (м, 8 H), 7,22-7,27 (м, 2 H), 6,87 (д, 2 H), 3,60-3,63 (м, 4 H), 3,06-3,09 (м, 4 H), 1,51 (с, 9 H).

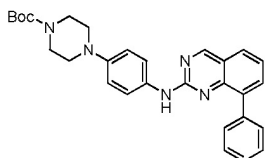
Пример 25: Получение трет-бутил 4-((8-(3-хлорфенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилата



15 трет-бутил 4-((8-(3-хлорфенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат

Трет-бутил 4-((8-(3-хлорфенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (6,1 мг) получали, как описано для N-(4-морфолинофенил)-8-фенилхиназолин-2-амин. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 516,2, найдено 516,2. 1H -ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 9,10 (с, 1 H), 7,37-7,88 (м, 9 H), 7,23 (с, 1 H), 6,91 (д, 2 H), 3,60-3,63 (м, 4 H), 3,06-3,09 (м, 4 H), 1,51 (с, 9 H).

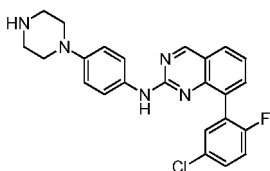
Пример 26: Получение трет-бутил 4-((8-фенилхиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилата



30 трет-бутил 4-((8-фенилхиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат

Трет-бутил 4-((8-фенилхиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (7,6 мг) получали, как описано для N-(4-морфолинофенил)-8-фенилхиназолин-2-амин. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 482,2, найдено 482,2. 1H -ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 9,10 (с, 1 H), 7,40-7,81 (м, 9 H), 7,21 (с, 1 H), 6,84 (д, 2 H), 3,60-3,63 (м, 4 H), 3,05-3,09 (м, 4 H), 1,51 (с, 9 H).

Пример 27: Получение 8-(5-хлор-2-фторфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин

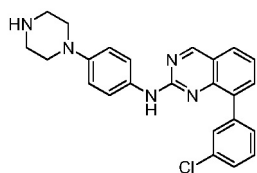


40 8-(5-хлор-2-фторфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин

8-(5-хлор-2-фторфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин (13,5 мг) получали, как описано для N-(4-морфолинофенил)-8-фенилхиназолин-2-амин. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 434,1, найдено 434,2. 1H -ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 9,07 (с, 1 H),

7,37-7,79 (м, 8 Н), 6,85 (д, 2 Н), 3,12-3,15 (м, 8 Н).

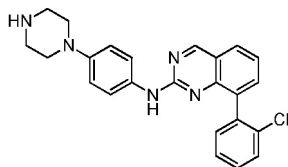
Пример 28: Получение 8-(3-хлорфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амина



8-(3-хлорфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин

8-(3-Хлорфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин (20,1 мг) получали, как описано для N-(4-морфолинофенил)-8-фенилхиназолин-2-амина. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 416,2, найдено 416,2. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9,07 (с, 1 Н), 7,30-7,85 (м, 10 Н), 6,89 (д, 2 Н), 3,12-3,15 (м, 8 Н).

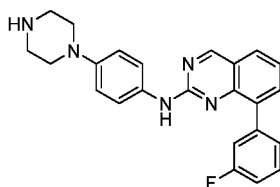
Пример 29: Получение 8-(2-хлорфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амина



8-(2-хлорфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин

8-(2-Хлорфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин (24,5 мг) получали, как описано для N-(4-морфолинофенил)-8-фенилхиназолин-2-амина. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 416,2, найдено 416,2. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9,07 (с, 1 Н), 7,28-7,78 (м, 10 Н), 6,72 (д, 2 Н), 3,10 (м, 8 Н).

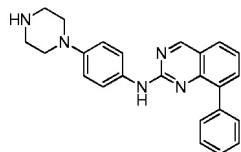
Пример 30: Получение 8-(3-фторфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амина



8-(3-фторфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин

8-(3-Фторфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин (7,6 мг) получали, как описано для N-(4-морфолинофенил)-8-фенилхиназолин-2-амина. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 400,2, найдено 400,1. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц) δ 9,07 (с, 1 Н), 7,29-7,80 (м, 9 Н), 7,15 (т, 1 Н), 6,86 (д, 2 Н), 3,06-3,11 (м, 8 Н).

Пример 31: Получение 8-фенил-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амина

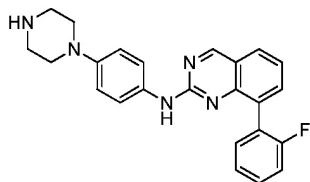


8-фенил-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин

8-Фенил-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин (14,6 мг) получали, как

описано для N-(4-морфолинофенил)-8-фенилхиназолин-2-амин. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 382,2, найдено 382,2. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9,07 (с, 1 H), 7,33-7,81 (м, 11 H), 6,82 (д, 2 H), 3,10 (м, 8 H).

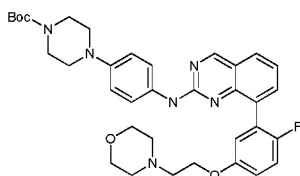
Пример 32: Получение 8-(2-фторфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин



8-(2-фторфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин

8-(2-Фторфенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин (41,6 мг) получали, как описано для N-(4-морфолинофенил)-8-фенилхиназолин-2-амин. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 400,2, найдено 400,2. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9,07 (с, 1 H), 7,18-7,79 (м, 10 H), 6,78 (д, 2 H), 3,04-3,06 (м, 8 H).

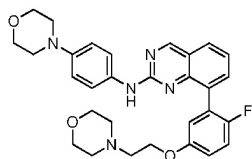
Пример 33: Получение трет-бутил 4-(4-((8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилата



трет-бутил 4-(4-((8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат

Трет-бутил 4-(4-((8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (12,6 мг) получали, как описано для N-(4-морфолинофенил)-8-фенилхиназолин-2-амин. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 629,3, найдено 629,2. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц) δ 9,08 (с, 1 H), 7,79 (т, 2 H), 7,58-7,75 (м, 3 H), 7,40 (т, 1 H), 7,00-7,20 (м, 3 H), 6,80 (д, 2 H), 4,10 (т, 2 H), 3,59-3,73 (м, 8 H), 3,04-3,07 (м, 4 H), 2,78 (т, 2 H), 2,54-2,58 (м, 4 H), 1,51 (с, 1 H).

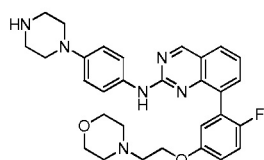
Пример 34: Получение 8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин



8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин

8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амин (11 мг) получали, как описано для N-(4-морфолинофенил)-8-фенилхиназолин-2-амин. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 530,2, найдено 530,3. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц) δ 9,07 (с, 1 H), 7,77 (т, 2 H), 7,57 (д, 2 H), 7,30-7,40 (м, 2 H), 7,07-7,17 (м, 2 H), 6,97-7,00 (м, 1 H), 6,77 (д, 2 H), 4,09 (т, 2 H), 3,87 (т, 4 H), 3,70 (т, 4 H), 3,08 (т, 4 H), 2,79 (т, 2 H), 2,55 (т, 4 H), 2,34 (с, 3 H), 2,19 (с, 3 H).

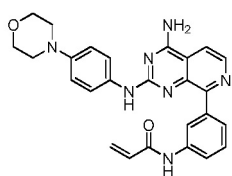
Пример 35: Получение 8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин



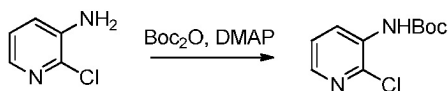
8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин

8-(2-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хиназолин-2-амин (53,4 мг) получали, как описано для N-(4-морфолинофенил)-8-фенилхиназолин-2-амин. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 529,3, найдено 529,3. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9,08 (с, 1 H), 7,78 (т, 2 H), 7,57 (д, 2 H), 7,39 (т, 1 H), 7,25 (с, 1 H), 7,16 (т, 1 H), 7,06-7,14 (м, 3 H), 6,79 (д, 2 H), 4,091 (т, 2 H), 3,69 (т, 4 H), 3,20 (м, 8 H), 2,78 (т, 2 H), 2,54 (м, 4 H).

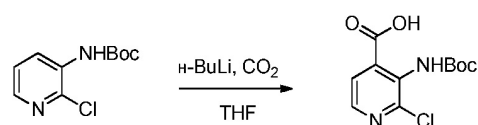
Пример 36: Получение N-(3-(4-амино-2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида



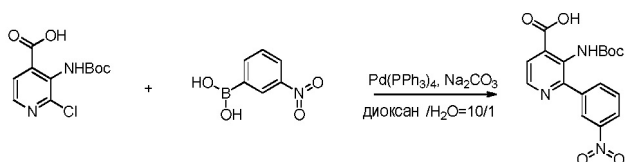
N-(3-(4-амино-2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламид



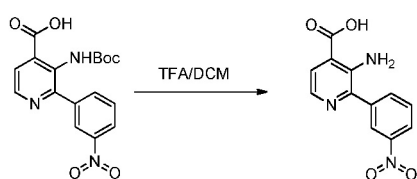
К раствору 2-хлорпиридин-3-амин (12,9 г, 0,1 моль, 1 экв.) и DMAP (13,4 г, 0,11 ммоль, 1,1 экв.) в DCM (150 мл) добавляли Boc_2O (24,0 г, 0,11 ммоль, 1,1 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ЭА/ПЭ=1/30, об./об.) с получением трет-бутил (2-хлорпиридин-3-ил)карбамата (16,99 г, выход 74,2%).



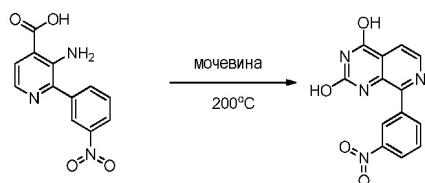
К смеси трет-бутил (2-хлорпиридин-3-ил)карбамата (2,29 г, 10 ммоль, 1 экв.) в THF (50 мл) добавляли $n-BuLi$ (12 мл, 2,5 М, 30 ммоль, 3 экв.) по каплям при $-78^\circ C$ под N_2 . Смесь перемешивали при $-78^\circ C$ в течение 1 часа, затем барботировали CO_2 в течение 30 минут, концентрировали, промывали насыщенным раствором Na_2CO_3 и экстрагировали этилацетатом (100 мл $\times$ 2). Водную фазу подкисляли концентрированной HCl до pH 4-5, экстрагировали этилацетатом (100 мл $\times$ 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлоризоникотиновой кислоты (2,1 г, выход 76,9%).



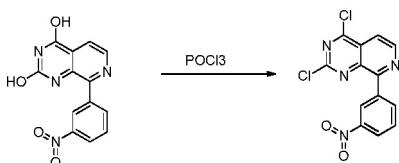
Смесь 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлоризоникотиновой кислоты (7,26 г, 27 ммоль, 1 экв.), (3-нитрофенил)бороновой кислоты (4,9 г, 29 ммоль, 1,1 экв.), Na_2CO_3 (11,45 г, 110 ммоль, 4 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,54 г, 2,7 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (100 мл) и воде (10 мл) нагревали при 100°C в течение ночи, затем охлаждали и концентрировали. Полученный остаток растворяли в DCM (30 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением сырой 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(3-нитрофенил)изоникотиновой кислоты, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.



К раствору сырой 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(3-нитрофенил)изоникотиновой кислоты (6,8 г, 19 ммоль, 1 экв.) в DCM (50 мл) при комнатной температуре добавляли TFA (10 мл, 108 ммоль, 4 экв.) по каплям. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ, получая 3-амино-2-(3-нитрофенил)изоникотиновую кислоту в виде желтого твердого вещества (4,7 г, выход 96%).



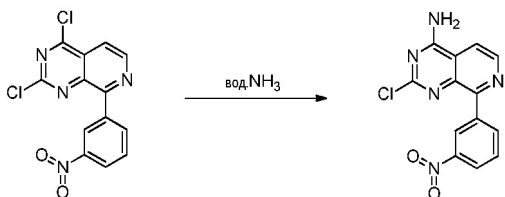
Смесь 3-амино-2-(3-нитрофенил)изоникотиновой кислоты (4,7 г, 18 ммоль, 1 экв.) и мочевины (10,9 г, 180 ммоль, 50 экв.) перемешивали при 200°C в течение 6 часов, затем охлаждали и выливали в воду со льдом. Твердое вещество собирали фильтрацией, затем суспендировали в 5% водн. NaOH и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали H_2O H_2O (100 мл×3) и сушили в вакууме с получением 8-(3-нитрофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диола (3,7 г, выход 71,8%).



К смеси 8-(3-нитрофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диола (3,7 г, 13 ммоль, 1 экв.) в POCl_3 (40 мл) добавляли DMF (0,5 мл). Смесь перемешивали при 130°C в течение 12 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток

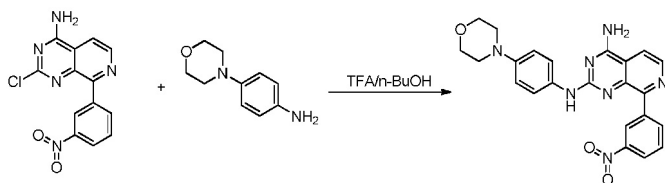
растворяли в этилацетате (40 мл) и медленно выливали в воду со льдом при интенсивном перемешивании. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ/ЭА=4/1, об./об.) с

5 получением 2,4-дихлор-8-(3-нитрофенил)пиридо[3,4-d]пиримидина (1,25 г, выход 30%).



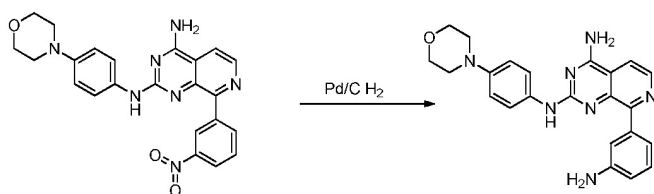
К раствору гидроксида аммония (2,97 мл, 38,9 ммоль, 10 экв.) в THF (5 мл) при 0°C добавляли раствор 2,4-дихлор-8-(3-нитрофенил)пиридо[3,4-d]пиримидина (1,25 г, 3,89 ммоль, 1 экв.) в THF (25 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем

15 разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH=10:1, об.:об.) с получением 2-хлор-8-(3-нитрофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,517 г, выход 44%).



К раствору 4-морфолиноанилина (65 мг, 0,36 ммоль, 1,1 экв.) и 2-хлор-8-(3-нитрофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (100 мг, 0,33 ммоль, 1 экв.) в н-BuOH (20 мл) добавляли TFA (75 мг, 0,66 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Осадок собирали фильтрованием,

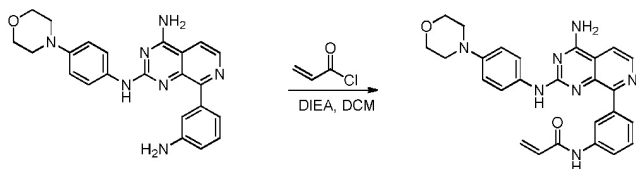
30 промывали MeOH (10 мл×2) и сушили в вакууме с получением N^2-(4-морфолинофенил)-8-(3-нитрофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диамина (95 мг, выход 65%).



К раствору N^2-(4-морфолинофенил)-8-(3-нитрофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диамина (55 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.) и DIEA (32 мг, 0,24 ммоль, 2 экв.) в ЭА (10 мл) добавляли Pd/C (5,5 мг, масс./масс. >50%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 (1 атм.) в течение ночи, затем фильтровали и

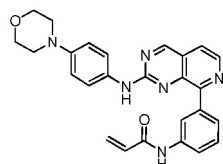
40 концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH=10:1, об.:об.) с получением 8-(3-аминофенил)-N^2-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диамина (32 мг, выход 65%).

45

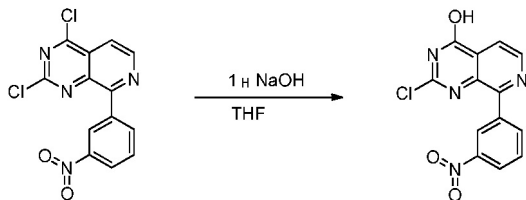


К раствору 8-(3-аминофенил)-N²-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диамин (26 мг, 0,06 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) добавляли DIEA (0,04 мл, 0,18 ммоль, 3 экв.), затем добавляли акрилоилхлорид (0,006 мл, 0,12 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ, получая N-(3-(4-амино-2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламид в виде желтого твердого вещества (8,3 мг, выход 30%). НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 468,2, найдено 468,2. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 8,60 (д, 1 H), 8,15 (м, 1 H), 8,05 (д, 1 H), 7,74 (д, 1 H), 7,60 (т, 1 H), 7,45-7,48 (м, 3 H), 7,03 (д, 2 H), 6,43-6,49 (м, 2 H), 5,85 (дд, 1 H), 3,85-3,87 (м, 4 H), 3,85-3,87 (м, 4 H).

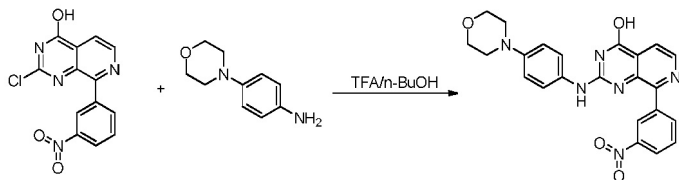
Пример 37: Получение N-(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламид

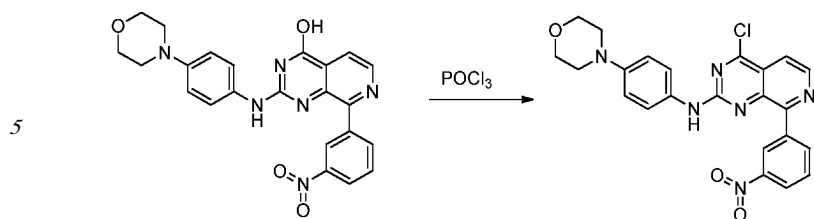


К раствору 2,4-дихлор-8-(3-нитрофенил)пиридо[3,4-d]пиримидина (455 мг, 1,42 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли NaOH (1 н, 5 мл, 5 ммоль, 3,52 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH=10:1, об.:об.) с получением 2-хлор-8-(3-нитрофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ола (395 мг, выход 92,7%).

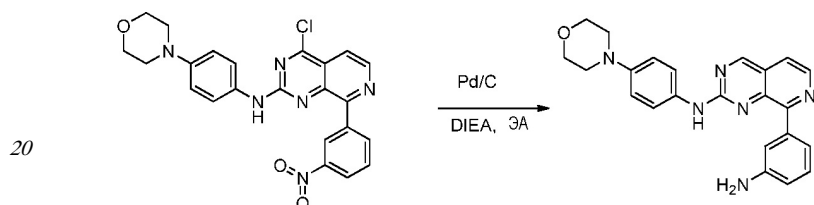


К раствору 4-морфолиноанилина (258 мг, 1,45 ммоль, 1,1 экв.) и 2-хлор-8-(3-нитрофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ола (395 мг, 1,32 ммоль, 1 экв.) в n-BuOH (20 мл) добавляли TFA (266 мг, 2,64 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Осадок собирали фильтрованием, промывали MeOH (10 мл×2) и сушили в вакууме с получением 2-((4-морфолинофенил)

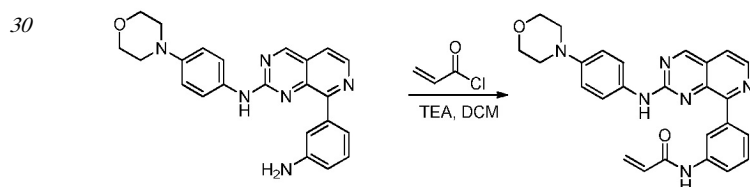
амино)-8-(3-нитрофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ола (350 мг, выход 65%).



Смесь 2-((4-морфолинофенил)амино)-8-(3-нитрофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ола (350 мг, 0,79 ммоль, 1 экв.) в POCl_3 (15 мл) нагревали до 140°C в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате (50 мл) и медленно выливали в воду со льдом. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , и концентрировали с получением 4-хлор-N-(4-морфолинофенил)-8-(3-нитрофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина (305 мг, выход 83,8%).

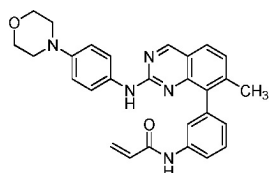


К раствору 4-хлор-N-(4-морфолинофенил)-8-(3-нитрофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина (305 мг, 0,66 ммоль, 1 экв.) и DIEA (235 мг, 1,82 ммоль, 2,76 экв.) в ЭА (15 мл) добавляли Pd/C (30 мг, масс./масс. >50%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 (1 атм) в течение ночи, затем фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ/ЭА=1/4, об.:об.) с получением 8-(3-аминофенил)-N-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина.

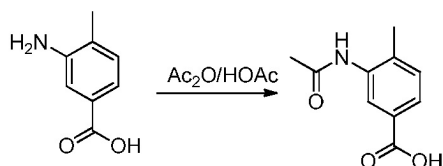


К раствору 8-(3-аминофенил)-N-(4-морфолинофенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина (50 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) добавляли TEA (35 мг, 0,35 ммоль, 2,7 экв.), затем добавляли акрилоилхлорид (0,008 мл, 0,16 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ, получая N-(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-ил)фенил)акриламид (4,1 мг, выход 6,9%). НРМС ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z вычислено 453,2, найдено 453,1. ^1H -ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 9,44 (с, 1 H), 8,53-8,55 (м, 2 H), 7,90-8,34 (м, 3 H), 7,56-7,75 (м, 3 H), 7,05-7,28 (м, 2 H), 6,43-6,49 (м, 2 H), 5,81-5,87 (м, 1 H), 3,84-3,96 (м, 4 H), 3,18-3,38 (м, 4 H).

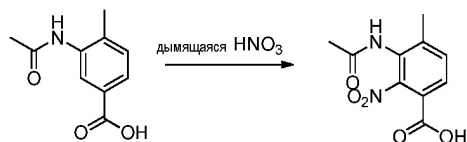
Пример 38: Получение N-(3-(7-метил-2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



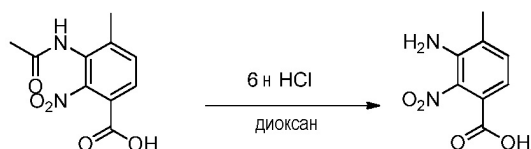
N-(3-(7-метил-2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид



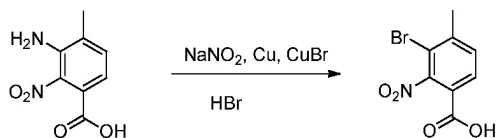
К раствору 3-амино-4-метилбензойной кислоты (100 г, 0,66 моль, 1,0 экв.) в AcOH (1,34 L) добавляли Ac₂O (412 г, 4,04 моль, 6 экв.) по каплям при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь перемешивали в течение ночи. Твердое вещество собирали
 15 фильтрацией, промывали ЭА (200 мл×3) и сушили в вакууме с получением 3-ацетида-4-метилбензойной кислоты (123 г, выход 96,2%).



К раствору дымящейся HNO₃ (500 мл) при 0-5°C добавляли 3-ацетида-4-метилбензойную кислоту (123 г, 0,637 моль, 1 экв.) по частям в течение 1 часа. Смесь перемешивали в течение 1,5 часов, затем добавляли лед. Смесь перемешивали еще в
 25 течение 30 минут. Твердое вещество собирали фильтрацией, и сушили в вакууме с получением 3-ацетида-4-метил-2-нитробензойной кислоты (82 г, выход 54%).

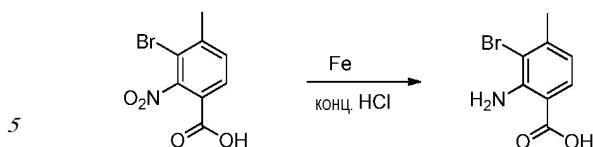


К раствору 3-ацетида-4-метил-2-нитробензойной кислоты (79 г, 0,33 моль, 1,0 экв.) в диоксане (400 мл) добавляли HCl (6 н, 200 мл) по каплям. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи, затем экстрагировали этилацетатом (200 мл×3).
 35 Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Твердое вещество растирали со смешанным растворителем (ПЭ/ЭА=10/1, об./об.) и фильтровали с получением 3-амино-4-метил-2-нитробензойной кислоты (60 г, выход 92,7%).

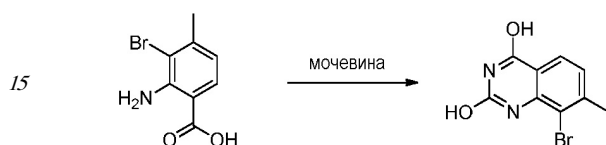


К раствору 3-амино-4-метил-2-нитробензойной кислоты (48,5 г, 0,25 моль, 1,0 экв.) в HBr (500 мл) при 0°C добавляли NaNO₂ (30,7 г, 0,44 моль, 1,8 экв.) в воде (100 мл) по
 45 каплям. Через 15 минут добавляли порошок Cu (2,91 г, 0,045 моль, 0,18 экв.) по частям. Через 30 минут, смесь нагревали при 60°C в течение 1 часа, затем охлаждали и добавляли ледяную воду до тех пор, пока не образовался желтый осадок. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением 3-бром-4-метил-2-нитробензойной

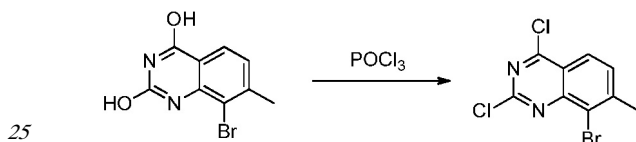
кислоты (56,7 г, выход 86,5%).



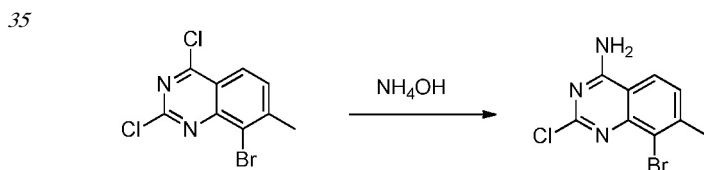
К раствору 3-бром-4-метил-2-нитробензойной кислоты (56,7 г, 0,22 моль, 1,0 экв.) и конц. HCl (50 мл) в EtOH (700 мл) добавляли Fe (36,8 г, 0,66 моль, 3 экв.) по частям. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи, затем концентрировали и доводили до значения pH 8~9 с помощью NaOH (1 н) и фильтровали. Фильтрат
10 и нейтрализовали до pH~6, полученный осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 2-амино-3-бром-4-метилбензойной кислоты (49,5 г, выход 97,8%).



Смесь 2-амино-3-бром-4-метилбензойной кислоты (2,29 г, 10 ммоль, 1 экв.) и мочевины (8,9 г, 150 ммоль, 15 экв.) перемешивали при 200°C в течение 3 часов, затем выливали в воду со льдом. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали три раза H₂O и сушили в вакууме с получением 8-бром-7-метилхиназолин-2,4-диола (1,6 г, выход 64%).
20



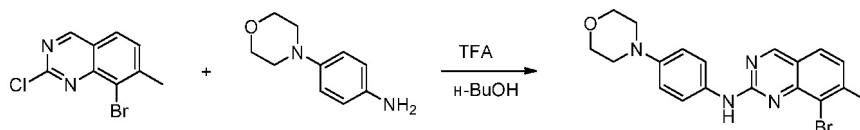
К смеси 8-бром-7-метилхиназолин-2,4-диола (1,6 г, 6,2 ммоль, 1 экв.) в POCl₃ (20 мл) добавляли DMF (0,5 мл). Смесь перемешивали при 130°C в течение 12 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Полученный остаток растворяли в ЭА (50 мл) и выливали в воду со льдом при энергичном перемешивании. Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА==10:1, об./об.) с получением 8-бром-2,4-дихлор-7-метилхиназолина в виде белого твердого вещества (1,2 г, выход 66,7%).
30



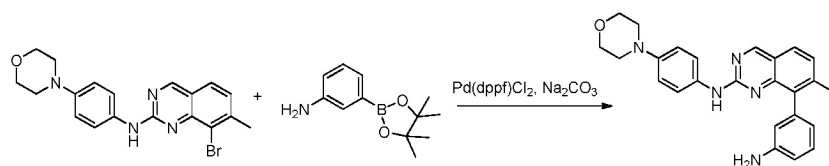
К раствору гидроксида аммония (3 мл, 41 ммоль, 10 экв.) в THF (25 мл), охлажденному до 0°C, добавляли раствор 8-бром-2,4-дихлор-7-метилхиназолина (1,2 г, 4,1 ммоль, 1 экв.) в THF (25 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=10:1, об./об.) с получением 8-бром-2-хлор-7-метилхиназолин-4-амина в виде белого твердого вещества (1,0 г, выход 90,9%).
40



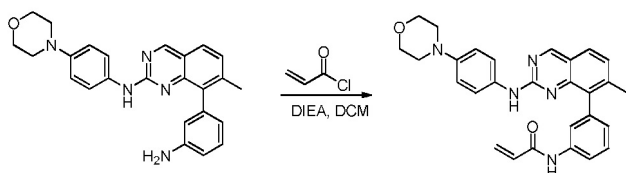
К раствору 8-бром-2-хлор-7-метилхиназолин-4-амина (1,0 г, 3,7 ммоль, 1 экв.) в THF (20 мл) при 70°C добавляли изопентилнитрит (1,9 мл, 14,8 ммоль, 4 экв.) по каплям. Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 12 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=8:1, об./об.) с получением 8-бром-2-хлор-7-метилхиназолина в виде желтого твердого вещества (540 мг, выход 56,8%).



К раствору 4-морфолиноанилина (186 мг, 1,05 ммоль, 1 экв.) и 8-бром-2-хлор-7-метилхиназолина (270 мг, 1,05 ммоль, 1 экв.) в n-BuOH (10 мл) добавляли TFA (0,09 мл, 1,2 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Полученный остаток растворяли в ЭА (10 мл), промывали раствором Na₂CO₃, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=3:1, об./об.) с получением 8-бром-7-метил-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амина в виде желтого твердого вещества (311 мг, выход 74,6%).



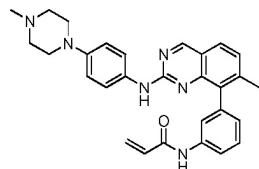
К раствору 8-бром-7-метил-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амина (311 мг, 0,78 ммоль, 1 экв.) и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (213,7 мг, 1,56 ммоль, 2 экв.) в диоксане (16 мл) и воде (4 мл) добавляли Na₂CO₃ (330 мг, 3,12 ммоль, 4 экв.), затем добавляли Pd(dppf)Cl₂ (65 мг, 0,08 ммоль, 0,1 экв.) под защитой N₂. Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов под защитой N₂, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (40 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=1/2, об./об.) с получением 8-(3-аминофенил)-7-метил-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амина (274 мг, выход 85,4%).



К раствору 8-(3-аминофенил)-7-метил-N-(4-морфолинофенил)хиназолин-2-амина (70 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) добавляли DIEA (0,10 мл, 0,51 ммоль, 3 экв.), затем добавляли акрилоилхлорид (0,017 мл, 0,20 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, разбавляли этилацетатом,

промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=1:3, об./об.) с получением N-(3-(7-метил-2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида (22 мг, выход 27,8%). НРМС ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z вычислено 466,2, найдено 466,2. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 9,06 (с, 1 Н), 8,07-8,11 (м, 1 Н), 7,14-7,66 (м, 9 Н), 6,69-6,76 (м, 2 Н), 6,18-6,47 (м, 2 Н), 5,75-5,79 (м, 1 Н), 3,85-3,90 (м, 4 Н), 3,03-3,10 (м, 4 Н), 2,41 (т, 4 Н), 2,41(с, 3 Н).

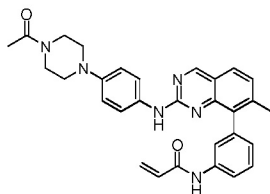
Пример 39: Получение N-(3-(7-метил-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(7-метил-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(7-метил-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (18,7 мг) получали, как описано для N-(3-(7-метил-2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z вычислено 479,2, найдено 479,2. ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц) δ 10,32 (с, 1 Н), 9,65 (с, 1 Н), 9,20 (с, 1 Н), 7,96-7,99 (м, 1 Н), 7,81 (д, 1 Н), 7,31-7,56 (м, 5 Н), 7,00 (д, 1 Н), 6,63 (д, 2 Н), 6,09-6,52 (м, 2 Н), 5,73 (д, 1 Н), 2,90-2,95 (м, 8 Н), 2,55-2,59 (м, 3 Н), 2,38 (с, 3 Н).

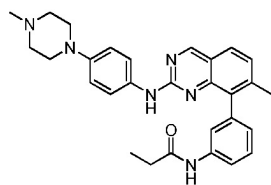
Пример 40: Получение N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-7-метилхиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-7-метилхиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-7-метилхиназолин-8-ил)фенил)акриламид (14,1 мг) получали, как описано для N-(3-(7-метил-2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z вычислено 507,2, найдено 507,2. ^1H -ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 9,05(с, 1 Н), 8,06(д, 1 Н), 7,74 (д, 1 Н), 7,50-7,53 (м, 4 Н), 7,31 (д, 1 Н), 7,07 (д, 1 Н), 6,72 (д, 2 Н), 6,39-6,45 (м, 2 Н), 5,77 (дд, 1 Н), 3,66-3,74 (м, 4 Н), 2,98-3,06 (м, 4 Н), 2,38 (с, 3 Н), 2,02 (с, 3 Н).

Пример 41: Получение N-(3-(7-метил-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)пропионамида

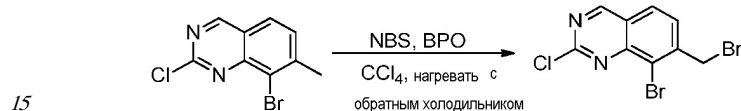
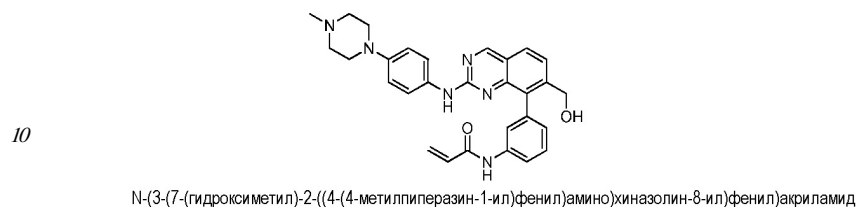


N-(3-(7-метил-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)пропионамид

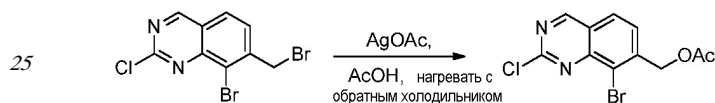
N-(3-(7-метил-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)пропионамид (40,8 мг) получали, как описано для N-(3-(7-метил-2-((4-морфолинофенил)

амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (М+Н+) m/z вычислено 481,3, найдено 481,0. ¹H-ЯМР ((ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 10,00 (с, 1 H), 9,60 (с, 1 H), 9,19 (с, 1 H), 7,79-7,86 (м, 2 H), 7,31-7,57 (м, 5 H), 6,96(д, 1 H), 6,66(д, 2 H), 3,15-3,28 (м, 6 H), 2,73-2,89 (м, 4 H), 2,28-2,33(м, 6 H), 1,05(т, 3 H).

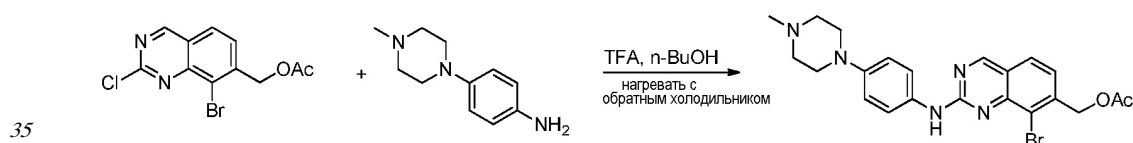
5 Пример 42: Получение N-(3-(7-(гидроксиметил)-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



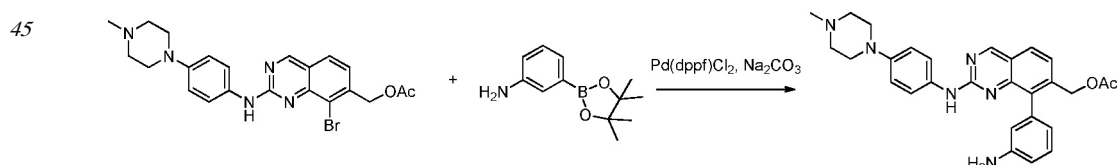
К раствору 8-бром-2-хлор-7-метилхиназолина (2,7 г, 10,5 ммоль, 1 экв.) и NBS (2,2 г, 12,6 ммоль, 1,2 экв.) в CCl₄ (30 мл) добавляли BPO (254 мг, 1,05 ммоль, 0,1 экв.). Смесь нагревали при 100°C в течение, охлаждали до комнатной температуры, промывали насыщенным раствором NaHCO₃, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=10/1, об./об.) с получением 8-бром-7-(бромметил)-2-хлорхиназолина в виде желтого твердого вещества (2,0 г, выход 57,1%).



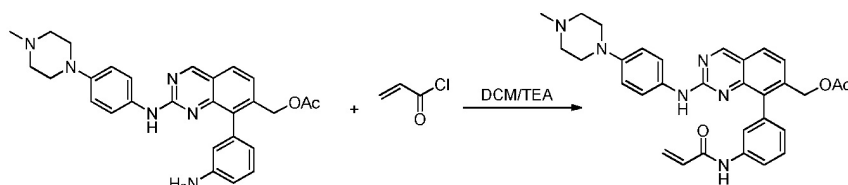
К раствору 8-бром-7-(бромметил)-2-хлорхиназолина (1 г, 3,0 ммоль, 1 экв.) в AcOH (50 мл) добавляли AgOAc (1 г, 6,0 ммоль, 2 экв.). Смесь нагревали при 100°C в течение 1,5 часов, охлаждали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=5/1, об./об.) с получением (8-бром-2-хлорхиназолин-7-ил)метил ацетата (756 мг, выход 80%).



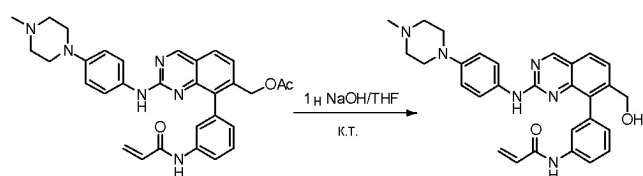
К раствору 4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина (56 мг, 0,291 ммоль, 1,1 экв.) и (8-бром-2-хлорхиназолин-7-ил)метил ацетата (84 мг, 0,265 ммоль, 1 экв.) в n-BuOH (10 мл) добавляли TFA (30 мг, 0,265 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов, охлаждали и концентрировали. Полученный остаток растворяли в ЭА (40 мл), промывали раствором Na₂CO₃, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (DCM/MeOH=20:1, об./об.) с получением (8-бром-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-7-ил)метил ацетата (52 мг, выход 42%).



К раствору (8-бром-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-7-ил)метил ацетата (52 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.) и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (18 мг, 0,132 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (10 мл) и воде (1 мл) добавляли Na_2CO_3 (23 мг, 0,22 ммоль, 2 экв.), затем добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (9 мг, 0,011 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Раствор охлаждали, разбавляли этилацетатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали и полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии ($\text{DCM}/\text{MeOH}=20:1$, об./об.) с получением (8-(3-аминофенил)-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-7-ил)метил ацетата (35,5 мг, выход 67%).

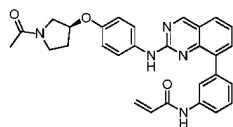


К раствору (8-(3-аминофенил)-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-7-ил)метил ацетата (35,5 мг, 0,07 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) добавляли DIEA (28 мг, 0,22 ммоль, 3 экв.), затем добавляли акрилоилхлорид (7,24 мг, 0,08 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, разбавляли этилацетатом (30 мл), промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии ($\text{DCM}/\text{MeOH}=20:1$, об./об.) с получением (8-(3-акриламидофенил)-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-7-ил)метил ацетата (23 мг, выход 27,8%).

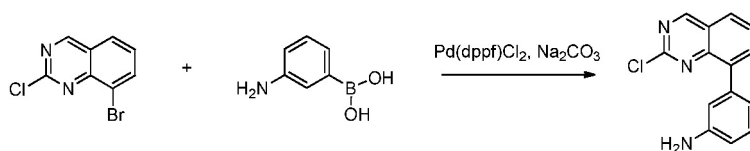


К раствору (8-(3-акриламидофенил)-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-7-ил)метил ацетата (23 мг, 0,04 ммоль, 1 экв.) в THF (8 мл) добавляли NaOH (1 н, 2 мл, 2 ммоль, 50 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали с помощью OF-VZHX , получая N -(3-(7-(гидроксиметил)-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (13,5 мг, выход 68,2%). HPLC ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z вычислено 494,2, найдено 494,9. ^1H -ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 9,10 (с, 1 H), 8,05 (д, 1 H), 7,86 (д, 1 H), 7,64 (д, 1 H), 7,48-7,54 (м, 4 H), 7,10 (т, 1 H), 6,71 (д, 2 H), 6,39-6,46 (м, 2 H), 5,77 (д, 1 H), 4,64 (д, 2 H), 3,27-3,29 (м, 4 H), 3,13-3,17 (м, 4 H), 2,52 (с, 3 H).

Пример 43: Получение (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



(S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

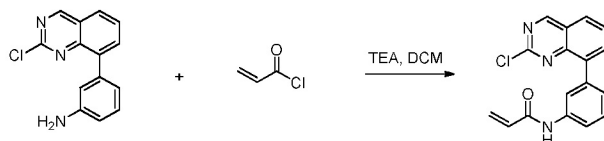


5

К раствору 8-бром-2-хлорхиназолина (15,4 г, 63,6 ммоль, 1 экв.) и (3-аминофенил) бороновой кислоты (8,7 г, 63,6 ммоль, 1 экв.) в диоксане/H₂O (200 мл/20 мл) добавляли Na₂CO₃ (13,5 г, 127,2 ммоль, 2 экв.), затем добавляли Pd(dppf)Cl₂ (2,6 г, 3,2 ммоль, 0,05 экв.) в атмосфере N₂, затем смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов. Затем

10 раствор охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=3:2, об./об.) с получением 3-(2-хлорхиназолин-8-ил)анилина в виде желтого твердого вещества (8,7 г, выход 53,7%).

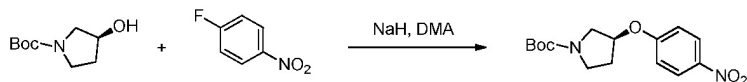
15



К раствору 3-(2-хлорхиназолин-8-ил)анилина (8,7 г, 34 ммоль, 1 экв.) в DCM (200 мл), охлажденному на бане со льдом, добавляли TEA (9,5 мл, 68 ммоль, 2 экв.), затем добавляли акрилоилхлорид (4,1 мл, 51 ммоль, 1,5 экв.) по каплям. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным N₂SO₄, концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=1:1, об.:об.) с

20 получением N-(3-(2-хлорхиназолин-8-ил)фенил)акриламида в виде желтого твердого вещества (6,6 г, выход 65%).

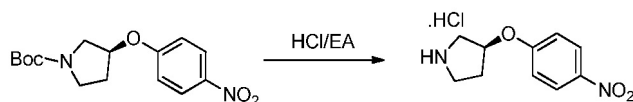
25



К раствору (S)-трет-бутил 3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (1,87 г, 10 ммоль, 1 экв.) в DMA (20 мл), охлажденному на бане со льдом, добавляли NaH (480 мг, 12 ммоль, 1,2 экв.) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем добавляли 1-фтор-4-нитробензол (1,41 г, 10 ммоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем выливают в воду со льдом (200 мл). Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме с получением

30 (S)-трет-бутил 3-(4-нитрофенокси)пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (3,08 г, выход 100%).

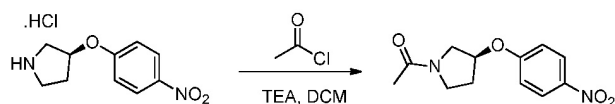
35



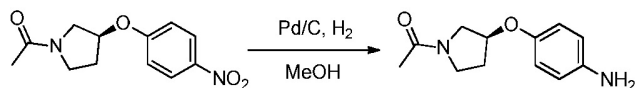
К раствору (S)-трет-бутил 3-(4-нитрофенокси)пирролидин-1-карбоксилата (3,08 г, 10 ммоль, 1 экв.) в ЭА (10 мл) добавляли HCl/EA (6 н, 30 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь концентрировали с получением гидрохлорида (S)-3-(4-нитрофенокси)пирролидина в виде желтого твердого вещества (2,44 г, выход 100%).

40

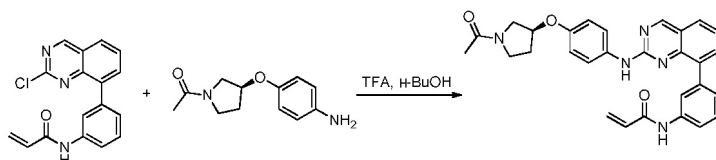
45



К раствору гидрохлорида (S)-3-(4-нитрофенокси)пирролидина (2,44 г, 10 ммоль, 1 экв.) в DCM (40 мл), охлажденному на бане со льдом, добавляли ТЕА (4,0 г, 40 ммоль, 4 экв.), затем добавляли ацетилхлорид (1,57 г, 20 ммоль, 2 экв.) по каплям. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным NaSO₄ и концентрировали с получением (S)-1-(3-(4-нитрофенокси)пирролидин-1-ил)этанона в виде масла коричневого цвета (2,2 г, выход 88%).

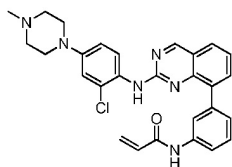


К раствору (S)-1-(3-(4-нитрофенокси)пирролидин-1-ил)этанона (2,2 г, 8,8 ммоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (400 мг) и полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение ночи. Затем катализатор удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали с получением (S)-1-(3-(4-аминофенокси)пирролидин-1-ил)этанона в виде коричневого твердого вещества (1,7 г, выход 88%).



К раствору N-(3-(2-хлорхиназолин-8-ил)фенил)акриламида (154 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) и (S)-1-(3-(4-аминофенокси)пирролидин-1-ил)этанона (110 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) в n-BuOH (10 мл) добавляли TFA (286 мг, 2,5 ммоль, 5 экв.) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток растворяли в DCM, промывали раствором Na₂CO₃, сушили над безводным Na₂SO₄, затем очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM/MeOH=10/1) с получением (S)-N-(3-(2-(4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида в виде желтого твердого вещества (35,2 мг, выход 14,7%). НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 494,2, найдено 494,2. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 10,30 (с, 1 H), 9,80 (с, 1 H), 9,32 (с, 1 H), 8,04 (с, 1 H), 7,80-7,93 (м, 5 H), 7,35-7,51 (м, 3 H), 6,71 (т, 2 H), 6,44-6,51 (м, 1 H), 6,26 (д, 1 H), 5,76 (дд, 1 H), 4,86-4,94 (м, 1 H), 3,48-3,76 (м, 3 H), 3,28-3,31 (м, 1 H), 1,93-2,16 (м, 5 H).

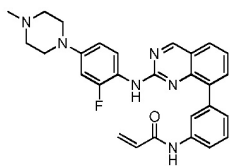
Пример 44: Получение N-(3-(2-((2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (25,1 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 499,2,1, найдено 498,9. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 9,22 (с, 1 H), 8,48 (д, 1 H), 7,85-7,94 (м, 4 H), 7,38-7,50 (м, 3 H), 7,03 (с, 1 H), 6,66 (д, 1 H), 6,40-6,46 (м, 2 H), 5,78-5,82 (м, 1 H), 3,18-3,23 (м, 4 H), 2,93-2,96 (м, 4 H), 2,62 (с, 3 H).

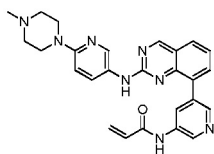
Пример 45: Получение N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (59 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 483,6, найдено 483,9. 1H -ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 9,21 (с, 1 H), 8,37 (т, 1 H), 7,85-7,97 (м, 4 H), 7,40-7,51 (м, 3 H), 6,83 (дд, 1 H), 6,41-6,54 (м, 3 H), 5,79-5,83 (м, 1 H), 3,17-3,32 (м, 8 H) 2,81 (с, 3 H).

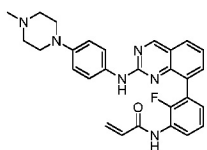
Пример 46: Получение N-(5-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламида



N-(5-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламид

N-(5-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламид (43,3 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 467,2, найдено 466,9. 1H -ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 9,20 (с, 1 H), 9,02 (с, 1 H), 8,53 (с, 2 H), 8,18-8,31 (м, 2 H), 7,90 (т, 2 H), 7,47 (т, 1 H), 6,39-6,64 (м, 3 H), 5,84 (д, 1 H) 3,40-3,45 (м, 4 H), 2,55-2,620 (м, 4 H), 2,34 (с, 3 H).

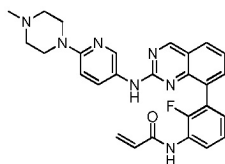
Пример 47: Получение N-(2-фтор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(2-фтор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(2-фтор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (37,1 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 483,2, найдено 482,9. 1H -ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 9,16 (с, 1 H), 8,35 (т, 1 H), 7,91 (д, 1 H), 7,88 (д, 1 H), 7,61 (д, 2 H), 7,23-7,46 (м, 3 H), 6,42-6,77 (м, 4 H), 5,84 (д, 1 H) 3,13-3,16 (м, 4 H), 2,82-2,84 (м, 4 H), 2,51 (с, 3 H).

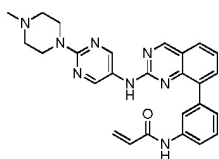
Пример 48: Получение N-(2-фтор-3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(2-фтор-3-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(2-фтор-3-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (135,5 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 484,2, найдено 483,9. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 10,02 (с, 1 Н), 9,75 (с, 1 Н), 9,31 (с, 1 Н), 8,25-8,31 (м, 2 Н), 8,12 (д, 1 Н), 7,97 (д, 1 Н), 7,82 (д, 1 Н), 7,45 (т, 1 Н), 7,29 (т, 1 Н), 7,17 (т, 1 Н), 6,67-6,76 (м, 1 Н), 6,29-6,46 (м, 2 Н), 5,81 (д, 1 Н), 3,26-3,37 (м, 4 Н), 2,41-2,49 (м, 4 Н), 2,24 (с, 3 Н).

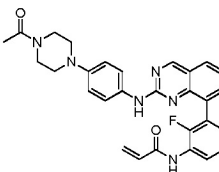
Пример 49: Получение N-(3-(2-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (31,9 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 467,2, найдено 466,9. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 10,18 (с, 1 Н), 9,66 (с, 1 Н), 9,33 (с, 1 Н), 8,75 (с, 2 Н), 7,80-8,04 (м, 4 Н), 7,32-7,47 (м, 3 Н), 6,19-6,46 (м, 2 Н), 5,74 (д, 1 Н), 3,55-3,61 (м, 4 Н), 2,39-2,42 (м, 4 Н), 2,32 (с, 3 Н).

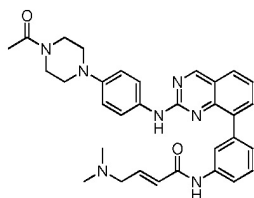
Пример 50: Получение N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-фторфенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-фторфенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-фторфенил)акриламид (50,7 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 511,2, найдено 510,9. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 10,05 (с, 1 Н), 9,72 (с, 1 Н), 9,31 (с, 1 Н), 8,33 (т, 1 Н), 7,96 (д, 1 Н), 7,82 (д, 1 Н), 7,61 (д, 2 Н), 7,42 (т, 1 Н), 7,32 (т, 1 Н), 7,20 (т, 1 Н), 6,66-6,77 (м, 3 Н), 6,30-6,37 (м, 1 Н), 5,81 (д, 1 Н), 3,52-3,54 (м, 4 Н), 2,87-2,97 (м, 4 Н), 2,04 (с, 3 Н).

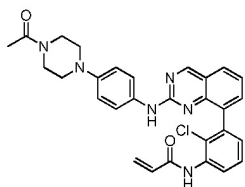
Пример 51: Получение (E)-N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида



(E)-N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид

(E)-N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид (46,9 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 550,3, найдено 549,9. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 9,17 (с, 1 H), 7,76-7,99 (м, 6 H), 7,42-7,53 (м, 3 H), 6,81-6,97 (м, 3 H), 6,31 (д, 1 H), 3,68-3,75 (м, 4 H), 3,19 (д, 2 H), 3,02-3,10 (м, 4 H) 2,30 (с, 6 H), 2,18 (с, 3 H).

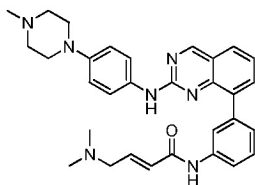
Пример 52: Получение N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-хлорфенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-хлорфенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-хлорфенил)акриламид (60,6 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 527,2, найдено 527,2. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 9,16 (с, 1 H), 8,20 (д, 1 H), 7,91 (д, 1 H), 7,74 (д, 1 H), 7,42-7,55 (м, 4 H), 7,25 (д, 1 H), 6,76 (д, 2 H), 6,63-6,69 (м, 1 H) 6,46-6,50 (м, 1 H), 5,86 (д, 1 H), 3,68-3,75 (м, 4 H), 3,02-3,09 (м, 4 H), 2,18 (с, 3 H).

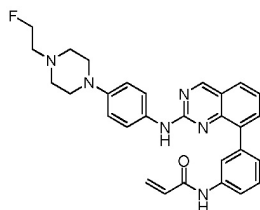
Пример 53: Получение (E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида



(E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамид

(E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамид (139,4 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 522,3, найдено 522,3. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 9,02 (с, 1 H), 7,86 (с, 1 H), 7,76 (д, 1 H), 7,69 (д, 2 H), 7,61 (д, 2 H), 7,26-7,37 (м, 3 H), 6,77-6,81 (м, 1 H), 6,67 (д, 2 H), 6,19 (д, 1 H), 3,10 (д, 1 H), 2,97-2,99 (м, 4 H), 2,53-2,55 (м, 4 H), 2,28 (с, 3 H), 2,20 (с, 3 H).

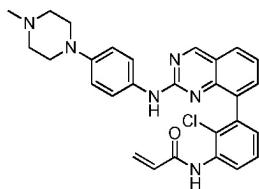
Пример 54: Получение N-(3-(2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (43,1 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 497,2, найдено 497,2. 1H -ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 9,14 (с, 1 H), 8,00 (с, 1 H), 7,93 (д, 1 H), 7,82 (д, 2 H), 7,73 (м, 2 H), 7,38-7,52 (м, 3 H), 6,79 (д, 2 H), 6,36-6,47 (м, 2 H) 5,77 (д, 1 H), 4,72 (т, 1 H), 4,56 (т, 1 H), 3,10-3,13 (м, 4 H), 2,73-2,87 (м, 6 H).

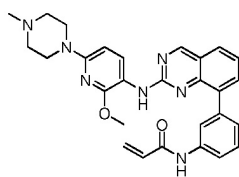
Пример 55: Получение N-(2-хлор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(2-хлор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(2-хлор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (23,1 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 499,2, найдено 499,2. 1H -ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 9,03 (с, 1 H), 8,05 (д, 1 H), 7,76 (д, 1 H), 7,60 (д, 1 H), 7,28-7,41 (м, 4 H), 7,11 (д, 1 H), 6,51-6,63 (м, 3 H), 6,32-6,36 (м, 1 H), 2,97-2,98 (м, 4 H), 2,51-2,53 (м, 4 H), 2,26 (с, 3 H).

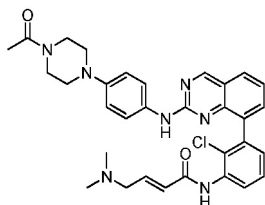
Пример 56: Получение N-(3-(2-((2-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((2-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((2-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (30,3 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 496,2, найдено 496,2. 1H -ЯМР (CD_3OD , 300 МГц) δ 9,16 (с, 1 H), 8,65 (д, 1 H), 7,84-7,95 (м, 4 H), 7,38-7,50 (м, 3 H), 6,40-6,46 (м, 2 H), 6,04 (д, 1 H), 5,80 (д, 1 H), 3,97 (с, 3 H), 3,51-3,55 (м, 4 H), 2,86-2,87 (м, 4 H), 2,59 (с, 3 H).

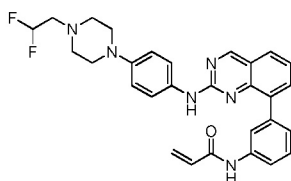
Пример 57: Получение (E)-N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-хлорфенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида



(E)-N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-хлорфенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид

(E)-N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-хлорфенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид (10,2 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 584,2, найдено 584,2. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 9,10 (с, 1 H), 8,65 (д, 1 H), 7,94 (с, 1 H), 7,73-7,81 (м, 2 H), 7,39-7,48 (м, 4 H), 7,18-7,28 (м, 2 H), 7,01-7,06 (м, 1 H), 6,70 (д, 2 H), 6,20 (д, 1 H), 3,74-3,78 (м, 2 H), 3,60-3,64 (м, 2 H), 3,16 (д, 2 H), 3,02-3,08 (м, 4 H), 2,31 (с, 6 H), 2,16 (с, 3 H).

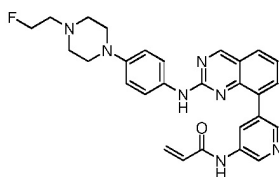
Пример 58: Получение N-(3-(2-((4-(4-(2,2-дифторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(4-(2,2-дифторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(4-(2,2-дифторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (74,2 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 515,2, найдено 515,2. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 9,15 (с, 1 H), 7,52-7,99 (м, 6 H), 7,39-7,50 (м, 3 H), 6,80 (д, 2 H), 6,41-6,52 (м, 2 H), 6,02 (т, 1 H), 5,77-5,84 (м, 1 H), 3,03-3,12 (м, 4 H), 2,74-2,88 (м, 6 H).

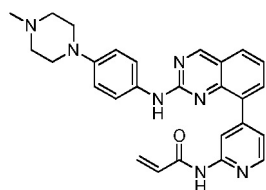
Пример 59: Получение N-(5-(2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламида



N-(5-(2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламид

N-(5-(2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-3-ил)акриламид (36,2 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 498,2, найдено 498,2. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 9,18 (с, 1 H), 9,06 (с, 1 H), 8,53-8,57 (м, 2 H), 7,817-7,91 (м, 2 H), 7,65 (д, 2 H), 7,45 (т, 1 H), 6,82 (д, 2 H), 6,45-6,49 (м, 2 H), 5,84-5,88 (м, 1 H), 4,72 (т, 1 H), 4,55 (т, 1 H), 3,10-3,13 (м, 4 H), 2,71-2,85 (м, 6 H).

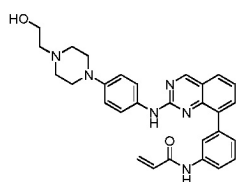
Пример 60: Получение N-(4-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламида



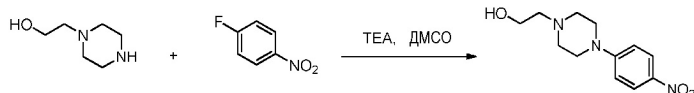
N-(4-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламид

N-(4-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)акриламид (10,9 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-(1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 466,2, найдено 466,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц) δ 10,90 (с, 1 H), 9,73 (с, 1 H), 9,32 (с, 1 H), 8,60 (с, 1 H), 8,46 (д, 1 H), 7,97 (д, 1 H), 7,87 (д, 1 H), 7,66 (д, 2 H), 7,39-7,48 (м, 2 H), 6,63-6,74 (м, 3 H), 6,22-6,28 (м, 1 H), 5,77 (д, 1 H), 3,03 (м, 4 H), 2,51 (м, 4 H), 2,25 (с, 3H).

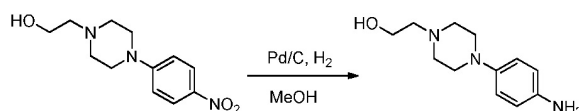
Пример 61: Получение N-(3-(2-((4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



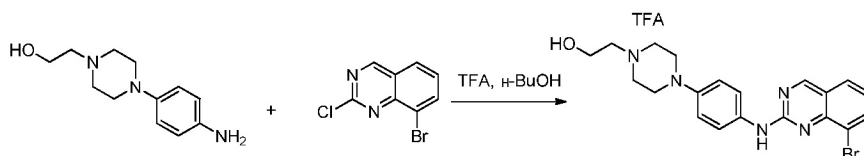
N-(3-(2-((4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид



К раствору 1-фтор-4-нитробензола (4,23 г, 30 ммоль, 1,0 экв.) в ДМСО (40 мл) добавляли ТЕА (9,1 г, 90 ммоль, 3,0 экв.), затем добавляли 2-(пиперазин-1-ил)этанол (3,9 г, 30 ммоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь выливали в воду со льдом (400 мл), фильтровали и сушили в вакууме с получением 2-(4-(4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)этанола в виде желтого твердого вещества (7,2 г, 95,6%).

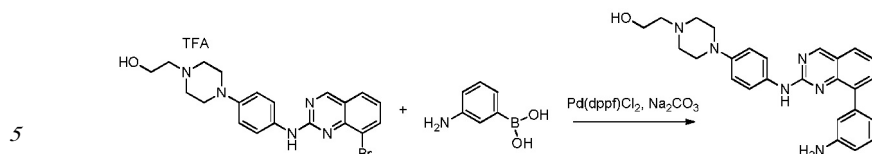


К раствору 2-(4-(4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)этанола (3,6 г, 14,3 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляли Pd/C (700 мг) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 2-(4-(4-аминофенил)пиперазин-1-ил)этанола (2,8 г, выход 88%) в виде желтого твердого вещества.

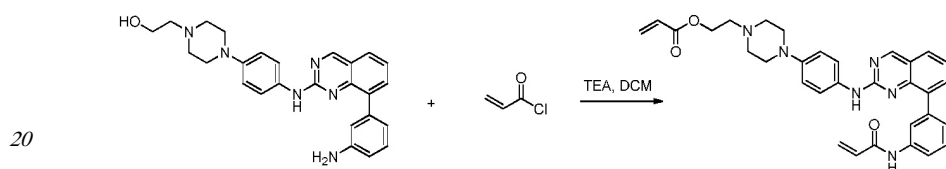


К суспензии 2-(4-(4-аминофенил)пиперазин-1-ил)этанола (221 мг, 1 ммоль, 1 экв.) и 8-бром-2-хлорхиназолина (243 мг, 1 ммоль, 1 экв.) в n-BuOH (10 мл) добавляли TFA (570 мг, 5 ммоль, 5 экв.) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Раствор затем охлаждали до комнатной температуры и осадок собирали фильтрацией, промывали ЭА, сушили в вакууме с получением 2-(4-(4-((8-бромхиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-ил)этанола в виде желтого твердого вещества.

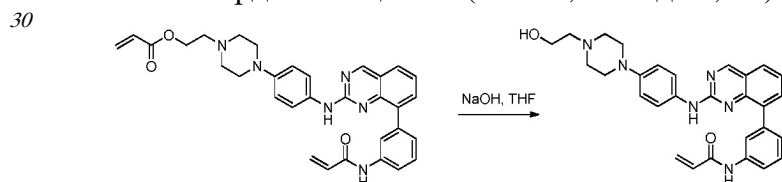
фенил)пиперазин-1-ил)этанола в виде желтого твердого вещества (340 мг, 79%).



К раствору 2-(4-(4-((8-бромхинозолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-ил)этанола (200 мг, 0,47 ммоль, 1,0 экв.) и (3-аминофенил)бороновой кислоты (97 мг, 0,71 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане/H₂O (10 мл/1 мл) добавляли Na₂CO₃ (100 мг, 0,94 ммоль, 2,0 экв.),
 10 затем добавляли Pd(dppf)Cl₂ (38 мг, 0,05 ммоль, 0,1 экв.) под N₂. Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (DCM/MeOH=30:1, об./об.) с получением 2-(4-(4-((8-(3-аминофенил)хинозолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-ил)этанола в виде желтого твердого вещества
 15 (100 мг, выход 48%).

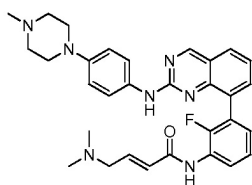


К раствору 2-(4-(4-((8-(3-аминофенил)хинозолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-ил)этанола (100 мг, 0,23 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл), охлажденному на бане со льдом, добавляли TEA (46 мг, 0,46 ммоль, 2,0 экв.), затем добавляли акрилоилхлорид (62,1 мг, 0,69 ммоль, 3,0 экв.) по каплям. Полученную смесь перемешивали при комнатной
 25 температуре в течение 1 часа, затем промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением 2-(4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хинозолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-ил)этилакрилата в виде желтого твердого вещества (100 мг, выход 79,4%).



К раствору 2-(4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хинозолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-ил)этилакрилата (100 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.) в THF (2 мл) добавляли 1 н NaOH (0,4 мл, 0,4 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем промывали насыщенным солевым раствором, сушили над
 35 безводным Na₂SO₄, и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (DCM/MeOH=30:1, об./об.) с получением N-(3-(2-((4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хинозолин-8-ил)фенил)акриламида (21 мг, выход 25,5%). НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 495,2, найдено 495,2. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 9,14 (с, 1 H), 7,72-7,97 (м, 6 H), 7,38-7,49 (м, 3 H), 6,80 (д, 2 H), 6,41-6,47 (м, 2 H), 5,78 (д, 1 H), 3,78 (т, 3 H), 3,13-3,17 (м, 4 H), 2,75-2,88 (м, 6 H).
 45

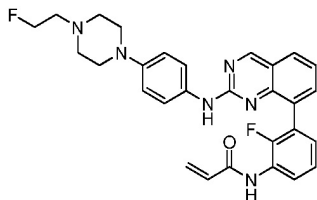
Пример 62: Получение (E)-4-(диметиламино)-N-(2-фтор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хинозолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида



(E)-4-(диметиламино)-N-(2-фтор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамид

(E)-4-(диметиламино)-N-(2-фтор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамид (45,5 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 540,3, найдено 540,3. 1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 9,17 (с, 1 H), 8,34 (т, 1 H), 7,90 (д, 1 H), 7,81 (д, 1 H), 7,60 (д, 2 H), 7,45 (т, 1 H), 7,23-7,42 (м, 2 H), 6,97-7,01 (м, 1 H), 6,76 (д, 2 H), 6,47 (д, 1 H), 3,23 (д, 2 H), 3,11 (м, 4 H), 2,65-2,67 (м, 4 H), 2,40 (с, 3 H), 2,33 (с, 6 H).

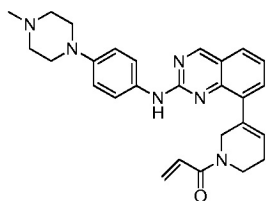
Пример 63: Получение N-(2-фтор-3-(2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(2-фтор-3-(2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(2-фтор-3-(2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (35,6 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 515,2, найдено 515,2. 1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 9,17 (с, 1 H), 8,37 (т, 1 H), 7,89 (д, 1 H), 7,81 (д, 1 H), 7,60 (д, 2 H), 7,44 (т, 1 H), 7,22-7,34 (м, 2 H), 6,77 (д, 2 H), 6,61-6,67 (м, 1 H), 6,46 (дд, 1 H), 5,84 (дд, 1 H), 4,71 (т, 1 H), 4,59 (т, 1 H), 3,11 (т, 4 H), 2,72-2,84 (м, 6 H).

Пример 64: Получение 1-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-она

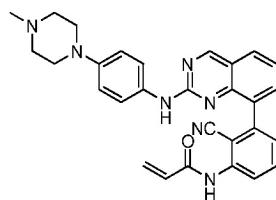


1-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он

1-(3-(2-((4-(4-Метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он (14,9 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 455,2, найдено 455,2. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8,96 (д, 1 H), 7,52-7,60 (м, 4 H), 7,19-7,36 (м, 2 H), 6,81 (д, 2 H), 6,14-6,75 (м, 2 H), 5,99 (с, 1 H), 5,48-5,52 (м, 1 H), 4,52-4,62 (м, 2 H), 3,74-3,87 (м, 2 H), 3,20-3,25 (м, 4 H), 2,76-2,80 (м, 4 H), 2,39-2,47 (м, 5 H).

Пример 65: Получение N-(2-циано-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)

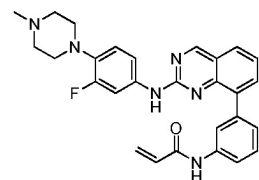
хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(2-циано-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(2-циано-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (41,2 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 490,2, найдено 490,2. 1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 9,08 (с, 1 H), 7,93 (д, 1 H), 7,83 (д, 1 H), 7,67-7,73 (м, 2 H), 7,43 (д, 2 H), 7,31-7,36 (м, 2 H), 6,66 (д, 2 H), 6,34-6,51 (м, 2 H), 5,76-5,79 (м, 1 H), 3,08-3,09 (м, 4 H), 2,80-2,82 (м, 4 H), 2,48 (с, 3 H).

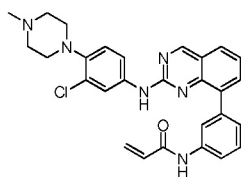
Пример 66: Получение N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (33,7 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 483,2, найдено 483,2. 1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 9,07 (с, 1 H), 7,92 (с, 1 H), 7,72-7,77 (м, 4 H), 7,29-7,41 (м, 4 H), 6,73 (т, 1 H), 6,20-6,35 (м, 2 H), 5,64-5,67 (м, 1 H), 2,60-2,65 (м, 4 H), 2,30-2,34 (м, 4 H), 2,05 (с, 3 H).

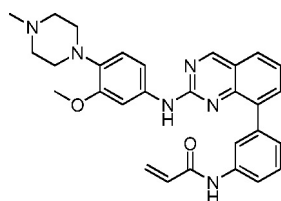
Пример 67: Получение N-(3-(2-((3-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((3-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((3-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (33,7 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 499,2, найдено 499,1. 1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 9,21 (с, 1 H), 8,04 (с, 1 H), 7,71-7,93 (м, 5 H), 7,44-7,54 (м, 3 H), 6,93 (д, 1 H), 6,34-6,48 (м, 2 H), 5,76-5,79 (м, 1 H), 2,99-3,01 (м, 4 H), 2,62-2,65 (м, 4 H), 2,37 (с, 3 H).

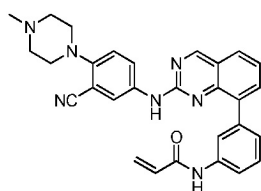
Пример 68: Получение N-(3-(2-((3-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((3-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((3-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (122,7 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 495,2, найдено 495,2. 1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 9,10 (с, 1 H), 7,88 (д, 1 H), 7,69-7,76 (м, 3 H), 7,32-7,38 (м, 5 H), 6,65 (д, 1 H), 6,25-6,33 (м, 2 H), 5,66-5,69 (м, 1 H), 3,31-3,34 (м, 5 H), 3,10-3,15 (м, 2 H), 2,83-2,85 (м, 5 H).

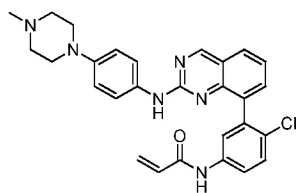
Пример 69: Получение N-(3-(2-((3-циано-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((3-циано-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((3-циано-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (35,9 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 490,2, найдено 490,2. 1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 9,11 (с, 1 H), 8,05 (д, 1 H), 7,72-7,96 (м, 5 H), 7,33-7,46 (м, 3 H), 6,90 (д, 1 H), 6,22-6,40 (м, 2 H), 5,66-5,68 (м, 1 H), 3,07-3,21 (м, 8 H), 2,70 (с, 3 H).

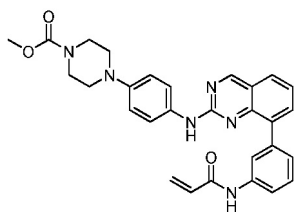
Пример 70: Получение N-(4-хлор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(4-хлор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(4-хлор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (43,4 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 499,2, найдено 499,2. 1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 9,18 (с, 1 H), 8,05 (д, 1 H), 7,90 (д, 1 H), 7,78 (д, 1 H), 7,57-7,7,62 (м, 4 H), 7,44 (т, 1 H), 6,72 (д, 2 H), 6,36-6,49 (м, 2 H), 5,80 (д, 1 H), 3,22-3,28 (м, 4 H), 3,08-3,09 (м, 4 H), 2,72 (с, 3 H).

Пример 71: Получение метил 4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилата

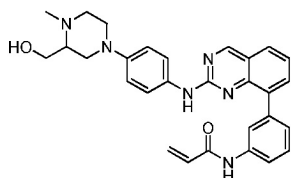


метил 4-((8-((3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат

Метил 4-((8-((3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (31,4 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z

вычислено 509,2, найдено 509,2. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9,08 (с, 1 H), 8,01-8,02 (м, 1 H), 7,83 (д, 2 H), 7,72 (д, 2 H), 7,67 (д, 3 H), 7,50-7,52 (м, 2 H), 7,34-7,40 (м, 2 H), 6,81 (д, 2 H), 6,46 (д, 1 H), 6,24-6,26 (м, 1H), 5,77 (д, 1 H), 3,74 (с, 3 H), 3,49-3,62 (м, 4 H), 3,03-3,24 (м, 4 H).

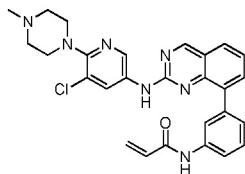
Пример 72: Получение N-(3-(2-((4-(3-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(3-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(3-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (41,4 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 495,2, найдено 495,2. 1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 9,01 (с, 1 H), 7,80-7,86 (м, 2H), 7,68 (д, 2 H), 7,62 (д, 2 H), 7,35-7,38 (м, 1 H), 7,25-7,30 (м, 2 H), 6,68 (д, 2 H), 6,25-6,39 (м, 2 H), 5,68 (д, 1 H), 3,66-3,67 (м, 2 H), 3,45 (д, 1 H), 3,33 (д, 1 H), 2,99 (д, 1 H), 2,56-2,71 (м, 1 H), 2,46(с, 1 H)

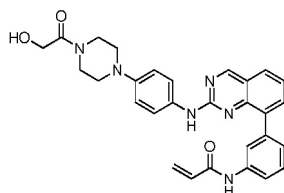
Пример 73: Получение N-(3-(2-((5-хлор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((5-хлор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((5-хлор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (41,4 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 500,2, найдено 500,2. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9,08 (с, 1 H), 8,32 (д, 1H), 8,03 (с, 1 H), 7,63-7,84 (м, 4H), 7,26-7,51 (м, 4H), 6,30-6,44 (м, 2H), 5,74 (д, 1H), 3,31-3,33 (м, 4H), 2,70-2,74 (м, 4H), 2,45(с, 3H).

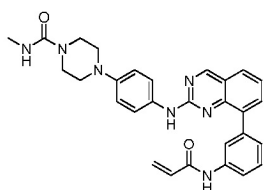
Пример 74: Получение N-(3-(2-((4-(4-(2-гидроксиацетил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(4-(2-гидроксиацетил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(4-(2-гидроксиацетил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (27,5 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-(1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 509,2, найдено 509,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц) δ 10,41 (с, 1 H), 9,74 (с, 1 H), 9,30 (с, 1 H), 8,03 (с, 1 H), 7,78-7,92 (м, 5H), 7,32-7,47(м, 3H), 6,73(д, 2H), 6,29-6,52 (м, 2H), 5,74-5,78 (м, 1H), 4,68 (т, 1H), 4,13 (д, 2H), 3,45-3,60 (м, 4H), 2,93-2,99 (м, 4H).

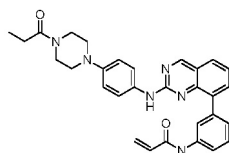
Пример 75: Получение 4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)-N-метилпиперазин-1-карбоксиамида



4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)-N-метилпиперазин-1-карбоксиамид

4-(4-((8-(3-Акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)-N-метилпиперазин-1-карбоксиамид (71,0 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-(1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 508,2, найдено 508,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц) δ 10,30 (с, 1 H), 9,70 (д, 1H), 9,29 (с, 1 H), 8,01 (с, 1 H), 7,74-7,91 (м, 5H), 7,31-7,507 (м, 3H), 6,72 (д, 2H), 6,31-6,53 (м, 3H), 5,75-5,78 (м, 1H), 3,43 (с, 3H), 2,90-2,97 (м, 4H), 2,45-2,59 (м, 4H).

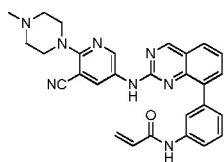
Пример 76: Получение N-(3-(2-((4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (39,6 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-(1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 507,2, найдено 507,2. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9,07 (с, 1 H), 8,03 (ушир.с, 1 H), 7,81-7,83 (м, 2 H), 7,65-7,72 (м, 3 H), 7,49-7,53 (м, 3 H), 7,33-7,39 (м, 2 H), 6,79 (д, 3 H), 6,45 (д, 1 H), 6,23-6,28 (м, 1 H), 5,76 (д, 1 H), 3,76 (т, 2 H), 3,59 (т, 2 H), 3,01-3,05 (м, 4 H), 2,39 (кв, 2 H), 1,18 (т, 3 H).

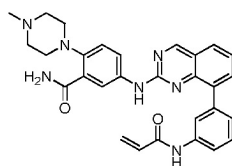
Пример 77: Получение N-(3-(2-((5-циано-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((5-циано-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((5-циано-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (55,4 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 491,2, найдено 491,2. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 9,05 (с, 1 H), 8,64 (ушир.с, 1 H), 8,39 (с, 1 H), 8,28 (с, 1 H), 7,73-7,85 (м, 3 H), 7,28-7,54 (м, 5 H), 6,28-6,43 (м, 2 H), 5,74 (д, 1 H), 3,56 (т, 4 H), 2,68 (т, 4 H), 2,43 (с, 3 H).

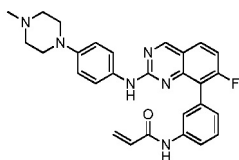
Пример 78: Получение 5-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида



5-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид

5-((8-(3-Акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (50,0 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 508,2, найдено 508,2. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 9,07 (с, 1 H), 8,35 (дд, 1 H), 7,88 (с, 1 H), 7,71-7,78 (м, 4 H), 7,31-7,40 (м, 3 H), 6,88 (д, 1 H), 6,29-6,37 (м, 2 H), 5,67 (дд, 2 H), 2,89 (т, 4 H), 2,66 (ушир.с, 4 H), 2,37 (с, 3 H).

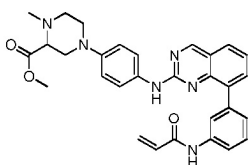
Пример 79: Получение N-(3-(7-фтор-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(7-фтор-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(7-фтор-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (45,1 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 483,2, найдено 483,2. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 9,10 (с, 1 H), 8,02 (д, 1 H), 7,88 (кв, 1 H), 7,80 (с, 1 H), 7,65 (д, 2 H), 7,51 (т, 1 H), 7,20-7,30 (м, 2 H), 6,76 (д, 2 H), 6,37-6,47 (м, 2 H), 5,79 (дд, 1 H), 3,13 (т, 4 H), 2,75 (т, 4 H), 2,47 (с, 3 H).

Пример 80: Получение метил 4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)-1-метилпиперазин-2-карбоксилата

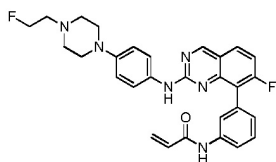


метил 4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)-1-метилпиперазин-2-карбоксилат

Метил 4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)-1-метилпиперазин-2-карбоксилат (34,0 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z

вычислено 523,2, найдено 523,2. 1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 9,16 (с, 1 H), 8,05 (с, 1 H), 7,92 (д, 1 H), 7,84 (д, 2 H), 7,75 (д, 2 H), 7,40-7,53 (м, 3H), 6,79 (д, 2 H), 6,38-6,51 (м, 2 H), 5,79 (дд, 1 H), 3,82 (с, 3 H), 3,47 (д, 1 H), 3,31 (д, 1 H), 3,18 (дд, 1 H), 3,03-3,07 (м, 1 H), 2,87-2,97 (м, 2 H), 2,45-2,51 (м, 1 H), 2,40 (с, 1 H).

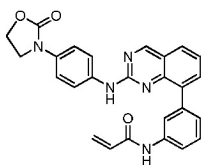
Пример 81: Получение N-(3-(7-фтор-2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(7-фтор-2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(7-фтор-2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (34,0 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 515,2, найдено 515,2. 1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 9,11 (с, 1 H), 8,01 (д, 1 H), 7,88 (дд, 1 H), 7,82 (с, 1 H), 7,64 (д, 2 H), 7,52 (т, 1H), 7,21-7,30 (м, 2 H), 6,77 (д, 2 H), 6,39-6,61 (м, 2 H), 5,79 (дд, 1 H), 4,72 (т, 1 H), 4,60 (т, 1 H), 3,12 (т, 4 H), 2,86 (т, 1 H), 2,75-2,80 (м, 5 H).

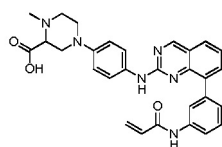
Пример 82: Получение N-(3-(2-((4-(2-оксооксазолидин-3-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(2-оксооксазолидин-3-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(2-оксооксазолидин-3-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (71,0 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 452,2, найдено 452,1. 1H -ЯМР ($DMFSO-d_6$, 400 МГц) δ 10,30 (с, 1 H), 9,95 (с, 1 H), 9,36 (с, 1 H), 8,06 (с, 1 H), 7,81-7,96 (м, 5 H), 7,48 (кв, 2H), 7,41 (д, 1 H), 7,29 (д, 2 H), 6,43-6,47 (м, 1 H), 6,26 (д, 1 H), 5,75 (д, 1 H), 4,42 (т, 2 H), 3,97 (т, 2 H).

Пример 83: Получение 4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)-1-метилпиперазин-2-карбоновой кислоты

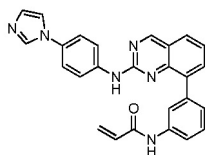


4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)-1-метилпиперазин-2-карбоновая кислота

4-(4-((8-(3-Акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)-1-метилпиперазин-2-карбоновую кислоту (32,3 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС

(M+H⁺) m/z вычислено 509,2, найдено 509,2. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 9,06 (с, 1 H), 8,12 (с, 1 H), 7,68-7,77 (м, 5 H), 7,32-7,47 (м, 3 H), 6,77 (д, 2 H), 6,36-6,53 (м, 2H), 5,80 (д, 1 H), 3,78 (д, 1 H), 3,45 (д, 1 H), 3,23-3,34 (м, 2 H), 2,82-2,91 (м, 3 H), 2,70 (с, 3 H).

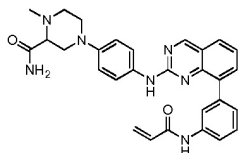
Пример 84: Получение N-(3-(2-((4-(1H-имидазол-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(1H-имидазол-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(1H-имидазол-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (41,2 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 433,2, найдено 433,1. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 9,13 (с, 1 H), 7,89-7,98 (м, 4 H), 7,74-7,79 (м, 3 H), 7,31-7,44 (м, 4 H), 7,17 (д, 2 H), 7,07 (с, 1 H), 6,17-6,31 (м, 2 H), 5,58 (дд, 1 H).

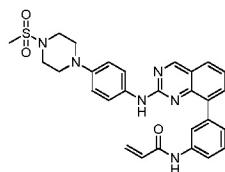
Пример 85: Получение 4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)-1-метилпиперазин-2-карбоксамида



4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)-1-метилпиперазин-2-карбоксамида

4-(4-((8-(3-Акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)-1-метилпиперазин-2-карбоксамида (74,0 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 508,2, найдено 508,2. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 10,32 (с, 1 H), 9,72 (с, 1 H), 9,30 (с, 1 H), 8,06 (с, 1 H), 7,73-8,06 (м, 5 H), 7,17-7,50 (м, 5H), 6,71 (д, 2 H), 6,43-6,51 (м, 1 H), 6,30 (д, 1 H), 5,75 (дд, 1 H), 3,34-3,42 (м, 2 H), 2,87 (т, 1 H), 2,60-2,71 (м, 3 H), 2,18-2,21 (м, 4 H).

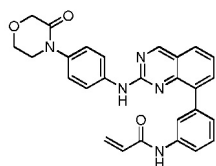
Пример 86: Получение N-(3-(2-((4-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (24,0 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 529,2, найдено 529,1. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 10,33 (с, 1 H), 9,74 (с, 1 H), 9,31 (с, 1 H), 8,02 (с, 1 H), 7,76-7,93 (м, 5 H), 7,41-7,50 (м, 2H), 7,34 (д, 1 H), 7,75 (д, 2 H), 6,42-6,50 (м, 1 H), 6,28 (д, 1 H), 5,77 (д, 1 H), 3,22 (ушир.с, 4 H), 3,08 (ушир.с, 4 H), 2,93 (с, 3 H).

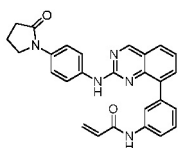
Пример 87: Получение N-(3-(2-((4-(3-оксоморфолино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(3-оксоморфолино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(3-оксоморфолино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (98,0 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 466,2, найдено 466,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,28 (с, 1 H), 10,01 (с, 1 H), 9,38 (с, 1 H), 8,02 (с, 1 H), 7,91-7,97 (м, 3 H), 7,83-7,86 (м, 2H), 7,49 (т, 2 H), 7,40 (д, 2 H), 6,42-6,49 (м, 1 H), 6,25 (дд, 1 H), 5,75 (д, 1 H), 4,17 (с, 2 H), 3,95 (т, 2 H), 3,62 (т, 2 H).

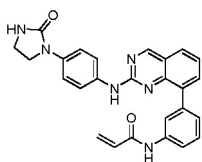
Пример 88: Получение N-(3-(2-((4-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (67,3 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 450,2, найдено 450,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,29 (с, 1 H), 9,92 (с, 1 H), 9,35 (с, 1 H), 8,04 (с, 1 H), 7,93 (дд, 1 H), 7,83-7,88 (м, 4H), 7,45-7,50 (м, 2 H), 7,35-7,40 (м, 3 H), 6,40-6,47 (м, 1 H), 6,25 (дд, 1 H), 5,75 (д, 1 H), 3,73 (т, 2 H), 2,45 (т, 2 H), 2,02-2,06 (м, 2 H).

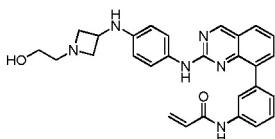
Пример 89: Получение N-(3-(2-((4-(2-оксоимидазолидин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(2-оксоимидазолидин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(2-оксоимидазолидин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (12,0 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 451,2, найдено 451,1. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,43 (с, 1 H), 9,82 (с, 1 H), 9,34 (с, 1 H), 8,08 (с, 1 H), 7,94 (д, 1 H), 7,82-7,88 (м, 4H), 7,40-7,50 (м, 3 H), 7,30 (д, 2 H), 6,82 (с, 1 H), 6,50-6,54 (м, 1 H), 6,25-6,29 (м, 1 H), 5,75-5,78 (м, 1 H), 3,74-3,78 (м, 2 H), 3,35-3,39 (м, 2 H).

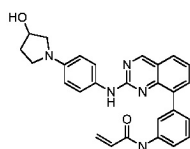
Пример 90: Получение N-(3-(2-((4-((1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-((1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-((1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (52,4 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 481,2, найдено 481,2. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 10,27 (с, 1 Н), 9,49 (с, 1 Н), 9,24 (с, 1 Н), 8,00 (с, 1 Н), 7,84-7,87 (м, 2 Н), 7,77 (д, 1 Н), 7,58 (д, 2 Н), 7,43-7,46 (м, 1 Н), 7,36-7,40 (м, 2 Н), 6,45-6,51 (м, 1 Н), 6,26-6,31 (м, 3 Н), 5,75-5,78 (м, 1 Н), 5,62 (д, 1 Н), 4,38-4,41 (м, 1 Н), 4,08-4,12 (м, 1 Н), 3,80-3,85 (м, 2 Н), 3,33-3,38 (м, 2 Н), 2,73-2,77 (м, 2 Н), 2,46-2,50 (м, 2 Н).

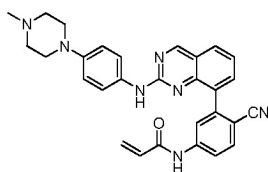
Пример 91: Получение N-(3-(2-((4-(3-гидроксипирролидин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(3-гидроксипирролидин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(3-гидроксипирролидин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (30,8 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 452,2, найдено 452,2. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 10,29 (с, 1 Н), 9,52 (с, 1 Н), 9,24 (с, 1 Н), 8,04 (с, 1 Н), 7,85-7,87 (м, 2 Н), 7,77 (д, 1 Н), 7,66 (д, 2 Н), 7,43-7,47 (м, 1 Н), 7,36-7,40 (м, 1 Н), 7,32-7,33 (м, 1 Н), 6,45-6,51 (м, 1 Н), 6,24-6,31 (м, 3 Н), 5,74-5,77 (м, 1 Н), 4,90 (с, 1 Н), 4,36 (с, 1 Н), 3,30-3,37 (м, 1 Н), 3,21-3,23 (м, 1 Н), 3,13-3,15 (м, 1 Н), 2,95-2,98 (м, 1 Н), 1,94-2,06 (м, 1 Н), 1,76-1,88 (м, 1 Н).

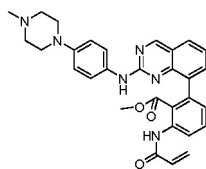
Пример 92: Получение N-(4-циано-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(4-циано-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(4-циано-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (41,3 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 490,2, найдено 490,2. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 10,70 (с, 1 Н), 9,77 (с, 1 Н), 9,33 (с, 1 Н), 7,87-8,07 (м, 5 Н), 7,57 (д, 2 Н), 7,45-7,48 (м, 1 Н), 6,65 (д, 2 Н), 6,42-6,47 (м, 1 Н), 6,28-6,33 (м, 1 Н), 5,82-5,85 (м, 1 Н), 2,95-2,31 (м, 4 Н), 2,42-2,46 (м, 4 Н), 2,23 (с, 3 Н).

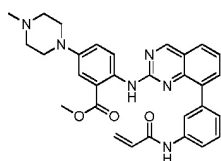
Пример 93: Получение метил 2-акриламидо-6-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)бензоата



метил 2-акриламидо-6-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)бензоат

Метил 2-акриламидо-6-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)бензоат (21,2 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 523,2, найдено 523,2. 1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 9,13 (с, 1 H), 8,34 (д, 1 H), 7,65-7,83 (м, 3 H), 7,54-7,57 (м, 2 H), 7,41-7,44 (м, 1 H), 7,28 (д, 1 H), 6,77 (д, 2 H), 6,39-6,42 (м, 2 H), 5,83-5,87 (м, 1 H), 3,13-3,18 (м, 7 H), 2,90-2,94 (м, 4 H), 2,60 (с, 3 H).

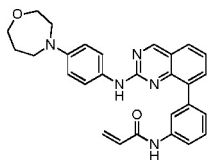
Пример 94: Получение метил 2-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоата



метил 2-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоат

Метил 2-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоат (10,9 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 523,2, найдено 523,2. 1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 7,69 (с, 1 H), 7,44 (д, 1 H), 7,40-7,43 (м, 2 H), 7,25-7,28 (м, 3 H), 7,09-7,13 (м, 2 H), 6,98-7,03 (м, 2 H), 6,24-6,28 (м, 2 H), 5,64-5,68 (м, 1 H), 3,19-3,24 (м, 3 H), 3,08-3,17 (м, 4 H), 2,67-2,69 (м, 4 H), 2,37 (с, 3 H).

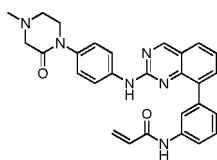
Пример 95: Получение N-(3-(2-((4-(1,4-оксазепан-4-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(1,4-оксазепан-4-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(1,4-оксазепан-4-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (38,0 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 466,2, найдено 466,2. 1H -ЯМР ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ 10,30 (с, 1 H), 9,54 (с, 1 H), 9,25 (с, 1 H), 8,02 (с, 1 H), 7,87 (д, 2 H), 7,78 (д, 1 H), 7,65 (д, 2 H), 7,39-7,47 (м, 2 H), 7,30 (д, 1 H), 6,44-6,51 (м, 3 H), 6,24-6,29 (м, 1 H), 5,75-5,78 (м, 1 H), 3,63-3,67 (м, 2 H), 3,46-3,52 (м, 6 H), 1,83-1,86 (м, 2 H).

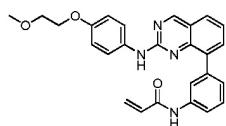
Пример 96: Получение N-(3-(2-((4-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (32,1 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 479,2, найдено 479,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,28 (с, 1 H), 9,99 (с, 1 H), 9,37 (с, 1 H), 8,03 (с, 1 H), 7,81-7,97 (м, 5 H), 7,47-7,50 (м, 2 H), 7,36-7,39 (м, 1 H), 7,02 (д, 2 H), 6,42-6,54 (м, 1 H), 6,22-6,27 (м, 1 H), 5,73-5,75 (м, 1 H), 3,49-3,56 (м, 2 H), 3,06 (с, 2 H), 2,64-2,71 (м, 2 H), 2,32 (с, 3 H).

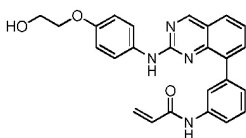
Пример 97: Получение N-(3-(2-((4-(2-метоксиэтокси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(2-метоксиэтокси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(2-метоксиэтокси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (85,0 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 441,2, найдено 441,2. 1H -ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 9,01 (с, 1 H), 7,89 (с, 1 H), 7,59-7,76 (м, 5 H), 7,25-7,38 (м, 3 H), 6,60-6,63 (м, 3 H), 6,24-6,34 (м, 2 H), 5,64-5,67 (м, 1 H), 3,89-3,91 (м, 2 H), 3,58-3,60 (м, 2 H), 3,31 (с, 3 H).

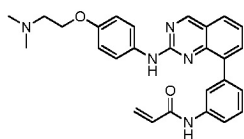
Пример 98: Получение N-(3-(2-((4-(2-гидроксиэтокси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(2-гидроксиэтокси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(2-гидроксиэтокси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (37,1 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 427,2, найдено 427,1. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,33 (с, 1 H), 9,75 (с, 1 H), 9,31 (с, 1 H), 8,05 (с, 1 H), 7,91 (д, 1 H), 7,76-7,82 (м, 4 H), 7,41-7,50 (м, 2 H), 7,36 (д, 1 H), 6,69 (д, 2 H), 6,45-6,49 (м, 1 H), 6,24-6,28 (м, 1 H), 5,74-5,77 (м, 1 H), 4,81 (с, 1 H), 3,85-3,88 (м, 2 H), 3,66-3,69 (м, 2 H).

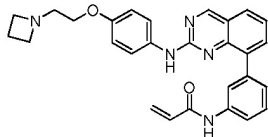
Пример 99: Получение N-(3-(2-((4-(2-(диметиламино)этокси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(2-(диметиламино)этокси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(2-(диметиламино)этоксифенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (98,5 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 454,2, найдено 454,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,32 (с, 1 H), 9,77 (с, 1 H), 9,32 (с, 1 H), 8,01 (с, 1 H), 7,79-7,93 (м, 5 H), 7,36-7,50 (м, 3 H), 6,69 (д, 2 H), 6,67-6,73 (м, 1 H), 6,24-6,28 (м, 1 H), 5,74-5,77 (м, 1 H), 4,01-4,04 (м, 2 H), 2,90 (с, 2 H), 2,44 (с, 6 H).

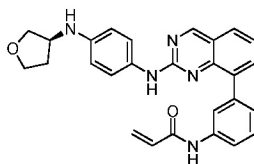
Пример 100: Получение N-(3-(2-((4-(2-(азетидин-1-ил)этоксифенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(2-(азетидин-1-ил)этоксифенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(2-(азетидин-1-ил)этоксифенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (41,4 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 466,2, найдено 466,2. 1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 9,04 (с, 1 H), 7,79-7,83 (м, 2 H), 7,64-7,72 (м, 4 H), 7,28-7,37 (м, 3 H), 6,63-6,70 (м, 3 H), 6,28-6,37 (м, 2 H), 5,68 (д, 1 H), 4,08-4,12 (м, 4 H), 3,99-4,01 (м, 2 H), 3,20-3,24 (м, 2 H), 2,39-2,43 (м, 2 H).

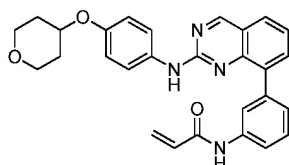
Пример 101: Получение (S)-N-(3-(2-((4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



(S)-N-(3-(2-((4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

(S)-N-(3-(2-((4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (55,9 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 452,2, найдено 452,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,27 (с, 1 H), 9,50 (с, 1 H), 9,24 (с, 1 H), 7,98 (с, 1 H), 7,86-7,88 (м, 2 H), 7,76-7,78 (м, 1 H), 7,59 (д, 2 H), 7,35-7,46 (м, 3 H), 6,24-6,51 (м, 4 H), 5,74-5,77 (м, 1 H), 5,42-5,44 (м, 1 H), 3,67-3,86 (м, 4 H), 3,42-3,46 (м, 1 H), 2,09-2,14 (м, 1 H), 1,66-1,72 (м, 1 H).

Пример 102: Получение N-(3-(2-((4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

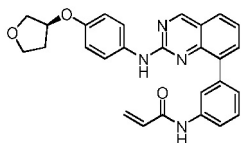


N-(3-(2-((4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (103 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 467,2, найдено 467,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,30 (с, 1 H), 9,76 (с, 1 H), 9,31 (с,

1 Н), 8,04 (с, 1 Н), 7,77-7,92 (м, 5 Н), 7,32-7,50 (м, 3 Н), 6,71(д, 2 Н), 6,44-6,50 (м, 1 Н), 6,24-6,29 (м, 1 Н), 5,75-5,78 (м, 1 Н), 4,34-4,38 (м, 1 Н), 3,82-3,86 (м, 2 Н), 3,42-3,48 (м, 2 Н), 1,87-1,92 (м, 2 Н), 1,47-1,56 (м, 2 Н).

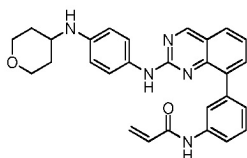
Пример 103: Получение (S)-N-(3-(2-((4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



(S)-N-(3-(2-((4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

(S)-N-(3-(2-((4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (85 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 453,2, найдено 453,1. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц) δ 10,29 (с, 1 Н), 9,77 (с, 1 Н), 9,31 (с, 1 Н), 8,04 (с, 1 Н), 7,77-7,93 (м, 5 Н), 7,33-7,51 (м, 3 Н), 6,65 (д, 2 Н), 6,43-6,52 (м, 1 Н), 6,22-6,28 (м, 1 Н), 5,74-5,78 (м, 1 Н), 4,84-4,88 (м, 1 Н), 3,69-3,87 (м, 4 Н), 2,12-2,19 (м, 1 Н), 1,85-1,94 (м, 1 Н).

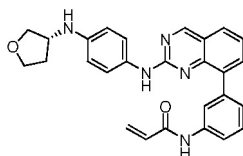
Пример 104: Получение N-(3-(2-((4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (62,7 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 466,2, найдено 466,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц) δ 10,25 (с, 1 Н), 9,47 (с, 1 Н), 9,24 (с, 1 Н), 7,75-7,96 (м, 4 Н), 7,34-7,59 (м, 5 Н), 6,30-6,47 (м, 4 Н), 5,74-5,78 (м, 1 Н), 5,07-5,10 (м, 1 Н), 3,84-3,88 (м, 2 Н), 3,28-3,44(м, 2 Н), 1,79-1,83 (м, 2 Н), 1,29-1,32 (м, 2 Н).

Пример 105: Получение (R)-N-(3-(2-((4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

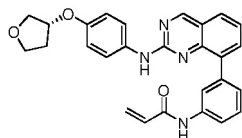


(R)-N-(3-(2-((4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

(R)-N-(3-(2-((4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (37,2 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 452,2, найдено 452,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,26 (с, 1 Н), 9,49 (с, 1 Н), 9,24 (с, 1 Н), 7,98 (с, 1 Н), 7,87 (д, 2 Н), 7,76 (д, 1 Н), 7,59 (д, 2 Н), 7,35-7,46 (м, 3 Н), 6,44-6,51 (м, 1 Н), 6,37(д, 2 Н), 6,24-6,29 (м, 1 Н), 5,74-5,77 (м, 1 Н), 5,41-5,43 (м, 1 Н), 3,68-3,86 (м, 4 Н), 3,43-3,46 (м, 1 Н), 2,09-2,14 (м, 1 Н), 1,66-1,70 (м, 1 Н).

Пример 106: Получение (R)-N-(3-(2-((4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)амино)

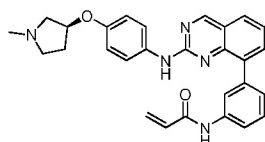
хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



(R)-N-(3-(2-((4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

(R)-N-(3-(2-((4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (55,0 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 453,2, найдено 453,1. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,29 (с, 1 H), 9,76 (с, 1 H), 9,31 (с, 1 H), 8,04 (с, 1 H), 7,78-7,93 (м, 5 H), 7,33-7,50 (м, 3 H), 6,66 (д, 2 H), 6,44-6,50 (м, 1 H), 6,23-6,28 (м, 1 H), 5,74-5,77 (м, 1 H), 4,85-4,87 (м, 1 H), 3,37-3,86 (м, 4 H), 2,12-2,17 (м, 1 H), 1,89-1,91 (м, 1 H).

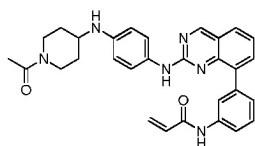
Пример 107: Получение (S)-N-(3-(2-((4-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



(S)-N-(3-(2-((4-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

(S)-N-(3-(2-((4-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (71,7 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 466,2, найдено 466,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,41 (с, 1 H), 9,81 (с, 1 H), 9,33 (с, 1 H), 8,00 (с, 1 H), 7,80-7,94 (м, 5 H), 7,43-7,50 (м, 2 H), 7,37 (д, 1 H), 6,70 (д, 2 H), 6,48-6,53 (м, 1 H), 6,25-6,29 (м, 1 H), 5,75-5,78 (м, 1 H), 4,95 (с, 1 H), 3,43 (м, 1 H), 3,27-3,33 (м, 1 H), 3,16-3,17 (м, 1 H), 2,77 (с, 3 H), 2,31-2,39 (м, 1 H), 1,96-2,04 (м, 1 H).

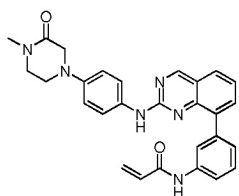
Пример 108: Получение N-(3-(2-((4-((1-ацетилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-((1-ацетилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-((1-ацетилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (39,6 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 507,2, найдено 507,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц) δ 10,28 (с, 1 H), 9,48 (с, 1 H), 9,24 (с, 1 H), 7,75-7,96 (м, 4 H), 7,76 (д, 2 H), 7,35-7,44 (м, 3 H), 6,30-6,44 (м, 4 H), 5,79 (д, 1 H), 5,10 (д, 1 H), 4,17-4,21 (м, 1 H), 3,73-3,78 (м, 1 H), 3,34 (с, 1 H), 3,11-3,18 (м, 1 H), 2,74-2,81 (м, 1 H), 2,01 (с, 3 H), 1,83-1,87 (м, 2 H), 1,14-1,24 (м, 2 H).

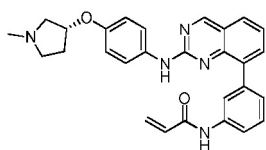
Пример 109: Получение N-(3-(2-((4-((4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (72,3 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 479,2, найдено 479,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,30 (с, 1 H), 9,71 (с, 1 H), 9,30 (с, 1 H), 8,05 (с, 1 H), 7,75-7,91 (м, 5 H), 7,34-7,51 (м, 3 H), 6,72 (д, 2 H), 6,44-6,51 (м, 1 H), 6,25-6,30 (м, 1 H), 5,75 (дд, 1 H), 3,60 (с, 2 H), 3,38-3,40 (м, 2 H), 3,31-3,32 (м, 2 H), 2,89 (с, 3 H).

Пример 110: Получение (R)-N-(3-(2-((4-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

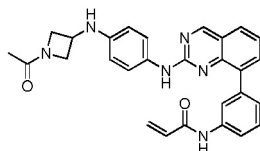


(R)-N-(3-(2-((4-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

(R)-N-(3-(2-((4-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (131,7 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z

вычислено 466,2, найдено 466,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,30 (с, 1 H), 9,74 (с, 1 H), 9,31 (с, 1 H), 8,05 (с, 1 H), 7,76-7,92 (м, 5 H), 7,32-7,50 (м, 3 H), 6,61 (д, 2 H), 6,44-6,51 (м, 1 H), 6,24-6,28 (м, 1 H), 5,76 (дд, 1 H), 4,68-4,71 (м, 1 H), 2,59-2,74 (м, 2 H), 2,50-2,52 (м, 1 H), 2,18-2,37 (м, 5 H), 1,68-1,73 (м, 1 H).

Пример 111: Получение N-(3-(2-((4-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

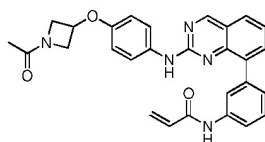


N-(3-(2-((4-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (105,2 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z

вычислено 479,2, найдено 479,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,27 (с, 1 H), 9,54 (с, 1 H), 9,26 (с, 1 H), 7,98 (с, 1 H), 7,87 (д, 2 H), 7,78 (д, 1 H), 7,63 (д, 2 H), 7,36-7,47 (м, 3 H), 6,46-6,52 (м, 1 H), 6,26-6,31 (м, 3 H), 5,92 (д, 1 H), 5,77 (дд, 1 H), 4,37-4,41 (м, 1 H), 4,02-4,15 (м, 2 H), 3,75-3,78 (м, 1 H), 3,55-3,58 (м, 1 H), 1,77 (с, 3 H).

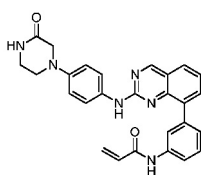
Пример 112: Получение N-(3-(2-((4-((1-ацетилазетидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-((1-ацетилазетидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-((1-ацетилазетидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (66,3 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 480,2, найдено 480,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,30 (с, 1 H), 9,80 (с, 1 H), 9,32 (с, 1 H), 8,04 (с, 1 H), 7,92 (д, 1 H), 7,79-7,83(м, 4 H), 7,34-7,51 (м, 3 H), 6,59(д, 2 H), 6,45-6,52 (м, 1 H), 6,25-6,29 (м, 1 H), 5,75-5,78 (м, 1 H), 4,86-4,89 (м, 1 H), 4,47-4,51 (м, 1 H), 4,21-4,26 (м, 1 H), 4,00-4,03 (м, 1 H), 3,69-3,72 (м, 1 H), 1,79 (с, 3 H).

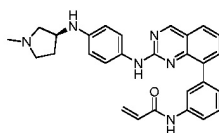
Пример 113: Получение N-(3-(2-((4-(3-оксопиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(3-оксопиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(3-оксопиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (8,3 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 465,2, найдено 465,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,31 (с, 1 H), 9,71 (с, 1 H), 9,30 (с, 1 H), 8,05 (д, 2 H), 7,89 (д, 1 H), 7,75-7,84 (м, 4 H), 7,33-7,50 (м, 3 H), 6,72 (дд, 2 H), 6,44-6,50 (м, 1 H), 6,25-6,29 (м, 1 H), 5,74-5,77 (м, 1 H), 3,56 (с, 2 H), 3,23-3,27 (м, 4 H).

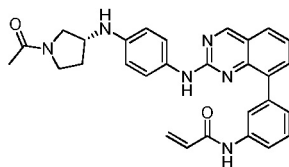
Пример 114: Получение (S)-N-(3-(2-((4-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



(S)-N-(3-(2-((4-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

(S)-N-(3-(2-((4-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (14 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 465,2, найдено 465,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,26 (с, 1 H), 9,47 (с, 1 H), 9,24 (с, 1 H), 7,98 (с, 1 H), 7,87 (д, 2 H), 7,76 (д, 1 H), 7,56 (д, 2 H), 7,36-7,47 (м, 3 H), 6,46-6,51 (м, 1 H), 6,24-6,36 (м, 3 H), 5,75 (дд, 1 H), 5,27 (д, 1 H), 3,75-3,76 (м, 1 H), 2,67-2,70 (м, 1 H), 2,04-2,70 (м, 7 H), 1,49-1,51 (м, 1 H).

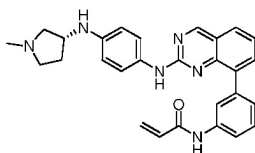
Пример 115: Получение (R)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



(R)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

(R)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (36,4 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 493,2, найдено 493,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,28 (т, 1 H), 9,52 (д, 1 H), 9,25 (с, 1 H), 7,96 (с, 1 H), 7,86 (д, 2 H), 7,76 (д, 1 H), 7,61 (д, 2 H), 7,35-7,49 (м, 3 H), 6,38-6,53 (м, 3 H), 6,27 (д, 1 H), 5,76 (д, 1 H), 5,48 (дд, 1 H), 3,48-3,54 (м, 2 H), 3,31-3,40 (м, 2 H), 3,14-3,19 (м, 1 H), 2,47-2,50 (м, 1 H), 1,94 (д, 3 H), 1,80-1,92 (м, 1 H).

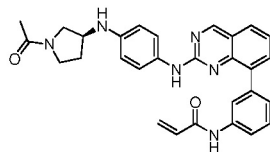
Пример 116: Получение (R)-N-(3-(2-((4-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



(R)-N-(3-(2-((4-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

(R)-N-(3-(2-((4-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (54,8 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 465,2, найдено 465,2. 1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 9,11 (с, 1 H), 7,99 (д, 1 H), 7,78-7,82 (м, 3 H), 7,63 (д, 2 H), 7,35-7,49 (м, 3 H), 6,36-6,50 (м, 4 H), 6,29 (дд, 1 H), 5,79 (дд, 1 H), 4,14-4,17 (м, 1 H), 3,54-3,61 (м, 2 H), 3,31-3,38 (м, 2 H), 2,96 (с, 3 H), 2,85-2,88 (м, 1 H), 2,02-2,05 (м, 1 H).

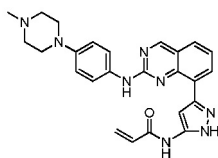
Пример 117: Получение (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



(S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

(S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (57,4 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 493,2, найдено 493,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,27 (д, 1 H), 9,51 (с, 1 H), 9,25 (с, 1 H), 7,97 (с, 1 H), 7,66-7,88 (м, 3 H), 7,61 (д, 2 H), 7,37-7,47 (м, 3 H), 6,39-6,52 (м, 3 H), 6,26 (д, 1 H), 5,76 (д, 1 H), 5,47 (дд, 1 H), 3,49-3,91 (м, 4 H), 3,15-3,18 (м, 1 H), 2,05-2,14 (м, 1 H), 1,94 (д, 3 H), 1,73-1,85 (м, 1 H).

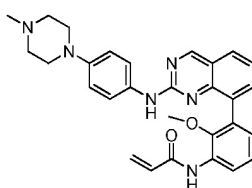
Пример 118: Получение N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-1H-пиразол-5-ил)акриламида



N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-1Н-пиразол-5-ил)акриламид

N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-1Н-пиразол-5-ил)акриламид (6,3 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 455,2, найдено 455,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 13,02 (с, 1 Н), 10,73 (с, 1 Н), 9,91 (т, 1 Н), 9,33 (с, 1 Н), 8,15 (д, 1Н), 7,88 (д, 1 Н), 7,62 (д, 2 Н), 7,37-7,41 (м, 1 Н), 7,30 (с, 1 Н), 6,96 (д, 2 Н), 6,52-6,59 (м, 1 Н), 6,29 (дд, 1 Н), 5,76 (д, 1 Н), 3,08 (т, 4 Н), 2,46 (т, 4 Н), 2,34 (с, 3 Н).

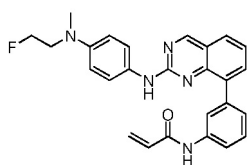
Пример 119: Получение N-(2-метокси-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(2-метокси-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(2-метокси-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (30,1 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 495,2, найдено 426,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 9,60 (д, 1 Н), 9,27 (с, 1 Н), 9,37 (с, 1 Н), 8,37 (д, 1 Н), 7,92 (д, 1 Н), 7,80 (д, 1 Н), 7,56 (д, 2 Н), 7,42 (т, 1 Н), 7,21 (т, 1 Н), 7,04 (д, 1 Н), 6,81-6,88 (м, 1 Н), 6,62 (д, 2 Н), 6,30 (д, 1 Н), 5,75 (д, 1 Н), 3,34 (с, 3 Н), 3,25 (т, 4 Н), 2,42 (т, 4 Н), 1,99 (с, 3 Н).

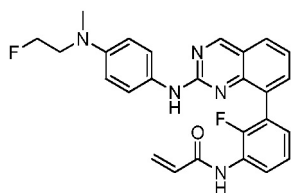
Пример 120: Получение N-(3-(2-((4-((2-фторэтил)(метил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-((2-фторэтил)(метил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-((2-фторэтил)(метил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (30,4 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 442,2, найдено 442,2. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9,05 (с, 1 Н), 8,01 (с, 1 Н), 7,85 (с, 1 Н), 7,81 (д, 1 Н), 7,69 (д, 1 Н), 7,59 (д, 2 Н), 7,48 (д, 2 Н), 7,33-7,36 (м, 1 Н), 7,26-7,28 (м, 1 Н), 7,14 (д, 1 Н), 6,61 (д, 2 Н), 6,41-6,45 (м, 1 Н), 6,21-6,24 (м, 1 Н), 5,74-5,77 (м, 1 Н), 4,63 (т, 1 Н), 4,52 (т, 1 Н), 3,54-3,61 (м, 2 Н), 2,95 (с, 3 Н).

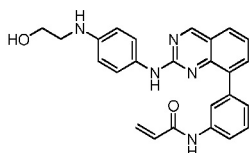
Пример 121: Получение N-(2-фтор-3-(2-((4-((2-фторэтил)(метил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(2-фтор-3-(2-((4-((2-фторэтил)(метил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(2-фтор-3-(2-((4-((2-фторэтил)(метил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (32,4 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 460,2, найдено 460,2. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9,06 (с, 1 H), 8,58 (м, 1 H), 7,76 (д, 2 H), 7,57-7,58 (м, 1 H), 7,46 (д, 2 H), 7,37 (т, 1 H), 7,30 (т, 1 H), 7,20-7,23 (м, 1 H), 7,14 (д, 1 H), 6,53 (д, 2 H), 6,44-6,49 (м, 1 H), 6,24-6,31 (м, 1 H), 5,79-5,82 (м, 1 H), 4,62 (т, 1 H), 4,50 (т, 1 H), 3,51-3,60 (м, 2 H), 2,93 (с, 3 H).

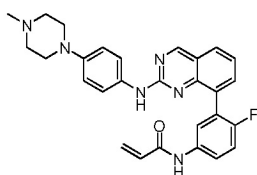
Пример 122: Получение N-(3-(2-((4-((2-гидроксиэтил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-((2-гидроксиэтил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-((2-гидроксиэтил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (34,4 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 426,2, найдено 426,2. 1H -ЯМР ($DMFSO-d_6$, 400 МГц) δ 10,30 (с, 1 H), 10,00 (с, 1 H), 9,37 (с, 1 H), 7,83-7,97 (м, 6 H), 7,42-7,51 (м, 3 H), 6,96-6,99 (м, 2 H), 6,44-6,51 (м, 1 H), 6,24-6,29 (м, 1 H), 5,75-5,78 (м, 1 H), 3,58 (т, 2 H), 3,21 (т, 2 H).

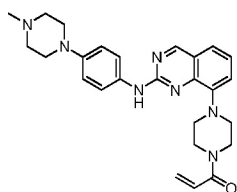
Пример 123: Получение N-(4-фтор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(4-фтор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(4-фтор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (38,7 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 483,2, найдено 483,2. 1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 9,14 (с, 1 H), 7,80-7,96 (м, 4 H), 7,64 (д, 1 H), 7,39 (т, 1 H), 7,27 (т, 1 H), 6,76 (д, 2 H), 6,62 (д, 2 H), 6,36-6,45 (м, 2 H), 5,78 (дд, 1 H), 3,11 (т, 4 H), 2,67 (т, 4 H), 2,40 (с, 3 H).

Пример 124: Получение 1-(4-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она

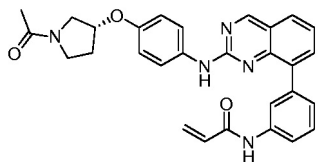


1-(4-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

1-(4-(2-((4-(4-Метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (10,5 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z

вычислено 458,2, найдено 458,2. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9,06 (с, 1 H), 7,72 (д, 2 H), 7,39-7,43 (м, 2 H), 7,18-7,30 (м, 2 H), 7,00 (д, 2 H), 6,65-6,72 (м, 1 H), 6,40 (д, 1 H), 5,79 (д, 1 H), 4,06 (с, 2 H), 3,89 (с, 2 H), 3,41 (т, 4 H), 3,24 (т, 4 H), 2,66 (т, 4 H), 2,41 (с, 3 H).

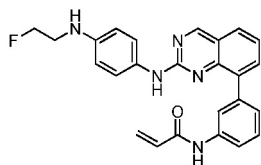
Пример 125: Получение (R)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



(R)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

(R)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (89,3 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 494,2, найдено 494,2. 1H -ЯМР ($DMCO-d_6$, 400 МГц) δ 10,31 (с, 1 H), 9,79 (с, 1 H), 9,32 (с, 1 H), 8,04 (с, 1 H), 7,93 (д, 1 H), 7,79-7,91 (м, 4 H), 7,42-7,51 (м, 2 H), 7,36 (д, 1 H), 6,71 (т, 2 H), 6,45-6,51 (м, 1 H), 6,26 (д, 1 H), 5,74-5,77 (м, 1 H), 4,90 (дд, 1 H), 3,48-3,76 (м, 4 H), 3,28-3,33 (м, 1 H), 1,96-2,16 (м, 5 H).

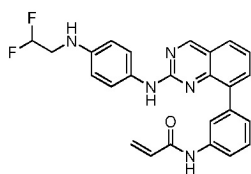
Пример 126: Получение N-(3-(2-((4-((2-фторэтил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-((2-фторэтил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-((2-фторэтил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (25,7 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 428,2, найдено 428,2. 1H -ЯМР ($DMCO-d_6$, 300 МГц) δ 10,26 (с, 1 H), 9,50 (с, 1 H), 9,25 (с, 1 H), 7,97 (д, 1 H), 7,76-7,88 (м, 3 H), 7,59-7,63 (м, 2 H), 7,36-7,48 (д, 2 H), 6,24-6,49 (м, 4 H), 5,74-5,78 (м, 1 H), 5,40-5,43 (м, 1 H), 4,59 (т, 1 H), 4,43 (т, 1 H), 3,36-3,31 (м, 2 H).

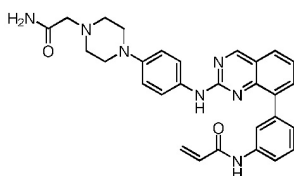
Пример 127: Получение N-(3-(2-((4-((2,2-дифторэтил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-((2,2-дифторэтил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-((2,2-дифторэтил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (29,6 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 446,2, найдено 446,2. 1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 9,01 (с, 1 H), 7,86 (с, 1 H), 7,56-7,78 (м, 1 H), 7,68-7,70 (м, 2 H), 7,49 (д, 2 H), 7,25-7,39 (м, 3H), 6,26-6,45 (м, 4 H), 5,66-5,80 (м, 2 H), 3,28-3,36 (м, 2 H).

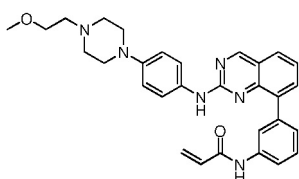
Пример 128: Получение N-(3-(2-((4-(4-(2-амино-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(4-(2-амино-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(4-(2-амино-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (79,2 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 508,2, найдено 508,2. 1H -ЯМР ($DMCO-d_6$, 400 МГц) δ 10,29 (с, 1 H), 9,66 (с, 1 H), 9,29 (с, 1 H), 8,02 (с, 1 H), 7,73-7,91 (м, 5 H), 7,14-7,49 (м, 5 H), 6,70 (д, 2 H), 6,45-6,47 (м, 1 H), 6,28-6,29 (м, 1 H), 5,75-5,78 (м, 1H), 3,01-3,03 (м, 4 H), 2,92 (с, 2 H), 2,55-2,57 (м, 4 H).

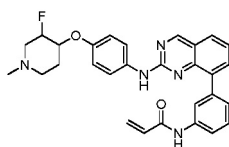
Пример 129: Получение N-(3-(2-((4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



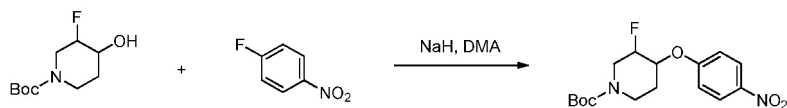
N-(3-(2-((4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (58,2 мг) получали, как описано для (S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 509,3, найдено 509,2. 1H -ЯМР ($DMCO-d_6$, 400 МГц) δ 10,30 (с, 1 H), 9,66 (с, 1 H), 9,29 (с, 1 H), 7,73-8,03 (м, 6 H), 7,32-7,50 (м, 3 H), 6,70 (д, 2 H), 6,45-6,50 (м, 1 H), 6,26-6,30 (м, 1 H), 5,76 (д, 1 H), 3,46-3,48 (м, 2H), 3,26 (с, 3 H), 2,97 (м, 4 H), 2,50-2,53 (м, 6 H).

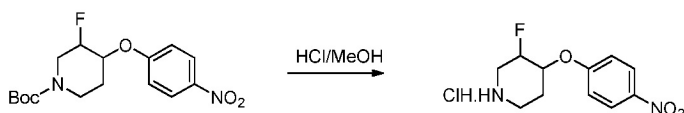
Пример 130: Получение N-(3-(2-((4-((3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



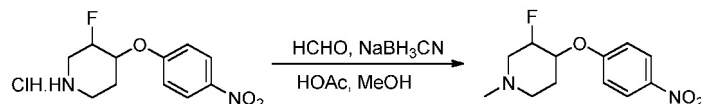
N-(3-(2-((4-((3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид



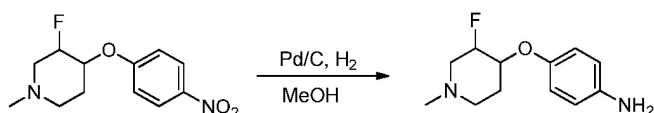
К раствору трет-бутил 3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (10,07 г, 46 ммоль, 1 экв.) в DMA (200 мл), охлажденному до 0°C, добавляли NaH (3,7 г, 92 ммоль, 2 экв.) небольшими порциями и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Затем медленно добавляли 1-фтор-4-нитробензол (4,9 мл, 46 ммоль, 1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в воду со льдом (1000 мл), экстрагировали этилацетатом (3×200 мл) и органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (600 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=2/1) с получением трет-бутил 3-фтор-4-(4-нитрофеноксипиперидин-1-карбоксилата (8,7 г, 55,6%) в виде желтого твердого вещества.



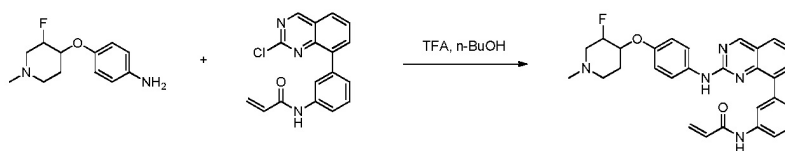
К раствору HCl в MeOH (20 мл) добавляли трет-бутил 3-фтор-4-(4-нитрофеноксипиперидин-1-карбоксилат (1,7 г, 5 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем раствор концентрировали с получением гидрохлорида 3-фтор-4-(4-нитрофеноксипиперидина (1,38 г, 100%) в виде желтого твердого вещества.



К раствору гидрохлорида 3-фтор-4-(4-нитрофеноксипиперидина (1,38 г, 5 ммоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли HOAc (2 мл) и HCHO (0,77 мл, 10 ммоль, 2 экв.), затем добавляли NaBH₃CN (630 мг, 10 ммоль, 2 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли насыщенный Na₂CO₃ (50 мл), экстрагировали этилацетатом (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением 3-фтор-1-метил-4-(4-нитрофеноксипиперидина (1,26 г, 100%) в виде масла желтого цвета.

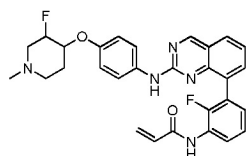


К раствору 3-фтор-1-метил-4-(4-нитрофеноксипиперидина (1,26 г, 5 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (250 мг) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Pd/C удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали с получением 4-((3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)анилина (1,04 г, 93%).



К суспензии 4-((3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)анилина (1,04 г, 4,6 ммоль, 1,2 экв.) и N-(3-(2-хлорхиназолин-8-ил)фенил)акриламида (1,17 г, 3,8 ммоль, 1 экв.) в n-BuOH (20 мл) добавляли TFA (2,6 г, 23 ммоль, 5 экв.) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали, разбавляли DCM (50 мл), промывали насыщенным Na₂CO₃ (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM/MeOH=20/1) с получением N-(3-(2-((4-((3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида (1,1 г, 58,2%) в виде желтого твердого вещества. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 498,2, найдено 498,2. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 9,07 (с, 1 H), 7,88-7,91 (м, 2 H), 7,82 (д, 1 H), 7,71 (д, 1 H), 7,66 (д, 2 H), 7,36-7,51 (м, 5 H), 6,82 (д, 2 H), 6,44 (д, 1 H), 6,21-6,28 (м, 1 H), 5,78 (д, 1 H), 4,77-4,91 (м, 1 H), 4,33-4,35 (м, 1 H), 3,61-4,22 (м, 1 H), 3,01-3,03 (м, 1 H), 2,74-2,75 (м, 2 H), 2,35-2,44 (м, 4 H), 2,10-2,17 (м, 1 H), 1,86-1,91 (м, 1 H).

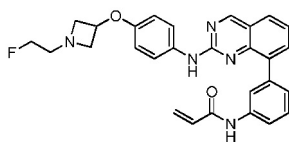
Пример 131: Получение N-(2-фтор-3-(2-((4-((3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(2-фтор-3-(2-((4-((3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(2-фтор-3-(2-((4-((3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (31,4 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((4-((3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 516,2, найдено 516,2. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,82 (с, 1 H), 8,56-8,60 (м, 1 H), 7,79 (д, 2 H), 7,50-7,62 (м, 3 H), 7,40-7,44 (м, 1 H), 7,26-7,33 (м, 1 H), 7,22-7,24 (м, 1 H), 6,76-6,88 (м, 2 H), 6,48 (д, 1 H), 6,25-6,32 (м, 1 H), 5,82 (д, 1 H), 4,73-4,88 (м, 1 H), 4,28-4,32 (м, 1 H), 2,98-3,02 (м, 1 H), 2,69-2,74 (м, 1 H), 2,32-2,38 (м, 5 H), 2,03-2,17 (м, 2 H), 1,83-1,87 (м, 1 H).

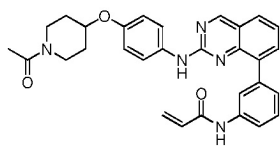
Пример 132: Получение N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (87,7 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((4-((3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 484,2, найдено 484,2. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 9,06 (с, 1 H), 8,09 (с, 1 H), 7,91 (с, 1 H), 7,81 (д, 1 H), 7,70 (д, 2 H), 7,62 (д, 2 H), 7,45 (д, 2 H), 7,35-7,38 (м, 2 H), 6,62 (д, 2 H), 6,41-6,45 (м, 1 H), 6,30-6,32 (м, 1 H), 5,74 (д, 1 H), 4,81-4,84 (м, 1 H), 4,60 (т, 1 H), 4,47 (т, 1 H), 4,01 (т, 2 H), 3,27 (т, 2 H), 2,86-2,96 (м, 2 H).

Пример 133: Получение N-(3-(2-((4-((1-ацетилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

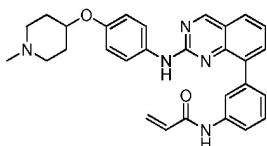


N-(3-(2-((4-((1-ацетилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-((1-ацетилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (101,7 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((4-((3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z

вычислено 508,2, найдено 508,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,29 (с, 1 H), 9,76 (с, 1 H), 9,31 (с, 1 H), 8,03 (д, 1 H), 7,77-7,92 (м, 5 H), 7,33-7,50 (м, 3 H), 6,73 (д, 2 H), 6,44-6,50 (м, 1 H), 6,24-6,28 (м, 1 H), 5,74-5,77 (м, 1 H), 4,40-4,42 (м, 1 H), 3,76-3,78 (м, 1 H), 3,62-3,63 (м, 1 H), 3,16-3,33 (м, 2 H), 2,02 (с, 3 H), 1,79-1,90 (м, 2 H), 1,44-1,56 (м, 2 H).

Пример 134: Получение N-(3-(2-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

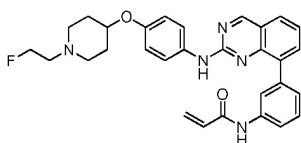


N-(3-(2-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (94,3 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((4-((3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z

вычислено 480,2, найдено 480,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,29 (с, 1 H), 9,74 (с, 1 H), 9,31 (с, 1 H), 8,04 (с, 1 H), 7,76-7,92 (м, 4 H), 7,41-7,49 (м, 2 H), 6,33 (д, 1 H), 6,68 (д, 2 H), 6,44-6,50 (м, 1 H), 6,25-6,29 (м, 1 H), 5,76 (д, 1 H), 4,14-4,16 (м, 1 H), 2,57-2,58 (м, 2 H), 2,11-2,17 (м, 5 H), 1,81-1,83 (м, 2 H), 1,55-1,59 (м, 2 H).

Пример 135: Получение N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



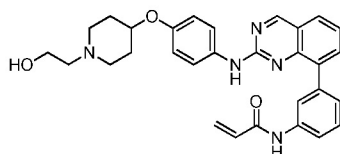
N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (62,1 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((4-((3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z

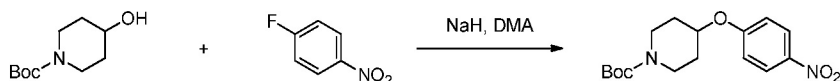
вычислено 512,2, найдено 512,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,29 (с, 1 H), 9,75 (с, 1 H), 9,31 (с, 1 H), 8,04 (с, 1 H), 7,91 (д, 1 H), 7,76-7,87 (м, 4 H), 7,42-7,50 (м, 2 H), 7,33 (д, 1 H), 6,69 (д, 2 H), 6,44-6,51 (м, 1 H), 6,27 (дд, 1 H), 5,76 (дд, 1 H), 4,60 (т, 1 H), 4,48 (т, 1 H), 4,17-4,19 (м, 1 H), 2,59-2,74 (м, 4 H), 2,26-2,32 (м, 2 H), 1,85-1,89 (м, 2 H), 1,54-1,57 (м, 2 H).

Пример 136: Получение N-(3-(2-((4-((1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

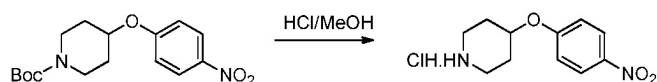
амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



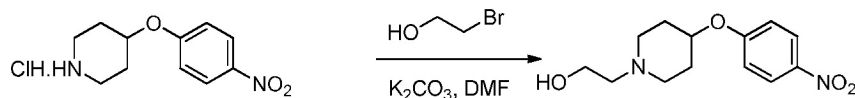
N-(3-(2-((4-((1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид



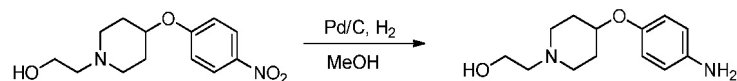
К раствору трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (603 мг, 3 ммоль, 1 экв.) в DMA (10 мл), охлажденному до 0°C, добавляли NaH (180 мг, 4,5 ммоль, 1,5 экв.) небольшими порциями и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Затем медленно добавляли 1-фтор-4-нитробензол (423 мг, 3 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в воду со льдом (100 мл), экстрагировали этилацетатом (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (60 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=2/1) с получением трет-бутил 4-(4-нитрофенокси)пиперидин-1-карбоксилата (818 мг, 85%) в виде желтого твердого вещества.



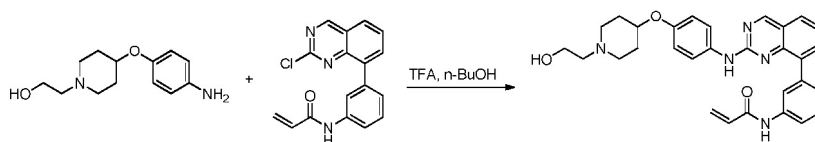
К раствору HCl в MeOH (20 мл) добавляли трет-бутил 4-(4-нитрофенокси)пиперидин-1-карбоксилат (818 мг, 2,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали с получением гидрохлорида 4-(4-нитрофенокси)пиперидина (760 мг, 100%) в виде желтого твердого вещества.



К раствору гидрохлорида 4-(4-нитрофенокси)пиперидина (516 мг, 2 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл) добавляли K₂CO₃ (828 мг, 6 ммоль, 3 экв.), затем добавляли 2-бромэтанол (273 мг, 2,2 ммоль, 1,1 экв.) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM/MeOH=10/1) с получением 2-(4-(4-нитрофенокси)пиперидин-1-ил)этанола (240 мг, 45%) в виде белого твердого вещества.

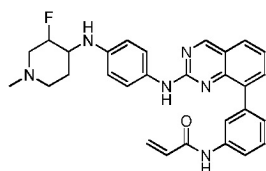


К раствору 2-(4-(4-нитрофенокси)пиперидин-1-ил)этанола (240 мг, 0,9 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (50 мг) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Pd/C удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали с получением 2-(4-(4-аминофенокси)пиперидин-1-ил)этанола (200 мг, 94%) в виде бесцветного масла.

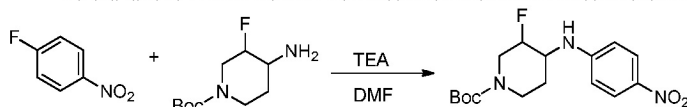


К суспензии 2-(4-(4-аминофенокси)пиперидин-1-ил)этанола (83 мг, 0,35 ммоль, 1,1 экв.) и N-(3-(2-хлорхиназолин-8-ил)фенил)акриламида (100 мг, 0,32 ммоль, 1 экв.) в n-BuOH (10 мл) добавляли TFA (180 мг, 1,6 ммоль, 5 экв.) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали, разбавляли DCM (20 мл), промывали раствором Na₂CO₃ (20 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM/MeOH=20/1) с получением N-(3-(2-((4-((1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида (65,8 мг, 40%) в виде желтого твердого вещества. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 510,2, найдено 510,2. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 10,45 (с, 1 H), 9,78 (с, 1 H), 9,32 (с, 1 H), 8,05 (с, 1 H), 7,78-7,94 (м, 5 H), 7,37-7,48 (м, 3 H), 6,74 (д, 2 H), 6,44-6,76 (м, 1 H), 6,27 (д, 1 H), 5,76 (д, 1 H), 5,07 (с, 1 H), 3,70-4,45 (м, 4 H), 2,94-3,27 (м, 4 H), 1,80-2,06 (м, 4 H).

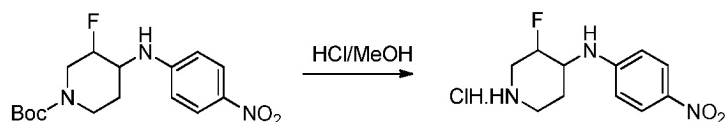
Пример 137: Получение N-(3-(2-((4-((3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



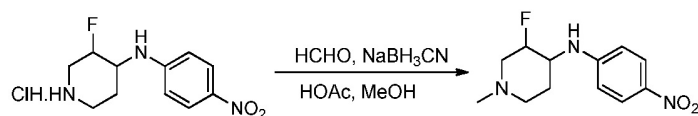
N-(3-(2-((4-((3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид



К раствору трет-бутил 4-амино-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (1,1 г, 4 ммоль, 1,2 экв.) в ДМСО (4 мл) добавляли TEA (1,2 мл 8 ммоль, 2 экв.), затем добавляли 1-фтор-4-нитробензол (465 мг, 3,3 ммоль, 1 экв.) и смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь выливали в воду со льдом (40 мл), и осадок собирали фильтрацией, сушили в вакууме с получением трет-бутил 3-фтор-4-((4-нитрофенил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (1,1 г, 100%) в виде желтого твердого вещества.

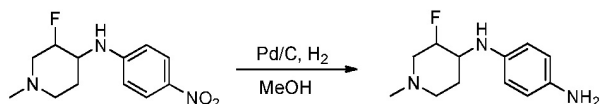


К раствору HCl в MeOH (10 мл) добавляли трет-бутил 3-фтор-4-((4-нитрофенил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (678 мг, 2 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем раствор концентрировали с получением гидрохлорида 3-фтор-N-(4-нитрофенил)пиперидин-4-амин (624 мг, 100%) в виде желтого твердого вещества.

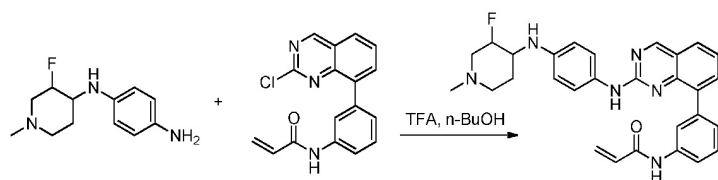


К раствору гидрохлорида 3-фтор-N-(4-нитрофенил)пиперидин-4-амин (624 мг, 2

ммоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли HOAc (1 мл) и HCHO (0,3 мл, 4 ммоль, 2 экв.), затем добавляли NaBH₃CN (252 мг, 4 ммоль, 2 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем к смеси добавляли раствор Na₂CO₃ (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) и органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (40 мл), сушили над, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM/MeOH=30/1) с получением 3-фтор-1-метил-N-(4-нитрофенил)пиперидин-4-амина (310 мг, 61%).

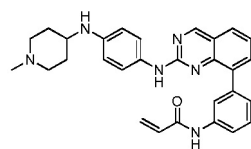


К раствору 3-фтор-1-метил-N-(4-нитрофенил)пиперидин-4-амина (253 мг, 1 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (50 мг) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Pd/C удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали с получением N1-(3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)бензол-1,4-диамина (210 мг, 96%) в виде темного масла.

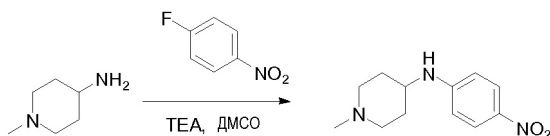


К суспензии N1-(3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)бензол-1,4-диамина (210 мг, 0,95 ммоль, 1 экв.) и N-(3-(2-хлорхиназолин-8-ил)фенил)акриламида (290 мг, 0,95 ммоль, 1 экв.) в n-BuOH (10 мл) добавляли TFA (520 мг, 4,8 ммоль, 5 экв.) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали, разбавляли DCM (20 мл), промывали раствором Na₂CO₃ (20 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM/MeOH=10/1) с получением N-(3-(2-((4-((3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида (44,4 мг, 9,4%) в виде желтого твердого вещества. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 497,2, найдено 497,2. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 10,26 (с, 1 H), 9,49 (с, 1 H), 9,24 (с, 1 H), 7,76-7,96 (м, 4 H), 7,56-7,60 (м, 2 H), 7,35-7,47 (м, 3 H), 6,43-6,51 (м, 3 H), 6,25-6,30 (м, 1 H), 5,77 (д, 1 H), 5,03 (д, 1 H), 4,73 (д, 1 H), 2,99-3,04 (м, 1 H), 2,75-2,78 (м, 1 H), 2,44-2,59 (м, 1 H), 2,15-2,27 (м, 5 H), 1,66-1,67 (м, 2 H).

Пример 138: Получение N-(3-(2-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

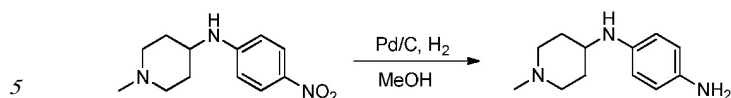


N-(3-(2-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

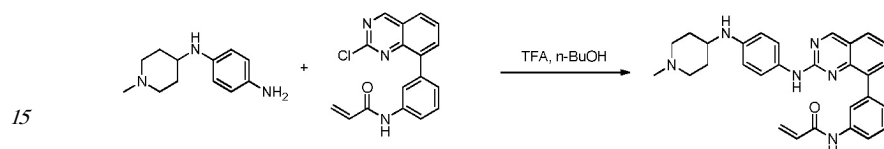


К раствору 1-метилпиперидин-4-амина (1,25 г, 11 ммоль, 1,1 экв.) в ДМСО (20 мл) добавляли TEA (4,2 мл 30 ммоль, 3 экв.), затем добавляли 1-фтор-4-нитробензол (1,41 г, 10 ммоль, 1 экв.) и смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь выливали

в воду со льдом (40 мл), и осадок собирали фильтрацией, сушили в вакууме с получением 1-метил-N-(4-нитрофенил)пиперидин-4-амин (2 г, 85%) в виде белого твердого вещества.

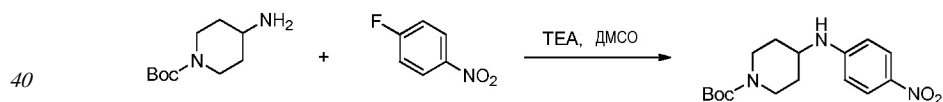
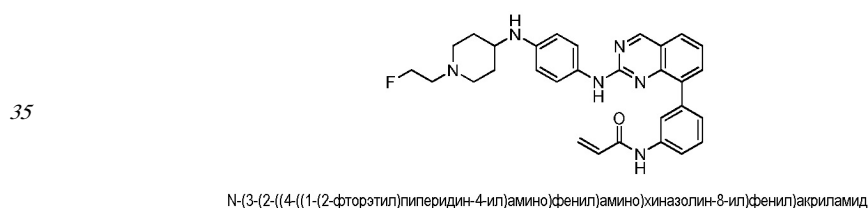


К раствору 1-метил-N-(4-нитрофенил)пиперидин-4-амин (2 г, 8,5 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (200 мг) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Pd/C удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали с получением N1-(1-метилпиперидин-4-ил)бензол-1,4-диамина (1,7 г, 99%) в виде желтого твердого вещества.

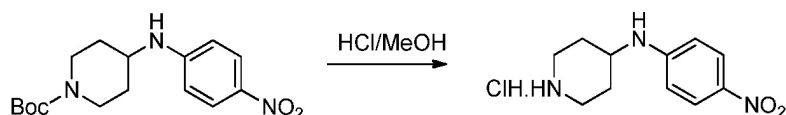


К суспензии N1-(1-метилпиперидин-4-ил)бензол-1,4-диамина (103 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) и N-(3-(2-хлорхиназолин-8-ил)фенил)акриламида (155 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) в n-BuOH (10 мл) добавляли TFA (290 мг, 2,5 ммоль, 5 экв.) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали, разбавляли DCM (20 мл), промывали раствором Na₂CO₃ (20 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM/MeOH=10/1) с получением N-(3-(2-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида (13,9 мг, 31%) в виде желтого твердого вещества. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 479,2, найдено 479,2. ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ 10,24 (с, 1 H), 9,45 (с, 1 H), 9,23 (с, 1 H), 7,97 (с, 1 H), 7,85-7,89 (м, 2 H), 7,76 (м, 1 H), 7,56 (д, 2 H), 7,35-7,43 (м, 3 H), 6,30-6,37 (м, 4 H), 5,77 (д, 1 H), 4,99 (д, 1 H), 2,69-2,72 (м, 2 H), 2,17 (с, 3 H), 1,99 (т, 2 H), 1,79-1,82 (м, 2 H), 1,29-1,32 (м, 2 H).

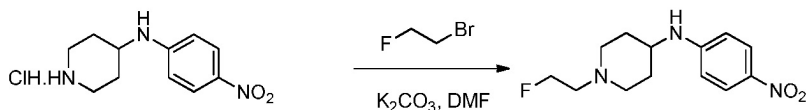
Пример 139: Получение N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



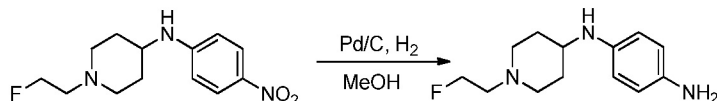
К раствору трет-бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилата (5 г, 25 ммоль, 1,1 экв.) в ДМСО (50 мл) добавляли ТЕА (7,5 мл 54 ммоль, 2,2 экв.), затем добавляли 1-фтор-4-нитробензол (5,4 г, 36 ммоль, 1,4 экв.) и смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь выливали в воду со льдом (500 мл), и осадок собирали фильтрацией, сушили в вакууме с получением трет-бутил 4-((4-нитрофенил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (6,7 г, 84%) в виде белого твердого вещества.



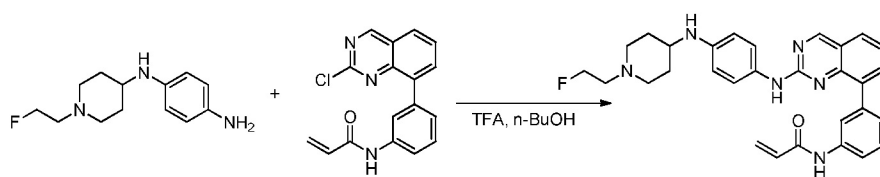
К раствору HCl в MeOH (40 мл) добавляли трет-бутил 4-((4-нитрофенил)амино) пиперидин-1-карбоксилат (3,7 г, 11,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Pd/C удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали с получением гидрохлорида N-(4-нитрофенил)пиперидин-4-амина (2,96 г, 100%) в виде желтого твердого вещества.



К раствору гидрохлорида N-(4-нитрофенил)пиперидин-4-амина (1,48 г, 5,8 ммоль, 1 экв.) в DMF (15 мл) добавляли K₂CO₃ (2,38 г, 17,3 ммоль, 3 экв.), затем добавляли 1-бром-2-фторэтан (1,08 г, 8,6 ммоль, 1,5 экв.) и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 часов в микроволновом реакторе. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM/MeOH=30/1) с получением 1-(2-фторэтил)-N-(4-нитрофенил)пиперидин-4-амина (700 мг, 45%) в виде масла коричневого цвета.



К раствору 1-(2-фторэтил)-N-(4-нитрофенил)пиперидин-4-амина (150 мг, 0,56 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (20 мг) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Pd/C удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали с получением N1-(1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)бензол-1,4-диамина (133 мг, 100%) в виде масла коричневого цвета.

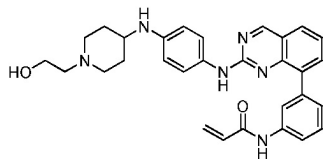


К суспензии N1-(1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)бензол-1,4-диамина (133 мг, 0,56 ммоль, 1,7 экв.) и N-(3-(2-хлорхиназолин-8-ил)фенил)акриламида (100 мг, 0,32 ммоль, 1 экв.) в n-BuOH (15 мл) добавляли TFA (290 мг, 2,5 ммоль, 5 экв.) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали, разбавляли DCM (20 мл), промывали раствором Na₂CO₃ (20 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM/MeOH=20/1) с получением N-(3-(2-((1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида (27 мг, 16,3%) в виде желтого твердого вещества. НРМС (M+H⁺) m/z

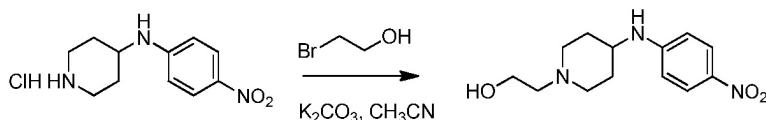
вычислено 511,3, найдено 511,2. ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц) δ 10,25 (с, 1 H), 9,46 (с, 1 H), 9,24 (с, 1 H), 7,97 (с, 1 H), 7,85-7,97 (м, 3 H), 7,76 (дд, 1 H), 7,57 (д, 2 H), 7,35-7,45 (м, 3 H), 6,25-6,53 (м, 4 H), 5,76 (дд, 1 H), 5,00 (д, 1 H), 4,61 (т, 1 H), 4,45 (т, 1 H), 3,05-3,06 (м,

1 H), 2,82-2,86 (м, 2 H), 2,56-2,69 (м, 2 H), 2,10-2,18 (м, 2 H), 1,80-1,85 (м, 2 H), 1,29-1,33 (м, 2 H).

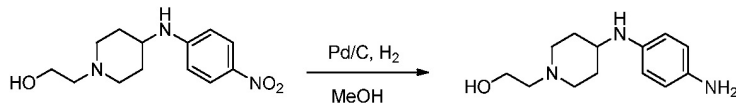
Пример 140: Получение N-(3-(2-((4-((1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



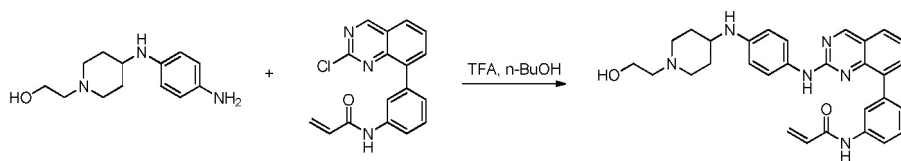
N-(3-(2-((4-((1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид



К раствору гидрохлорида N-(4-нитрофенил)пиперидин-4-амина (1,48 г, 5,8 ммоль, 1 экв.) в DMF (15 мл) добавляли K_2CO_3 (2,38 г, 17,3 ммоль, 3 экв.), затем добавляли 1-бром-2-фторэтан (0,86 г, 6,9 ммоль, 1,2 экв.) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь выливали в воду со льдом (100 мл), экстрагировали этилацетатом (3×40 мл), и органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (150 мл), концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM/MeOH=30/1) с получением 2-(4-((4-нитрофенил)амино)пиперидин-1-ил)этанола (700 мг, 45%) в виде масла коричневого цвета.



К раствору 2-(4-((4-нитрофенил)амино)пиперидин-1-ил)этанола (150 мг, 0,56 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли Pd/C (15 мг) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Pd/C удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали с получением 2-(4-((4-аминофенил)амино)пиперидин-1-ил)этанола (133 мг, 100%) в виде масла коричневого цвета.

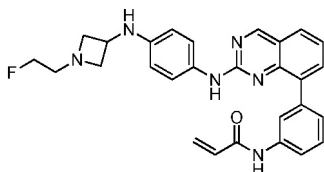


К суспензии 2-(4-((4-аминофенил)амино)пиперидин-1-ил)этанола (153 мг, 0,56 ммоль, 1,75 экв.) и N-(3-(2-хлорхиназолин-8-ил)фенил)акриламида (100 мг, 0,32 ммоль, 1 экв.) в n-BuOH (10 мл) добавляли TFA (0,3 мл, 2,5 ммоль, 5 экв.) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали, разбавляли DCM (20 мл), промывали раствором Na_2CO_3 (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM/MeOH=10/1) с получением N-(3-(2-((4-((1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида (51 мг, 31%) в виде желтого твердого вещества. НРМС ($M+H^+$) m/z

вычислено 509,3, найдено 509,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,25 (с, 1 H), 9,46 (с, 1 H), 9,24 (с, 1 H), 7,97 (с, 1 H), 7,85-7,90 (м, 2 H), 7,76 (дд, 1 H), 7,57 (д, 2 H), 7,35-7,46 (м,

3 Н), 6,44-6,51 (м, 1 Н), 6,26-6,34 (м, 3 Н), 5,76 (дд, 1 Н), 4,99 (д, 1 Н), 4,37-4,38 (м, 1 Н), 3,47-3,52 (м, 2 Н), 3,03-3,06 (м, 1 Н), 2,80-2,83 (м, 2 Н), 2,40 (т, 2 Н), 2,05-2,11 (м, 2 Н), 1,78-1,83 (м, 2 Н), 1,29-1,34 (м, 2 Н).

Пример 141: Получение N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

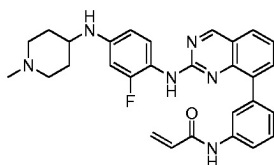


N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

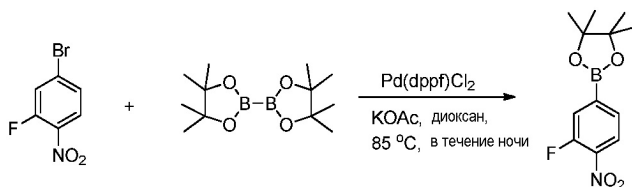
N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (117 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((4-((3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z

вычислено 483,2, найдено 483,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,27 (с, 1 Н), 9,50 (с, 1 Н), 9,24 (с, 1 Н), 8,00 (с, 1 Н), 7,84-7,87 (м, 2 Н), 7,76 (д, 1 Н), 7,59 (д, 2 Н), 7,35-7,47 (м, 3 Н), 6,45-6,52 (м, 1 Н), 6,26-6,31 (м, 3 Н), 5,75-5,78 (м, 1 Н), 5,64 (д, 1 Н), 4,33-4,48 (м, 2 Н), 3,83-3,87 (м, 1 Н), 3,64-3,68 (м, 2 Н), 2,79-2,83 (м, 2 Н), 2,71-2,74 (м, 1 Н), 2,64-2,66 (м, 1 Н).

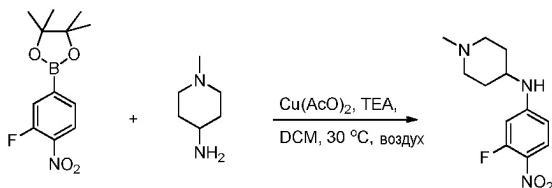
Пример 142: Получение N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



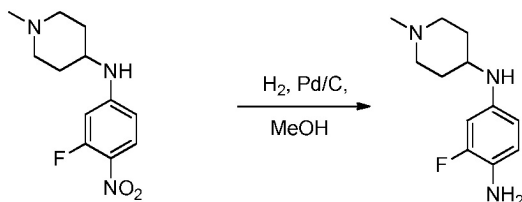
N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид



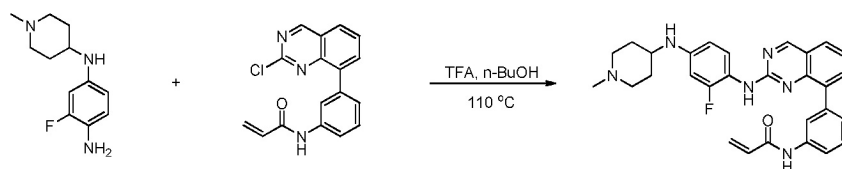
К раствору 4-бром-2-фтор-1-нитробензола (2,2 г, 10 ммоль, 1 экв.) и 3-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолана диоксаборолан-2-ил)анилина (3,81 г, 15 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (80 мл) добавляли KOAc (1,96 г, 20 ммоль, 2 экв.), затем добавляли Pd(dppf)Cl₂ (408 мг, 0,5 ммоль, 0,05 экв.) под защитой N₂. Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=20/1~5/1, об./об.) с получением 2-(3-фтор-4-нитрофенил)-4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолана в виде белого твердого вещества (2,1 г, выход 78,6%).



К раствору 1-метилпиперидин-4-амина (674 мг, 5,9 ммоль, 1 экв.) и ТЕА (323 мг, 18,9 ммоль, 3,2 экв.) в DCM (80 мл) добавляли предварительно смешанную суспензию $\text{Cu}(\text{AcO})_2$ и 2-(3-фтор-4-нитрофенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,58 г, 5,9 ммоль, 1 экв.). Синюю смесь затем нагревали до 30°C и перемешивали в течение 24 часов под действием воздуха с конденсатором. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (DCM/MeOH=20/1, об./об.) с получением N-(3-фтор-4-нитрофенил)-1-метилпиперидин-4-амина в виде масла желтого цвета (224 г, выход 14,9%).

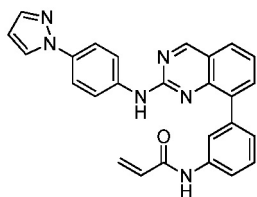


К раствору N-(3-фтор-4-нитрофенил)-1-метилпиперидин-4-амина (224 мг, 0,88 ммоль, 1 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли Pd/C (50 мг, масс./масс. >50%), в атмосфере H_2 (1 атм.) и перемешивали в течение ночи, затем фильтровали и концентрировали с получением 3-фтор-N1-(1-метилпиперидин-4-ил)бензол-1,4-диамина (127 мг, выход 64,5%).



К раствору 3-фтор-N1-(1-метилпиперидин-4-ил)бензол-1,4-диамина (127 мг, 0,57 ммоль, 1,2 экв.) и N-(3-(2-хлорхиназолин-8-ил)фенил)акриламида (100 мг, 0,47 ммоль, 1 экв.) в n-BuOH (10 мл) добавляли TFA (0,14 мл, 1,8 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов. Раствор затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Полученный остаток растворяли в DCM (20 мл), промывали водным раствором Na_2CO_3 , сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (DCM/MeOH=10:1, об./об.) с получением N-(3-(2-((4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида (23,0 мг, выход 10%). НРМС ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z вычислено 497,2, найдено 497,2. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц) δ 10,18 (с, 1 H), 9,26 (с, 1 H), 8,81 (с, 1 H), 7,86-7,90 (м, 2 H), 7,75-7,78 (м, 1 H), 7,34-7,41 (м, 3 H), 6,30-6,47 (м, 5 H), 5,77 (д, 1 H), 5,51 (д, 1 H), 3,02-3,07 (м, 1 H), 2,62-2,76 (м, 2 H), 2,29 (с, 1 H), 1,84-2,19 (м, 2 H), 1,29-1,33 (м, 2 H).

Пример 143: Получение N-(3-(2-((4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

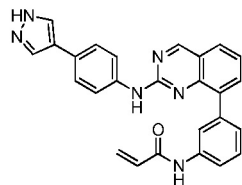


N-(3-(2-((4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (78,6 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)

амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 433,2, найдено 433,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,30 (с, 1 H), 10,07 (с, 1 H), 9,39 (с, 1 H), 8,28 (д, 1 H), 7,41-8,07 (м, 12 H), 6,20-6,51 (м, 3 H), 5,70 (дд, 1 H).

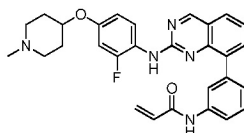
Пример 144: Получение N-(3-(2-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



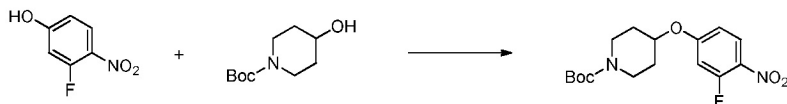
N-(3-(2-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (28,9 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 433,2, найдено 433,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц) δ 10,31 (с, 1 H), 9,88 (с, 1 H), 9,35 (с, 1 H), 7,31-8,06 (м, 14 H), 6,28-6,51 (м, 2 H).

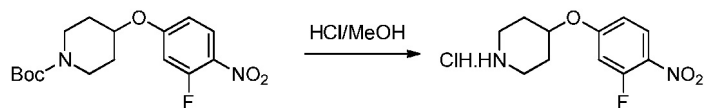
Пример 145: Получение N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



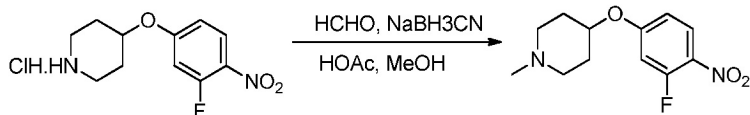
N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид



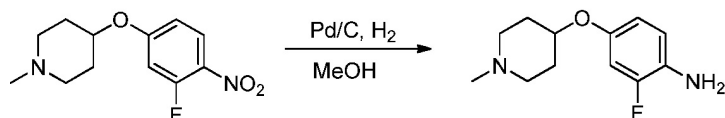
К суспензии 3-фтор-4-нитрофенола (1,57 г, 10 ммоль, 1 экв.), трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (2,01 г, 10 ммоль, 1 экв.) и PPh_3 (3,9 г, 15 ммоль, 1,5 экв.) в THF (100 мл) добавляли по каплям DIAD (3,0 г, 15 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=10/1) с получением трет-бутил 4-(3-фтор-4-нитрофенокси)пиперидин-1-карбоксилата (2,5 г, 67%) в виде бесцветного масла.



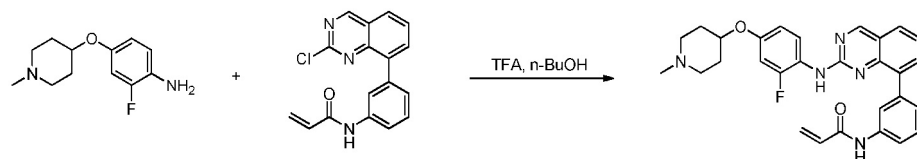
К раствору HCl в MeOH (20 мл) добавляли трет-бутил 4-(3-фтор-4-нитрофенокси)пиперидин-1-карбоксилат (2,5 г, 7,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем раствор концентрировали с получением гидрохлорида 4-(3-фтор-4-нитрофенокси)пиперидина (1,83 г, 91%) в виде твердого вещества белого цвета.



К раствору гидрохлорида 4-(3-фтор-4-нитрофенокси)пиперидина (500 мг, 1,8 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли HOAc (0,2 мл) и HCHO (0,2 мл, 3,6 ммоль, 2 экв.), затем добавляли NaBH₃CN (342 мг, 5,4 ммоль, 3 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли насыщенный Na₂CO₃ (20 мл), экстрагировали этилацетатом (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали с получением 4-(3-фтор-4-нитрофенокси)-1-метилпиперидин (450 мг, 98%) в виде масла красного цвета.

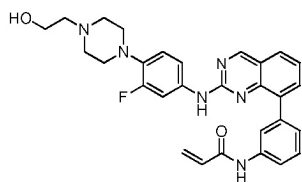


К раствору 4-(3-фтор-4-нитрофенокси)-1-метилпиперидина (450 мг, 1,8 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (25 мг) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Pd/C удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали с получением 2-фтор-4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)анилина (401 мг, 98%) в виде масла желтого цвета.



К суспензии 2-фтор-4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)анилина (87 мг, 0,39 ммоль, 1,2 экв.) и N-(3-(2-хлорхиназолин-8-ил)фенил)акриламида (100 мг, 0,32 ммоль) в n-BuOH (5 мл) добавляли TFA (0,4 мл, 1,6 ммоль, 5 экв.) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали, разбавляли DCM (20 мл), промывали насыщенным Na₂CO₃ (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM/MeOH=10/1) с получением N-(3-(2-((3-фтор-4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида (35,5 мг, 18%) в виде желтого твердого вещества. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 498,2, найдено 498,2. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 9,23 (с, 1 H), 8,32 (т, 1 H), 7,86-7,94 (м, 4 H), 7,42-7,50 (м, 3 H), 6,77-6,81 (м, 1 H), 6,38-6,55 (м, 3 H), 5,80-5,83 (м, 1 H), 4,41 (м, 1 H), 2,89-2,92 (м, 2 H), 2,65-2,66 (м, 2 H), 2,51 (с, 3 H), 2,01-2,07 (м, 2 H), 2,02-2,07 (м, 2 H).

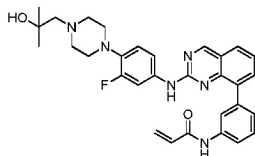
Пример 146: Получение N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (88 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 513,2, найдено 513,2. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 10,26 (с, 1 Н), 9,92 (с, 1 Н), 9,35 (с, 1 Н), 8,04 (с, 1 Н), 7,77-7,95 (м, 4 Н), 7,36-7,57 (м, 4 Н), 6,79 (м, 1 Н), 6,43-6,50 (м, 1 Н), 6,22-6,27 (м, 1 Н), 4,33 (м, 1 Н), 5,73 (д, 1 Н), 4,43-4,44 (м, 1 Н), 3,53-3,56 (м, 2 Н), 3,17-3,18 (м, 2 Н), 2,89 (м, 4 Н), 2,46-2,56 (м, 4 Н).

Пример 147: Получение N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

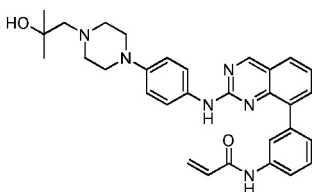


N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (46,2 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида.

НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 541,3, найдено 541,2. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 10,24 (с, 1 Н), 9,90 (с, 1 Н), 9,34 (с, 1 Н), 8,03 (с, 1 Н), 7,72-7,95 (м, 4 Н), 7,35-7,61 (м, 4 Н), 6,78 (т, 1 Н), 6,42-6,49 (м, 1 Н), 5,71-5,75 (м, 1 Н), 4,09 (с, 1 Н), 2,87 (м, 4 Н), 2,64 (м, 4 Н), 2,25 (с, 2 Н), 1,23 (с, 6 Н).

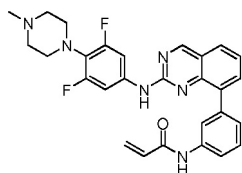
Пример 148: Получение N-(3-(2-((4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (64,6 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 523,3, найдено 523,2. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 10,30 (с, 1 Н), 9,68 (с, 1 Н), 9,28 (с, 1 Н), 8,03 (с, 1 Н), 7,72-7,92 (м, 5 Н), 7,30-7,50 (м, 3 Н), 6,67 (д, 2 Н), 6,23-6,52 (м, 2 Н), 5,74 (дд, 1 Н), 4,13 (с, 1 Н), 2,96 (м, 4 Н), 2,64 (м, 4 Н), 2,24 (с, 2 Н), 1,11 (с, 6 Н).

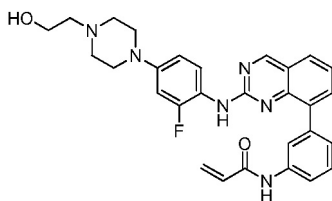
Пример 149: Получение N-(3-(2-((3,5-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



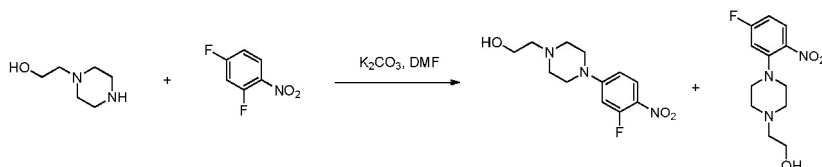
N-(3-(2-((3,5-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((3,5-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (27,2 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 501,2, найдено 501,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,20 (с, 1 H), 10,13 (с, 1 H), 9,39 (с, 1 H), 7,82-8,05 (м, 4 H), 7,37-7,60 (м, 5 H), 6,41-6,44 (м, 1 H), 6,23-6,24 (м, 1 H), 5,71 (д, 1 H), 2,97 (м, 4 H), 2,38 (м, 4 H), 2,21 (с, 3 H).

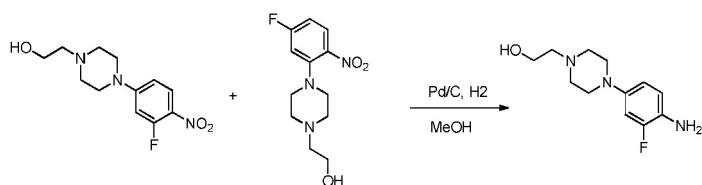
Пример 150: Получение N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

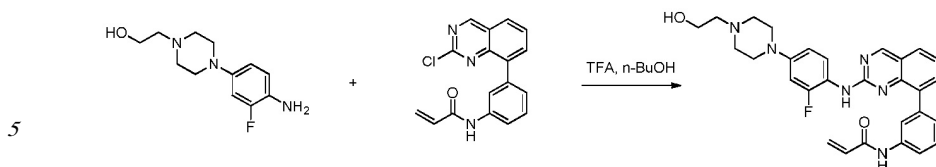


К раствору 2-(пиперазин-1-ил)этанола (1,56 г, 12 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (20 мл) добавляли K_2CO_3 (2,76 г, 20 ммоль, 2 экв.), затем добавляли 2,4-дифтор-1-нитробензол (1,59 г, 10 ммоль, 1 экв.) и смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь выливали в воду со льдом (200 мл), экстрагировали этилацетатом (3×40 мл), и органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (150 мл), концентрировали с получением смеси 2-(4-(3-фтор-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)этанола и 2-(4-(5-фтор-2-нитрофенил)пиперазин-1-ил)этанола (2 г), которую использовали без дополнительной очистки.



К раствору смеси 2-(4-(3-фтор-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)этанола и 2-(4-(5-фтор-2-нитрофенил)пиперазин-1-ил)этанола (2 г в MeOH (50 мл) добавляли Pd/C (200 мг) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Pd/C удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (10-95% CH_3CN-H_2O) с получением 2-(4-(4-амино-3-фторфенил)пиперазин-1-ил)этанола (500 мг, 25% для двух стадий) в виде твердого вещества

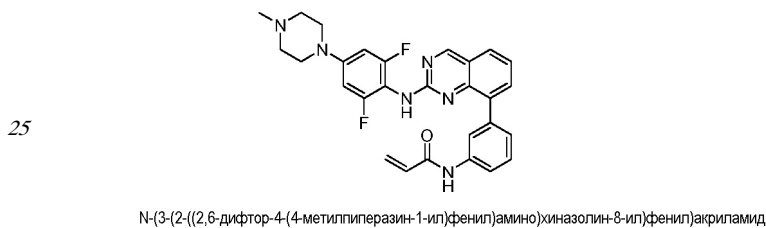
коричневого цвета.



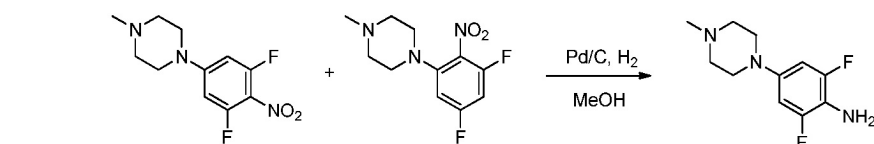
К суспензии 2-(4-(4-амино-3-фторфенил)пиперазин-1-ил)этанола (76 мг, 0,32 ммоль, 1 экв.) и N-(3-(2-хлорхиназолин-8-ил)фенил)акриламида (100 мг, 0,32 ммоль, 1 экв.) в н-BuOH (10 мл) добавляли TFA (0,2 мл, 1,6 ммоль, 5 экв.) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали, разбавляли DCM (20 мл), промывали раствором Na₂CO₃ (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM/MeOH=10/1) с получением N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида (54 мг, 33%) в виде желтого твердого вещества.

НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 513,2, найдено 513,2. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 10,22 (с, 1 H), 9,30 (с, 1 H), 8,97 (с, 1 H), 7,76-7,93 (м, 5 H), 7,36-7,45 (м, 3 H), 6,78 (д, 1 H), 6,46-6,52 (м, 2 H), 6,26-6,30 (м, 1 H), 5,77 (д, 1 H), 4,44 (т, 1 H), 3,53-3,57 (м, 2 H), 3,06 (м, 4 H), 2,51-2,54 (м, 4 H), 2,44 (т, 2 H).

Пример 151: Получение N-(3-(2-((2,6-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

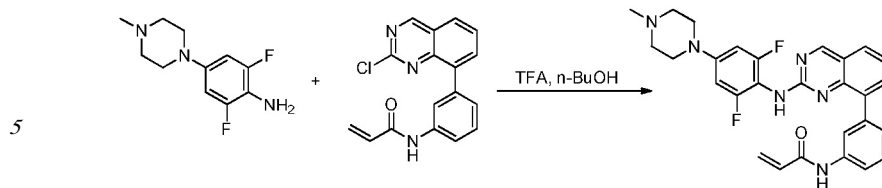


К раствору 1,3,5-трифтор-2-нитробензола (500 мг, 5 ммоль, 1,1 экв.) в ДМСО (20 мл) добавляли ТЕА (1,4 мл 10 ммоль, 2 экв.), затем добавляли 1-метилпиперазин (885 мг, 5 ммоль, 1 экв.) и смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь выливали в воду со льдом (200 мл), экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), и органическую фазу объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (150 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением смеси двух изомеров (2 г, 90%) в виде коричневого твердого вещества.



К раствору смеси двух изомеров (200 мг, 0,8 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (20 мг) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Pd/C удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (10-95% CH₃CN-H₂O) с получением 2,6-дифтор-4-(4-

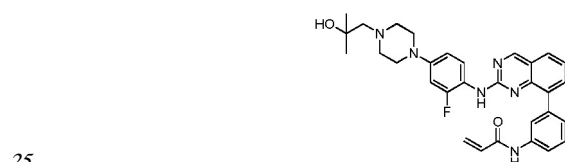
метилпиперазин-1-ил)анилина (160 мг, 94%) в виде масла коричневого цвета.



К суспензии 2,6-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина (73 мг, 0,32 ммоль, 1 экв.) и N-(3-(2-хлорхиназолин-8-ил)фенил)акриламида (100 мг, 0,32 ммоль, 1 экв.) в n-BuOH (10 мл) добавляли TFA (180 мг, 1,6 ммоль, 5 экв.) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали, разбавляли DCM (20 мл), промывали раствором Na₂CO₃ (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением N-(3-(2-((2,6-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида (4,7 мг, 2%) в виде желтого твердого вещества.

НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 501,2, найдено 501,2. ¹H-ЯМР (CD₃Cl, 400 МГц) δ 9,11 (с, 1 H), 7,71-7,83 (м, 4 H), 7,30-7,46 (м, 4 H), 6,30-6,52 (м, 5 H), 5,78 (д, 1 H), 3,16-3,18 (м, 4 H), 2,53-2,56 (м, 4 H), 2,35 (с, 3 H).

Пример 152: Получение N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

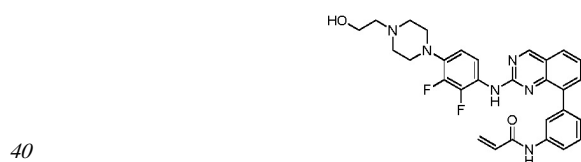


N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

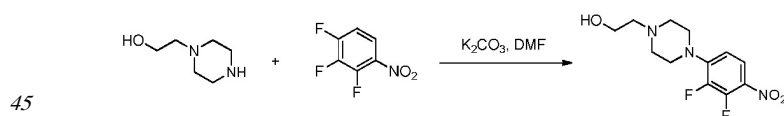
N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (16,4 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида.

НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 541,3, найдено 541,2. ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц) δ 10,29 (с, 1 H), 9,30 (с, 1 H), 8,90 (с, 1 H), 7,78-7,92 (м, 5 H), 7,38-7,45 (м, 3 H), 6,75 (дд, 1 H), 6,48-6,52 (м, 2 H), 6,30-6,38 (м, 1 H), 5,75 (д, 1 H), 4,12 (с, 1H), 3,03-3,05 (м, 4 H), 2,63-2,65 (м, 4 H), 2,25 (с, 2 H).

Пример 153: Получение N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

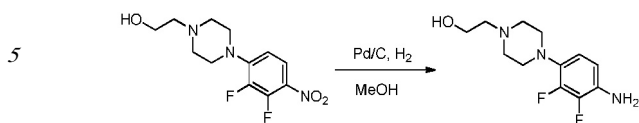


N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

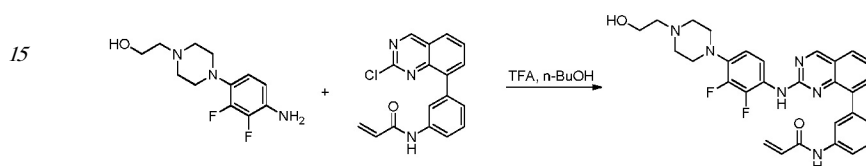


К раствору 1,2,3-трифтор-4-нитробензола (2,5 г, 14 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (20 мл) добавляли K₂CO₃ (3,8 г, 28 ммоль, 2,0 экв.), затем добавляли 2-(пиперазин-1-ил)этанол

(1,8 г, 14 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в воду со льдом (200 мл), фильтровали и сушили в вакууме с получением 2-(4-(2,3-дифтор-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)этанола (2,7 г, 67,5%).

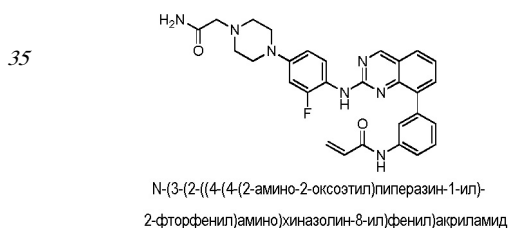


К раствору 2-(4-(2,3-дифтор-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)этанола (2,7 г, 9,0 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли Pd/C (270 мг) и полученную смесь перемешивали при 10 комнатной температуре в течение ночи. Pd/C удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали с получением 2-(4-(4-амино-2,3-дифторфенил)пиперазин-1-ил)этанола (2,39 г, выход 99%) в виде не совсем белого твердого вещества.



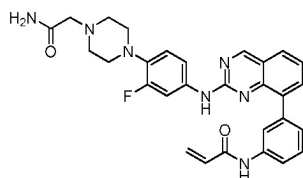
К суспензии 2-(4-(4-амино-2,3-дифторфенил)пиперазин-1-ил)этанола (83 мг, 0,32 20 ммоль, 1 экв.) и N-(3-(2-хлорхиназолин-8-ил)фенил)акриламида (100 мг, 0,32 ммоль, 1 экв.) в н-BuOH (5 мл) добавляли TFA (68 мг, 0,64 ммоль, 2 экв.) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали, разбавляли DCM (20 мл), промывали раствором Na₂CO₃ (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (MeOH/ 25 DCM=1/30, об.:об.) с получением N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида в виде желтого твердого вещества (16,3 мг, выход 9,5%). НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 531,2, найдено 531,2. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 9,21 (с, 1 H), 7,19-8,01 (м, 10 H), 8,90 (с, 1 H), 6,41-6,49 (м, 3 H), 5,86 (м, 1 H), 3,98-4,01 (м, 3 H), 3,70-3,76 (м, 3 H), 3,40-3,49 (м, 2 H), 3,37-3,39 (м, 4 H), 3,18 (м, 2H). 30

Пример 154: Получение N-(3-(2-((4-(4-(2-амино-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-2-фторфенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



40 N-(3-(2-((4-(4-(2-амино-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-2-фторфенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (152,7 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 526,2, найдено 526,2. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 10,23 (с, 1 H), 9,31 (с, 1 H), 8,99 (с, 1 H), 7,77-7,93 (м, 5 H), 7,15-7,45 (м, 5 H), 6,79 (дд, 1 H), 6,46-6,52 (м, 2 H), 6,25-6,30 (м, 1 H), 5,78 (д, 1 H), 3,09-3,12 (м, 4H), 2,93 (с, 2 H), 2,54-2,57 (м, 4 H).

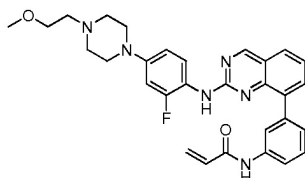
Пример 155: Получение N-(3-(2-((4-(4-(2-амино-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((4-(4-(2-амино-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((4-(4-(2-амино-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (30,8 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 526,2, найдено 526,2. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 9,00 (с, 1 H), 7,72-7,83 (м, 5 H), 7,66 (с, 1 H), 7,42-7,45 (м, 3 H), 7,34 (т, 1 H), 7,16 (д, 1 H), 6,98 (м, 1 H), 6,72 (т, 1 H), 6,16-6,37 (м, 2 H), 5,61-5,67 (м, 2 H), 3,00 (с, 2 H), 2,93-2,96 (м, 4 H), 2,62-2,64 (м, 4 H).

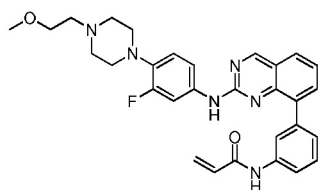
Пример 156: Получение N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (60,1 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 528,2, найдено 528,2. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 10,22 (с, 1 H), 9,30 (с, 1 H), 8,97 (с, 1 H), 7,75-7,93 (м, 5 H), 7,36-7,45 (м, 3 H), 6,78 (дд, 1 H), 6,44-6,52 (м, 2 H), 6,25-6,30 (м, 1 H), 5,78 (д, 1 H), 3,48 (т, 2H), 3,26 (с, 3 H), 3,04-3,06 (м, 4 H), 2,50-2,53 (м, 6 H).

Пример 157: Получение N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

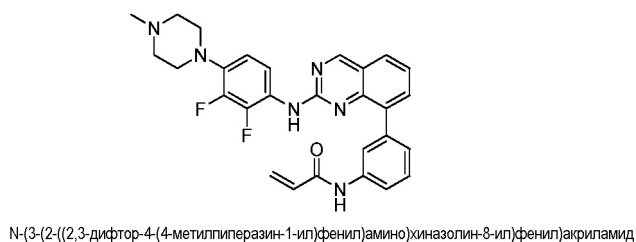


N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

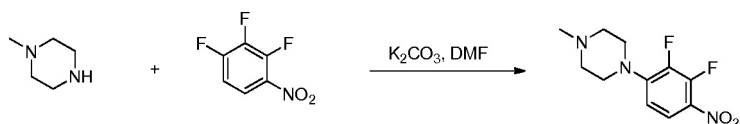
N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (92,8 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 527,2, найдено 527,2. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 10,24 (с, 1 H), 9,91 (с, 1 H), 9,34 (с, 1 H), 7,81-8,04 (м, 4 H), 7,38-7,54 (м, 3 H), 6,78 (т, 1 H), 6,26-6,50 (м, 2 H), 5,74 (д, 1 H), 4,08 (кв, 1 H), 3,46 (т, 2H), 3,26 (д, 2 H), 2,87 (м, 3 H), 2,50-2,53 (м, 8 H).

Пример 158: Получение N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

5



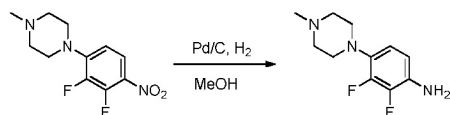
10



15

К раствору 1-метилпиперазина (0,57 г, 5,7 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл) добавляли K₂CO₃ (1,56 г, 11,3 ммоль, 2 экв.), затем добавляли 1,2,3-трифтор-4-нитробензол (1 г, 5,7 ммоль, 1 экв.) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь выливали в воду со льдом (100 мл), экстрагировали этилацетатом (3×40 мл), и органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (150 мл), концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (10-95% CH₃CN-H₂O) с получением (1,3 г, 86%) в виде желтого твердого вещества.

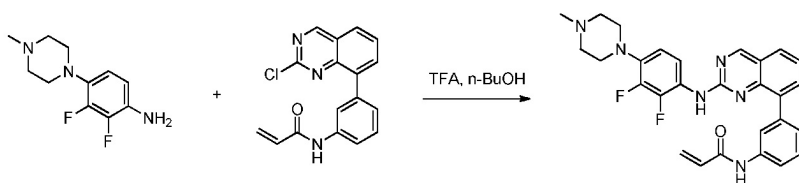
20



25

К раствору 1-(2,3-дифтор-4-нитрофенил)-4-метилпиперазина (1,3 г, 5,4 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли Pd/C (200 мг) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Катализатор удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали с получением 2,3-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина (1,3 г, 100%) в виде желтого твердого вещества.

30



35

К суспензии 2,3-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина (154 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) и N-(3-(2-хлорхинолин-8-ил)фенил)акриламида (114 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) в n-BuOH (10 мл) добавляли TFA (0,3 мл, 2,5 ммоль, 5 экв.) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали, разбавляли DCM (20 мл), промывали раствором Na₂CO₃ (20 мл), сушили, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (DCM/MeOH=10/1) с получением N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хинолин-8-ил)фенил)акриламида (37 мг, 14%) в виде желтого твердого вещества.

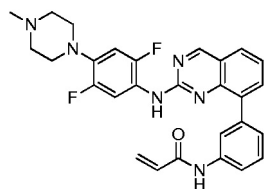
40

НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 501,2, найдено 501,2. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 10,24 (с, 1 H), 9,35-9,36 (м, 2 H), 7,32-7,96 (м, 8 H), 6,24-6,57 (м, 3 H), 5,78 (д, 1 H), 2,94-2,96 (м, 4 H), 2,46-2,47 (м, 4 H), 2,24 (с, 3 H).

45

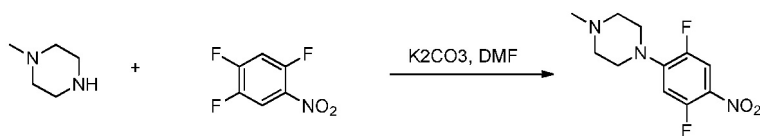
Пример 159: Получение N-(3-(2-((2,5-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хинолин-8-ил)фенил)акриламида

5



N-(3-(2-((2,5-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

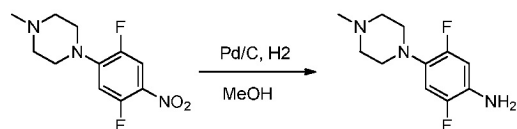
10



15

К раствору 1-метилпиперазина (0,57 г, 5,7 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл) добавляли K₂CO₃ (1,56 г, 11,3 ммоль, 2 экв.), затем добавляли 1,2,4-трифтор-5-нитробензол (1 г, 5,7 ммоль, 1 экв.) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь выливали в воду со льдом (100 мл), экстрагировали этилацетатом (3×40 мл), и органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (150 мл), концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (10-95% CH₃CN-H₂O) с получением 1-(2,5-дифтор-4-нитрофенил)-4-метилпиперазина (1,4 г, 93%) в виде желтого твердого вещества.

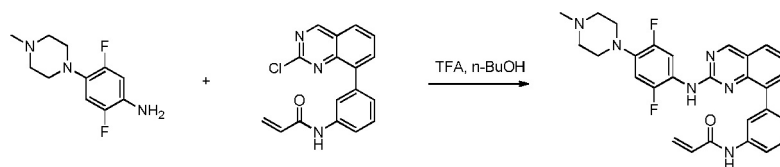
20



25

К раствору 1-(2,5-дифтор-4-нитрофенил)-4-метилпиперазина (1,4 г, 5,5 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли Pd/C (200 мг) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Катализатор удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали с получением 2,5-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина (1,4 г, 100%).

30



35

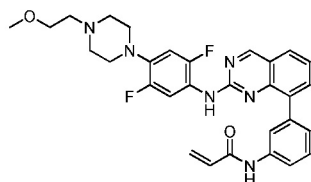
К суспензии 2,5-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина (154 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) и N-(3-(2-хлорхиназолин-8-ил)фенил)акриламида (114 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) в n-BuOH (10 мл) добавляли TFA (0,3 мл, 2,5 ммоль, 5 экв.) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали, разбавляли DCM (20 мл), промывали раствором Na₂CO₃ (20 мл), сушили, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM/MeOH=10/1) с получением N-(3-(2-((2,5-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида (42 мг, 16%) в виде желтого твердого вещества.

40

НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 501,2, найдено 501,2. ¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆, 300 МГц) δ 10,17 (с, 1 H), 9,37 (с, 1 H), 9,17 (с, 1 H), 7,75-7,97 (м, 5 H), 7,39-7,51 (м, 3 H), 6,84-6,89 (м, 1 H), 6,19-6,49 (м, 2 H), 5,74 (дд, 1 H), 2,91-2,94 (м, 4 H), 2,45-2,49 (м, 4 H), 2,23 (с, 3 H).

45

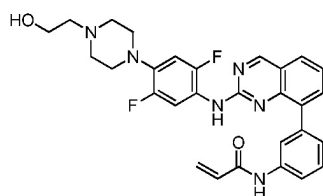
Пример 160: Получение N-(3-(2-((2,5-дифтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



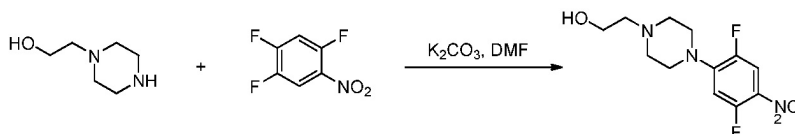
N-(3-(2-((2,5-дифтор-4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((2,5-дифтор-4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (55 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((2-фтор-4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 545,2, найдено 545,2. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 9,13 (с, 1 H), 8,31-8,36 (м, 1 H), 7,74-7,82 (м, 4 H), 7,30-7,40 (м, 3 H), 6,77-6,82 (м, 3 H), 6,21-6,38 (м, 2 H), 5,64-5,66 (м, 1 H), 3,65-3,68 (м, 2 H), 3,54-3,56 (м, 2 H), 3,32-3,37 (м, 3 H), 3,17 (м, 6 H), 2,99-3,01 (м, 2 H).

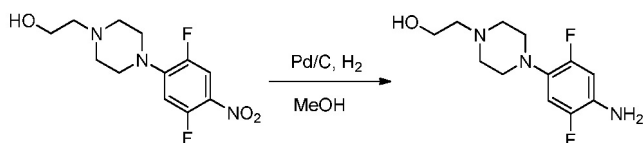
Пример 161: Получение N-(3-(2-((2,5-дифтор-4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



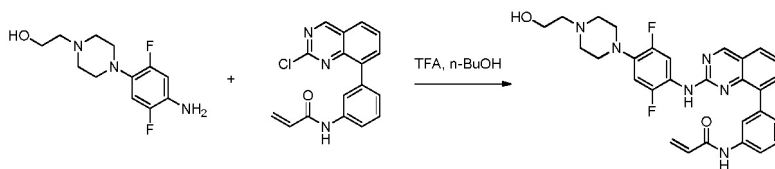
N-(3-(2-((2,5-дифтор-4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид



К раствору 2-(пиперазин-1-ил)этанола (0,73 г, 5,6 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл) добавляли K₂CO₃ (1,56 г, 11,3 ммоль, 2 экв.), затем добавляли 1,2,4-трифтор-5-нитробензол (1 г, 5,6 ммоль, 1 экв.) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь выливали в воду со льдом (100 мл), экстрагировали этилацетатом (3×40 мл) и органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (150 мл), концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (10-95% CH₃CN-H₂O) с получением 2-(4-(2,5-дифтор-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)этанола (0,65 г, 41%) в виде желтого твердого вещества.



К раствору 2-(4-(2,5-дифтор-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)этанола (0,65 г, 2,3 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли Pd/C (100 мг) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Pd/C удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали с получением 2-(4-(4-амино-2,5-дифторфенил)пиперазин-1-ил)этанола (0,58 г, 99%).



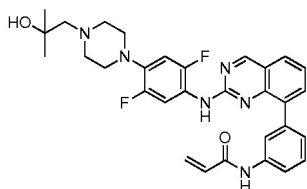
5

К суспензии 2-(4-(4-амино-2,5-дифторфенил)пиперазин-1-ил)этанола (270 мг, 0,88 ммоль, 1 экв.) и N-(3-(2-хлорхиназолин-8-ил)фенил)акриламида (225 мг, 0,88 ммоль, 1 экв.) в n-BuOH (10 мл) добавляли TFA (0,5 мл, 4,4 ммоль, 5 экв.) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали, разбавляли DCM (20 мл), промывали раствором Na₂CO₃ (20 мл), сушили, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM/MeOH=10/1) с получением N-(3-(2-((2,5-дифтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида (120 мг, 26%) в виде желтого твердого вещества. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 531,2, найдено 531,2. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 10,18 (с, 1 H), 9,37 (с, 1 H), 9,17 (с, 1 H), 7,97-7,94 (м, 3 H), 7,83-7,74 (м, 2H), 7,50-7,39 (м, 3 H), 6,90-6,85 (м, 1 H), 6,48-6,41 (м, 1 H), 6,23 (дд, 1 H), 5,73 (дд, 1 H), 4,42 (т, 1 H), 3,55-3,50 (м, 2 H), 2,94-2,91 (м, 4 H), 2,55-2,54 (м, 4 H), 2,44 (т, 2 H).

15

Пример 162: Получение N-(3-(2-((2,5-дифтор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

20



25

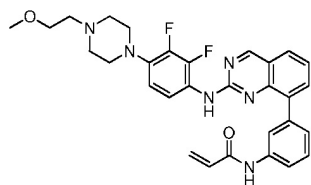
N-(3-(2-((2,5-дифтор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((2,5-дифтор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (42 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 559,2, найдено 559,2. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 10,18 (с, 1 H), 9,37 (с, 1 H), 9,18 (с, 1 H), 8,00-7,94 (м, 3 H), 7,83-7,74 (м, 2H), 7,50-7,39 (м, 3 H), 6,90-6,85 (м, 1 H), 6,47-6,41 (м, 1 H), 6,22 (дд, 1 H), 5,75-5,71 (м, 1 H), 4,12 (с, 1 H), 2,92-2,91 (м, 4 H), 2,65-2,64 (м, 4 H), 2,24 (с, 2 H), 1,11 (с, 6 H).

30

Пример 163: Получение N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

35



40

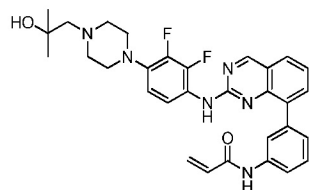
N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (55 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 545,2, найдено 545,2. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 9,13 (с, 1 H),

45

8,09-8,04 (м, 1 Н), 7,86-7,68 (м, 4 Н), 7,40-7,27 (м, 3 Н), 6,48-6,25 (м, 3 Н), 5,69 (дд, 1 Н), 3,67 (т, 2 Н), 3,58-3,55 (м, 2 Н), 3,36-3,33 (м, 3 Н), 3,25-3,20 (м, 7 Н), 3,04-3,01 (м, 2 Н).

Пример 164: Получение N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

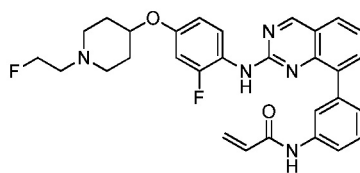


N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

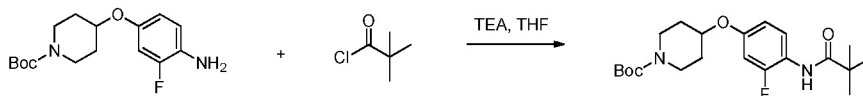
N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (33 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида.

НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 559,2, найдено 559,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,22 (с, 1 Н), 9,36 (с, 1 Н), 9,32 (с, 1 Н), 7,96-7,77 (м, 5 Н), 7,49-7,34 (м, 3 Н), 6,46-6,42 (м, 2 Н), 6,29-6,28 (м, 1 Н), 5,76 (дд, 1 Н), 4,11 (с, 1 Н), 2,95-2,93 (м, 4 Н), 2,67-2,66 (м, 4 Н), 2,25 (с, 2 Н), 1,12 (с, 6 Н).

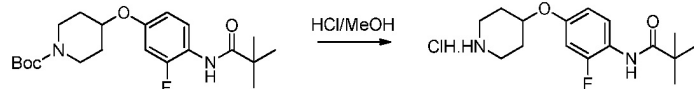
Пример 165: Получение N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



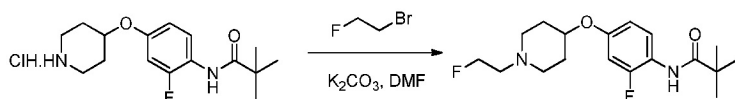
N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид



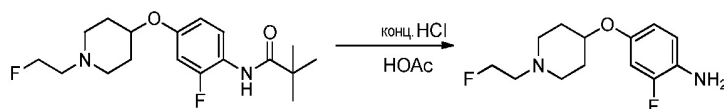
К раствору трет-бутил 4-(4-амино-3-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (1,1 г, 3,6 ммоль, 1 экв.) в THF (20 мл), охлажденному до 0°C, добавляли ТЕА (1,1 г, 10,8 ммоль, 3 экв.), затем добавляли пивалоилхлорид (0,6 мл, 4,3 ммоль, 1,2 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Смесь разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали насыщенным соевым раствором (40 мл) и концентрировали с получением трет-бутил 4-(3-фтор-4-пиваламидофенокси)пиперидин-1-карбоксилата (1,4 г, 100%).



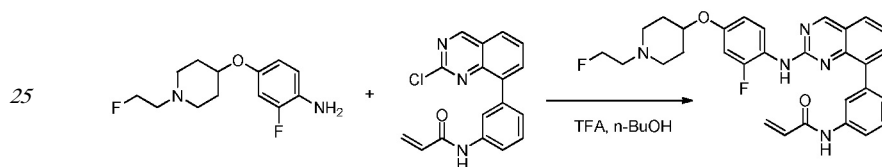
К раствору HCl в MeOH (15 мл) добавляли трет-бутил 4-(3-фтор-4-пиваламидофенокси)пиперидин-1-карбоксилат (1,4 г, 3,6 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем раствор концентрировали с получением гидрохлорида N-(2-фтор-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)пиваламида (1,2 г, 100%).



- 5 К раствору гидрохлорида N-(2-фтор-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)пиваламида (1,2 г, 3,6 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл) добавляли K_2CO_3 (994 мг, 7,2 ммоль, 2 экв.), затем добавляли 1-бром-2-фторэтан (680 мг, 5,4 ммоль, 1,5 экв.) и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 часов в микроволновом реакторе. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая N-(2-фтор-4-((1-(2-фторэтил)пиперидин-4-илокси)фенил)пиваламид (430 мг, 35%).

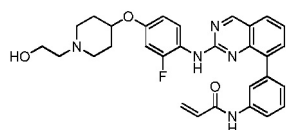


- 15 К раствору N-(2-фтор-4-((1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)пиваламида (430 мг, 1,3 ммоль) в HOAc (8 мл) добавляли концентрированную HCl (4 мл) и полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 часов. Смесь охлаждали и выливали в воду со льдом (100 мл), подщелачивали раствором Na_2CO_3 до pH=10, экстрагировали этилацетатом и органическую фазу сушили, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM/MeOH=10/1) с получением 2-фтор-4-((1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)окси)анилина (180 мг, 56%).



- 25 К суспензии 2-фтор-4-((1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)окси)анилина (150 мг, 0,6 ммоль, 1,2 экв.) и N-(3-(2-хлорхиназолин-8-ил)фенил)акриламида (154 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) в n-BuOH (10 мл) добавляли TFA (285 мг, 2,5 ммоль, 5 экв.) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали, разбавляли DCM (20 мл), промывали раствором Na_2CO_3 (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM/MeOH=10/1) и препаративной ВЭЖХ, получая N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (45,8 мг, 17,3%). НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 530,2, найдено 530,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,24 (с, 1 H), 9,37 (с, 1 H), 8,41-8,45 (м, 1 H), 7,76-8,09 (м, 5 H), 7,37-7,52 (м, 3 H), 7,04 (дд, 1 H), 6,23-6,50 (м, 3 H), 5,77 (дд, 1 H), 4,44-4,58 (м, 3 H), 2,52-2,66 (м, 5 H), 2,39 (м, 2 H), 1,90-1,95 (м, 2 H), 1,71-1,76 (м, 2 H).

- 40 Пример 166: Получение N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида

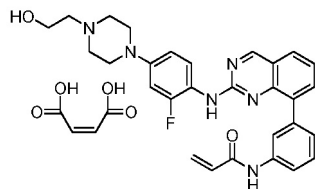


N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид

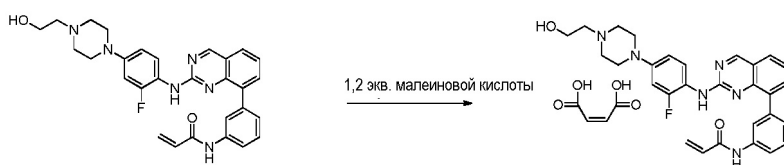
N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид (32,3 мг) получали, как описано для N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-(2-

фторэтил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 528,2, найдено 528,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,22 (с, 1 H), 9,32 (с, 1 H), 9,08 (с, 1 H), 7,73-7,93 (м, 5 H), 7,36-7,45 (м, 3 H), 6,87 (д, 1 H), 6,44-6,56 (м, 2 H), 6,24-6,29 (м, 1 H), 5,76 (д, 1 H), 4,33 (м, 1 H), 3,52-3,56 (м, 2 H), 2,75-2,81 (м, 2 H), 1,91-1,97 (м, 2 H), 1,65-1,71 (м, 2 H).

Пример 167: Получение N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид малеата



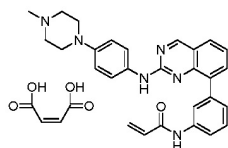
N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид малеат



3,8 мл кипящего EtOH/H₂O (20/1) медленно добавляли к 100 мг N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида и 1,2 экв. малеиновой кислоты, до тех пор, пока все твердое вещество не растворится, смесь медленно охлаждали и оставляли в течение ночи, осадок собирали фильтрованием с получением N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид малеата (86,7 мг).

НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 513,2, найдено 513,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,23 (с, 1 H), 9,31 (с, 1 H), 9,07 (с, 1 H), 7,93-7,79 (м, 5 H), 7,46-7,38 (м, 3 H), 6,92-6,87 (м, 1 H), 6,58-6,47 (м, 2 H), 6,34 (дд, 1 H), 6,03 (с, 2 H), 5,77 (дд, 1 H), 5,33 (с, 1 H), 4,34 (с, 1 H), 3,76-3,44 (м, 2 H), 3,46-3,11 (м, 12 H), 1,05 (т, 3 H).

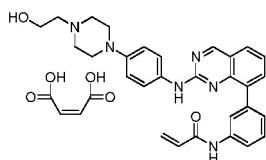
Пример 168: Получение N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид малеата



N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид малеат

N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид малеат получали, как описано для N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид малеата. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 465,2, найдено 465,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,27 (с, 1 H), 9,72 (с, 1 H), 9,31 (с, 1 H), 7,92-7,90 (м, 3 H), 7,83-7,77 (м, 3 H), 7,50-7,36 (м, 3 H), 6,76 (д, 2 H), 6,51-6,44 (м, 1 H), 6,28 (дд, 1 H), 6,03 (с, 2 H), 5,77 (дд, 1 H), 3,31-3,19 (м, 8 H), 2,83 (с, 3 H).

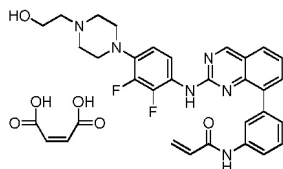
Пример 169: Получение N-(3-(2-((4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид малеата



N-(3-(2-((4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид малеат

N-(3-(2-((4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид малеат получали, как описано для N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид малеата. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 495,2, найдено 495,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,31 (с, 1 H), 9,64 (с, 1 H), 9,28 (с, 1 H), 8,02 (с, 1 H), 7,91-7,71 (м, 5H), 7,49-7,33 (м, 3 H), 6,69 (д, 2 H), 6,46-6,43 (м, 1 H), 6,29-6,28 (м, 1 H), 5,75 (дд, 1 H), 4,43 (с, 1 H), 3,53 (т, 2 H), 3,33 (т, 2 H), 2,98-2,95 (м, 4 H), 2,53-2,40 (м, 4 H).

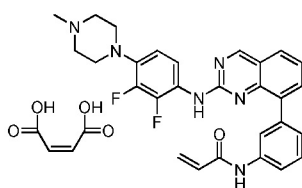
Пример 170: Получение N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид малеата



N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид малеат

N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид малеат получали, как описано для N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид малеата. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 531,2, найдено 531,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,22 (с, 1 H), 9,43 (с, 1 H), 9,37 (с, 1 H), 7,96 (дд, 1 H), 7,84-7,81 (м, 3H), 7,69 (т, 1 H), 7,48 (т, 1 H), 7,41-7,37 (м, 2 H), 6,65 (т, 1 H), 6,50-6,44 (м, 1 H), 6,28 (дд, 1 H), 6,02 (д, 2 H), 5,77 (дд, 1 H), 3,75-3,72 (м, 2 H), 3,44-3,06 (м, 12 H).

Пример 171: Получение N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид малеата

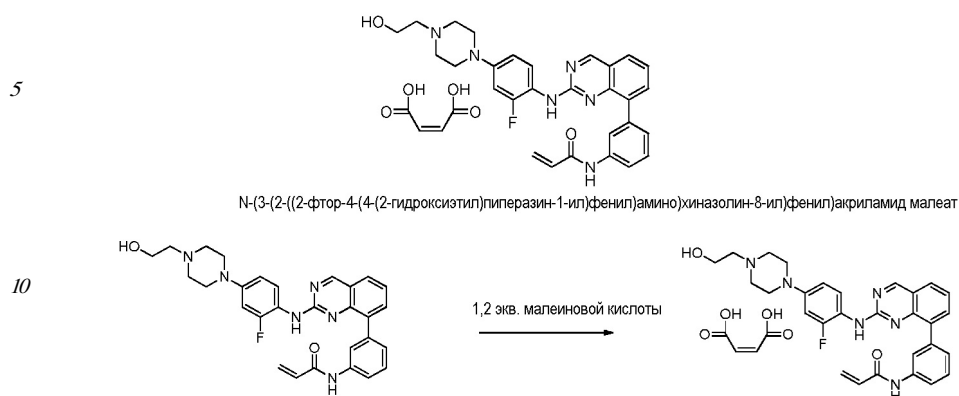


RX-2013-0522-162-03

N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид малеат

N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид малеат получали, как описано для N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид малеата. НРМС ($M+H^+$) m/z вычислено 501,2, найдено 501,2. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,28 (с, 1 H), 9,44 (с, 1 H), 9,38 (с, 1 H), 7,98 (дд, 1 H), 7,81-7,95 (м, 3H), 7,71 (т, 1 H), 7,48 (т, 1 H), 7,41-7,37 (м, 2 H), 6,65 (т, 1 H), 6,50-6,44 (м, 1 H), 6,28 (дд, 1 H), 6,02 (с, 1,4 H), 5,77 (дд, 1 H), 2,86 (с, 3 H).

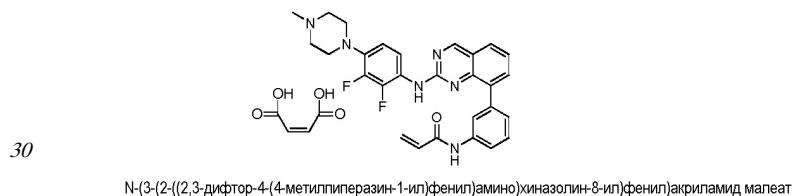
Пример 172: Получение N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид малеата



15 4,6 мл кипящего iPrOH/H₂O (20/1) медленно добавляли к 100 мг N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида и 1,2 экв. малеиновой кислоты, до тех пор, пока все твердое вещество не растворится, смесь медленно охлаждали и оставляли в течение ночи, осадок собирали фильтрованием с получением N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид малеата (72 мг).

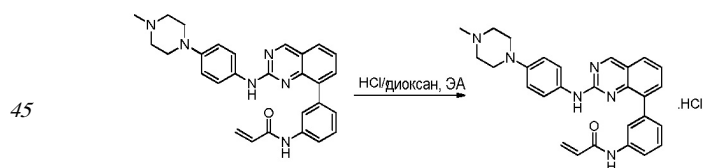
20 НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 513,2, найдено 513,2. ¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц) δ 10,23 (с, 1 H), 9,32 (с, 1 H), 9,07 (с, 1 H), 7,93-7,79 (м, 5 H), 7,46-7,38 (м, 3H), 6,92-6,87 (м, 1 H), 6,58-6,47 (м, 2 H), 6,27 (дд, 1 H), 6,03 (с, 2 H), 5,80-5,76 (м, 1 H), 5,33 (с, 1 H), 3,76-3,75 (м, 2 H), 3,42-3,08 (м, 11 H).

25 Пример 173: Получение N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид малеата



35 N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид малеат получали, как описано для N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид малеата. НРМС (M+H⁺) m/z вычислено 501,2, найдено 501,2. ¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц) δ 10,28 (с, 1 H), 9,44 (с, 1 H), 9,38 (с, 1 H), 7,98 (дд, 1 H), 7,81-7,95 (м, 3H), 7,71 (т, 1 H), 7,48 (т, 1 H), 7,41-7,37 (м, 2 H), 6,65 (т, 1 H), 6,50-6,44 (м, 1 H), 6,28 (дд, 1 H), 6,02 (с, 1,2 H), 5,77 (дд, 1 H), 2,86 (с, 3 H).

40 Пример 174: Получение гидрохлорида N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида



К суспензии N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида (80 мг, 0,17 моль) в ЭА (10 мл) добавляли раствор HCl в диоксане (3М, 1 мл) по каплям при 0°C, что привело к образованию осадка постепенно. Осадок отфильтровали через 30 минут, с получением гидрохлорида N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида в виде

коричневого твердого вещества (56 мг, выход 65%). НРМС (M+H+) m/z вычислено 465,2, найдено 465,2. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) 10,8 (ушир., 1 H), 10,5 (с, 1 H), 9,77 (с, 1 H), 9,31(с, 1 H), 8,02 (с, 1 H), 7,77-7,93 (м, 5 H), 7,42-7,51 (м, 2 H), 7,35 (д, 1 H), 6,77 (д, 2 H), 6,50-6,55 (м, 1 H), 6,23-6,30 (м, 1 H), 5,76-5,79 (м, 1 H), 3,60-3,64 (м, 2H), 3,45-3,50 (м, 2 H), 2,98-3,15 (м, 4 H) 2,81(д, 3 H).

Пример 175: Ингибирующая активность против EGFR, мутантов EGFR и некоторых других киназ

Ингибирующие активности соединений против ВТК, EGFR и мутантов EGFR (EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR L858R/T790M), FGFR1, FGFR2, JAK2, JAK3 и KDR измеряли с помощью Invitrogen, используя способ Z'-LYTE®, как кратко описано далее.

Тестируемые соединения подвергали скринингу в 1% ДМСО (конечная концентрация) в лунке. При 10-серийных титрованиях, 3-кратные серийные разведения проводили от исходной концентрации. Все растворы АТФ разбавляли до рабочей концентрации 4X в киназном буфере (50 mM HEPES pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA).

Смеси пептид/киназа разбавляли до рабочей концентрации 2X в соответствующих киназных буферах, как описано ниже.

(i) Смеси пептид/киназа для измерения EGFR (ErbB1):

Смесь 2X EGFR (ErbB1)/Тур 04 получали в 50 mM HEPES pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 4 mM MnCl₂, 1 mM EGTA, 2 mM DTT. Окончательные 10 мкл киназной

реакционной смеси составляли 1,1-5,25 нг EGFR (ErbB1) и 2 мкМ Тур 04 в 50 mM HEPES pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 2 mM MnCl₂, 1 mM EGTA, 1 mM DTT. После 1 часа инкубации киназной реакционной смеси, добавляли 5 мкл из разведения 1:64 проявляющего реагента В.

(ii) Смеси пептид/киназа для измерения EGFR (ErbB1) L858R:

Смесь 2X EGFR (ErbB1) L858R/Тур 04 получали в 50 mM HEPES pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 4 mM MnCl₂, 1 mM EGTA, 2 mM DTT. Окончательные 10 мкл киназной реакционной смеси составляли 0,2-1,68 нг EGFR (ErbB1) L858R и 2 мкМ Тур 04 в 50 mM HEPES pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 2 mM MnCl₂, 1 mM EGTA, 1 mM DTT. После 1 часа инкубации киназной реакционной смеси, добавляли 5 мкл из разведения 1:64 проявляющего реагента В.

(iii) Смеси пептид/киназа для измерения EGFR (ErbB1) T790M:

Смесь 2X EGFR (ErbB1) T790M/Тур 04 получали в 50 mM HEPES pH 6,5, 0,01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0,02% NaN₃. Окончательные 10 мкл киназной реакционной смеси составляли 3,9-30,2 нг EGFR (ErbB1) T790M и 2 мкМ Тур 04 в 50 mM HEPES pH 7,0, 0,01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0,01% NaN₃. После 1 часа инкубации киназной реакционной смеси, добавляли 5 мкл из разведения 1:64 проявляющего реагента В.

(iv) Смеси пептид/киназа для измерения EGFR (ErbB1) T790M L858R:

Смесь 2X EGFR (ErbB1) T790M L858R/Тур 04 получали в 50 mM HEPES pH 6,5, 0,01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0,02% NaN₃. Окончательные 10 мкл киназной реакционной смеси составляли 0,38-4,22 нг EGFR (ErbB1) T790M L858R и 2 мкМ Тур 04 в 50 mM HEPES pH 7,0, 0,01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0,01% NaN₃. После 1

часа инкубации киназной реакционной смеси, добавляли 5 мкл из разведения 1:64 проявляющего реагента В.

(v) Смеси пептид/киназа для измерения ВТК:

Смесь 2X ВТК/Тур 01 получали в 50 мМ HEPES pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA. Окончательные 10 мкл киназной реакционной смеси составляли 1,04-10,4 нг ВТК и 2 мкМ Тур 01 в 50 мМ HEPES pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA. После 1 часа инкубации киназной реакционной смеси, добавляли 5 мкл из разведения 1:256 проявляющего реагента В.

(v) Смеси пептид/киназа для измерения FGFR1:

Смесь 2X FGFR1/Тур 04 получали в 50 мМ HEPES pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl₂, 4 мМ MnCl₂, 1 мМ EGTA, 2 мМ DTT. Окончательные 10 мкл киназной реакционной смеси составляли 0,41-3,5 нг FGFR1 и 2 мкМ Тур 04 в 50 мМ HEPES pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl₂, 2 мМ MnCl₂, 1 мМ EGTA, 1 мМ DTT. После 1 часа инкубации киназной реакционной смеси, добавляли 5 мкл из разведения 1:64 проявляющего реагента В.

(v) Смеси пептид/киназа для измерения FGFR2:

Смесь 2X FGFR2/Тур 04 получали в 50 мМ HEPES pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl₂, 4 мМ MnCl₂, 1 мМ EGTA, 2 мМ DTT. Окончательные 10 мкл киназной реакционной смеси составляли 0,19-2,36 нг FGFR2 и 2 мкМ Тур 04 в 50 мМ HEPES pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl₂, 2 мМ MnCl₂, 1 мМ EGTA, 1 мМ DTT. После 1 часа инкубации киназной реакционной смеси, добавляли 5 мкл из разведения 1:64 проявляющего реагента В.

(v) Смеси пептид/киназа для измерения JAK2:

Смесь 2X JAK2/Тур 06 получали в 50 мМ HEPES pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA. Окончательные 10 мкл киназной реакционной смеси составляли 0,06-0,81 нг JAK2 и 2 мкМ Тур 06 в 50 мМ HEPES pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA. После 1 часа инкубации киназной реакционной смеси, добавляли 5 мкл из разведения 1:64 проявляющего реагента А.

(v) Смеси пептид/киназа для измерения JAK3:

Смесь 2X JAK3/Тур 06 получали в 50 мМ HEPES pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA. Окончательные 10 мкл киназной реакционной смеси составляли 0,29-1,34 нг JAK3 и 2 мкМ Тур 06 в 50 мМ HEPES pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA. После 1 часа инкубации киназной реакционной смеси, добавляли 5 мкл из разведения 1:64 проявляющего реагента А.

(v) Смеси пептид/киназа для измерения KDR (VEGFR2):

Смесь 2X KDR (VEGFR2)/Тур 01 получали в 50 мМ HEPES pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA. Окончательные 10 мкл киназной реакционной смеси составляли 0,5-11,7 нг KDR (VEGFR2) и 2 мкМ Тур 01 в 50 мМ HEPES pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA. После 1 часа инкубации киназной реакционной смеси, добавляли 5 мкл из разведения 1:256 проявляющего реагента В.

Реакцию начинали с 30 секундного встряхивания смеси, состоящей из 2,5 мкл 4X испытуемого соединения, 5 мкл 2X киназной реакционной смеси и 2,5 мкл 4X раствора АТФ, на черном 384-луночном планшете Bar-coded Corning, с низким объемом NBS (Corning Кат. # 3676). Затем смесь инкубировали в течение 60 минут при комнатной температуре для киназной реакции, с последующим добавлением 5 мкл при разведении 1:1024 проявляющего реагента А и 30-секундным встряхиванием планшета. Затем смесь инкубировали еще в течение 60 минут при комнатной температуре для развития реакции. В заключение флуоресценцию считывали планшета-ридера.

В таблице 2 показаны % ингибирования против EGFR, EGFR L858R, EGFR T790M и EGFR L858R/T790M при 0,0137, 0,041 или 1 мкМ нескольких соединений по изобретению

с использованием метода Z'-LYTE®. Шкала, используемая в таблице 2, выглядит следующим образом: ++ более чем 50% ингибирования и + менее чем 50% ингибирования.

Таблица 2 Биологическая активность иллюстративных соединений против BTK, EGFR и EGFR L5858R/T790M						
	EGFR (Соединение при 0,041 мкМ)	EGFR (Соединение при 1 мкМ)	EGFR L858R (Соединение при 1 мкМ)	EGFR T790M (Соединение при 1 мкМ)	EGFR L858R/T790M (Соединение при 0,0137 мкМ)	EGFR L858R/T790M (Соединение при 1 мкМ)
5	C001	++	++	++	+	++
	C002	+	+	++		++
	C003	++	++	++	++	++
10	C004	+	+	+		++
	C005	++	++	+		+
	C007	+	+	+		+
15	C008	+	+	+		+
	C009	+	+	+		+
	C010	+	+	+		+
20	C011	+	+	+		+
	C012	+	+	++		++
	C020					++
25	C021	++			++	
	C022					++
	C023		+			+
30	C024					++
	C025					++
	C026					++
35	C027					++
	C028					++
	C029		++			++
40	C030		++			++
	C031		++			++
	C032		++		+	++
45	C033		++			++
	C034	++	++			++
	C037	++				
50	C040	++			++	
	C041	++			++	
	C042	++			+	
55	C043	++			++	
	C044	++			++	
	C045	++			++	
60	C046	++			++	
	C047	++			++	
	C048	++			++	
65	C049	++			++	
	C050	+			++	
	C051	+			++	
70	C052	+			++	
	C053	+	++		++	++
	C054	++			++	
75	C055	+			++	
	C056	+			+	
	C057	++			++	
80	C058	+			++	
	C059	++			++	
	C060	+			++	
85	C061	+			++	

5	C062	++				++	
	C063	++				++	
	C064	+				+	
	C065	+				+	
	C066	+				+	
	C067	++				++	
	C068	++				++	
	C069	++				++	
10	C070	+				+	
	C071	+				+	
	C072	+				++	
	C073	+				++	
	C074	+				++	
	C075	++				++	
	C076	+				+	
	C077	+				++	
15	C078	++				++	
	C079	+				++	
	C080	++				++	
	C081	+				++	
	C082	+				++	
	C083	+				++	
	C084	+				++	
	C085	+				++	
20	C086	+				++	
	C087	++				++	
	C088	++				++	
	C089	+				+	
	C090	+				++	
	C091	+				+	
	C092	+				+	
	C093	+				++	
30	C094	+				+	
	C095	+				+	
	C096	+				+	
	C097	+				+	
	C098	+				+	
	C099	++				++	
	C100	+				+	
	C101	+				++	
35	C102	+				+	
	C103	+				++	
	C104	+				+	
	C105	+				++	
	C109	+				++	
	C110	+				++	
	C111	+				+	
	C112	+				+	
40	C113	+				+	
	C114	+				+	
	C115	+				+	
	C116	+				+	
	C117	+				+	
	C118	++				++	
	C119	+				+	
	C120	+				+	
45	C121	+				++	

5	C122	+				+	
	C123	++				++	
	C124	+				+	
	C125	+				+	
	C126	++				++	
	C127	++				++	
	C128	+				+	
	C129	++				++	
	C130	+				+	
	C131	+				+	
10	C132	+				+	
	C133	+				+	
	C134	+				+	
	C135	+				+	
	C136	+				++	
	C137	++				++	
15	C138	++				++	
	C139	++				++	
	C140	++				++	
	C141	++				++	
	C142						
	C143	+				++	
20	C144	++				++	
	C145	+				++	
	C146	+				++	
	C147	+				++	
	C148	+				+	
	C149	+				+	
25	C150	+				+	
	C151	+				++	
	C152	+				++	
	C153	+				+	
	C154	+				+	
	C155	+				++	
30	C157					+	
	C158					+	
	C159					+	
	C160					+	
	C161					+	
35	C164	+				+	

В таблице 3 показан % ингибирования против ВТК, JAK2 и FGFR1 при 0,041 мкМ нескольких соединений по изобретению с использованием метода Z'-LYTE®. Шкала, используемая в таблице 3, выглядит следующим образом: ++ более чем 50% ингибирования и + менее чем 50% ингибирования.

40	Таблица 3 Биологическая активность иллюстративных соединений против ВТК, JAK2 и FGFR1			
	Соединение No.	ВТК	JAK2	FGFR1
	C001	++	++	++
	C004	+	++	
	C005	++	+	
45	C008	+	++	+
	C009	+	++	
	C012	++	+	
	C020			++
	C021	++	++	++

5	C022	++	++	++
	C023	+	+	+
	C025			++
	C026	+	++	++
	C027			++
10	C031			++
	C032	++	++	
	C033	++	+	
	C036			+
	C040	++	+	
15	C044			+
	C051			+
	C053	++	++	++
	C054	++	++	
	C055	+	+	
20	C059			++
	C075			++
	C109	++		
	C110	++		
	C111	++		
25	C112	++		
	C113	++		
	C114	++		
	C115	++		
	C116	++		
30	C117	++		
	C118	++		
	C119	++		
	C120	++		
	C121	++		
	C122	++		
	C123	++		
	C124	++		
	C125	++		
	C126	++		

Для определения значения IC_{50} соединения против EGFR, мутанта EGFR и других киназ, серии концентраций соединения тестировали на ингибирование. Значение IC_{50} вычисляли путем построения графика концентрации соединения против процента ингибирования в обработанных лунках с использованием GraphPad Prism 5. В таблице 4 показаны значения IC_{50} нескольких соединений по настоящему изобретению против EGFR, EGFR L858R/T790M и некоторых других киназ. Шкала, используемая в таблице 4, выглядит следующим образом: +++ менее чем 100 нМ, ++ 100-500 нМ и + более чем 500 нМ.

Таблица 4 IC_{50} нескольких иллюстративных соединений против EGFR, EGFR L858R/T790M, BTK, FGFR1, FGFR2, KDR и JAK3							
Соединение No.	EGFR	EGFR L858R/T790M	BTK	FGFR1	FGFR2	KDR	JAK3
C001		+++					
C003		+++					
C021	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
C032	++	+++					
C034	+++	+++					
C040	+++	+++					
C041	+++	+++	+++	+++		+++	+++

	C044	+++	+++	+++	++		++	+++
	C045		+++					
	C048	+++	+++					
	C049		+++					
5	C054		+++					
	C057		+++					
	C059	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++
	C061		+++					
	C063		+++					
	C067		+++					
10	C068		+++					
	C072		+++					
	C074		+++					
	C075		+++					
	C077		+++					
	C078		+++					
15	C079	++	+++	+++				
	C080		+++					
	C081		+++					
	C085	++	+++	+++				
	C087		+++					
	C088		+++					
20	C099	+++	+++	+++				
	C103		+++					
	C105	+++	+++	+++				
	C106	+	+++	+++				
	C107	+	+++	+++				
	C108	++	+++	+++				
25	C109		+++					
	C110		+++					
	C118		+++					
	C121		+++					
	C123		+++					
	C126		+++					
30	C127		+++					
	C129		+++					
	C137		+++					
	C138		+++					
	C139		+++					
	C140		+++					
35	C141		+++					
	C145		+++					
	C147	+++	+++	+++	++	++	++	
	C151	+++	+++	+++	++	++	++	
	C156	+++	+++					

40 Пример 176: Ингибирование роста злокачественных клеток с помощью соединений с использованием МТТ-теста

Ингибирование роста клеток соединениями измеряли с использованием МТТ-теста (Mosmann, T., *Journal of Immunological Methods*, 1983, 65, 55-63). Линии опухолевых клеток были приобретены у ATCC (Американская коллекция типовых культур (American Type Culture Collection), Manassas, VA). Все клеточные линии поддерживали в среде RPMI 1640 (Nyclone), дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS, Nyclone), глутамина (2 мМ, Nyclone), и антибиотиков (пенициллин 100 ед/мл и стрептомицин 50 мкг/мл) при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂ в атмосфере воздуха. Таксол (в

качестве положительного контроля, Sigma) и соединения растворяли в ДМСО (Sigma), и конечная концентрация ДМСО в среде составляла 1%. Опухолевые клетки высевали в 96-луночные планшеты при плотности около 4000 клеток/лунку 96-луночного планшета и давали возможность прилипать/расти в течение 24 часов. Затем их обрабатывали различными концентрациями лекарственного средства в течение 72 часов. 3-(4,5-Диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид (МТТ, Sigma) использовали для определения количества жизнеспособных клеток в момент добавления соединения и число клеток, оставшихся после 72 часов воздействия соединения. Число клеток, оставшихся после 72 часов, сравнивали с числом жизнеспособных клеток в момент добавления соединения, путем измерения оптической плотности при 570 нм, что позволяет расчет ингибирования роста.

Все концентрации соединений тестировали в трех повторах и контрольные пробы усреднялись по 4 лункам. IC₅₀ рассчитывали путем составления графика концентрации соединения против процента ингибирования в обработанных скважинах с использованием GraphPad Prism 5. Данные для типичных соединений приведены ниже.

В таблице 5 показаны значения IC₅₀ нескольких соединений по настоящему изобретению в клетках A431, HCT827, H3255, H1299 и H1975. Клетки H1299 имеют мутации в NRAS, клетки HCC827 имеют делецию в экзоне 19 (del E746-A750), клетки H3255 имеют мутацию L858R и клетки H1975 имеют двойные мутации EGFR (L858R/T790M). Шкала, используемая в таблицах 5, выглядит следующим образом: +++ менее чем 100 нМ; ++ между 100 нМ и 500 нМ; + более чем 500 нМ.

Таблица 5 IC ₅₀ нескольких иллюстративных соединений в клетках A549, A431, H1299, HCC827, H3255 и H1975					
Соединение No	A431	HCC827	H3255	H1299	H1975
C001	+	+++	+	+	++
C002	+	++	+		
C003	+	+++	+	+	++
C004		+			+
C005		++			+
C007		+			+
C008		+			+
C009		+			+
C010		+			+
C011	+	+			+
C012	+	+++			++
C020		+			+
C021	++	+++	++	++	+++
C022		+++			+
C023		+			+
C024		+			+
C025		+			+
C026		+			+
C027		++			+
C028		+			+
C029	++	+++	+		++
C030		++			++
C031		+			+
C032	++	+++		+	++
C033		+++		+	++
C034	+	+++		+	+++
C035	+	+++		+	+++
C036		+++		+	+

5	C037	+++	+++			+++
	C038		+++			+++
	C039		+++		+	++
	C040	++	+++		++	+++
	C041	+	+++	+	+	++
10	C042					+
	C043	+				++
	C044	+		+	+	+++
	C045	++				+++
	C046	+			+	+++
15	C047	+				++
	C048	+				+++
	C049	+				++
	C050					+
	C051	+				++
20	C052					++
	C053	++				+++
	C054	+				++
	C055	++				++
	C056	+				++
25	C057	++				++
	C058	+				+++
	C059	++	+++	++	+	+++
	C060	+				++
	C061	+				+++
30	C062					++
	C063	+				+++
	C064					+
	C065					++
	C066					+
35	C067					+++
	C068	+				++
	C069	+++				+++
	C070					+
	C071					+
40	C072	++				++
	C073					++
	C074	++				++
	C075	++				+++
	C076					+
45	C077					+++
	C078	+				+++
	C079	++		++		+++
	C080	++				+++
	C081					++
	C082					++
	C083					++
	C084					++
	C085	++		+	+	+++
	C086					++
	C087	++				++
	C088	+		+	+	+++
	C089					++
	C090					++
	C091	+				++
	C092					++
	C093					++

5	C094					++
	C095					++
	C096					+++
	C097					++
	C098					+++
10	C099	++		+	+	+++
	C100					+
	C101					+++
	C102					+++
	C103	+++		++		+++
15	C104					+
	C105	++	+++	+++		+++
	C106	+++		++		+++
	C107	+++		++		+++
	C108	+				+++
20	C109	++				+++
	C110	+++				+++
	C111					+++
	C112					+++
	C113					+++
25	C114					+++
	C115					++
	C116					++
	C117					++
	C118	+++		++		+++
30	C119					+++
	C120					+++
	C121	++				+++
	C122					+++
	C123	+++				+++
35	C124					+++
	C125					+++
	C126	+++				+++
	C127	+++		++		+++
	C128					+++
40	C129	+++				+++
	C130					+++
	C131					+++
	C132					++
	C133					++
45	C134					+++
	C135					+++
	C136	+++				+++
	C137	++		+		+++
	C138	++				+++
	C139	+++		++		+++
	C140	+		+		+++
	C141	++	+++	++		+++
	C142					+++
	C143					+++
	C144					+++
	C145	++	+++	+		+++
	C146					+++
	C147	++	+++	+		+++
	C148					+++
	C149					+++
	C150					+++

	C151	++	+++	+		+++
	C152	++		++		+++
	C153					+++
	C154					++
5	C155					+++
	C156	++	+++	+		+++
	C157					+
	C158					++
	C159					+
	C160					++
10	C161			+		++
	C162			+		++
	C163					++
	C164					++

Пример 177: Ингибирование роста опухоли в модели ксенотрансплантатов

Клетки H1975 имплантировали “голым” самкам мышей BALB/c и выращивали в качестве ксенотрансплантатов опухоли. Когда опухоли достигали размера 120-200 мм³, мышей разделяли на экспериментальные (группа подвергающаяся лечению) и контрольные группы с использованием схемы рандомизированных блоков на основании объемов опухоли мышей. Каждая группа состоит из 6 мышей-опухоленосителей.

Опухоли измеряли два раза в неделю в двух измерениях с использованием штангенциркуля, а объем опухоли рассчитывали из двумерных измерений с

использованием уравнения $V=0,5 \times a \times b^2$, где а и b представляют собой больший и малый диаметры опухоли, соответственно. Относительный объем опухоли (RTV) определяли как TV_t/TV_i , отношение объема на данный день (TV_t) и объема в начале лечения (TV_i).

Относительная скорость роста опухоли (T/C) определяли как RTV_T/RTV_C , отношение относительного объема опухоли экспериментальной группы (группа подвергающаяся лечению) (RTV_T) и относительного объема опухоли контрольной группы (RTV_C) в определенный день. Ингибирование роста опухоли в модели ксенотрансплантата опухоли H1975 некоторыми соединениями показан ниже в таблице 6 и таблице 7.

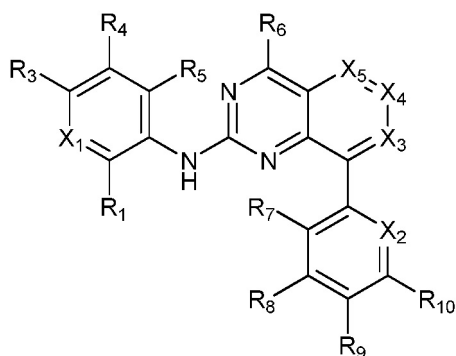
Таблица 6 Активность in vivo иллюстративных соединений в модели опухоли H1975						
Соединение No.	Доза (мг/кг)	Путь введения	Схема применения	Объем опухоли перед лечением (мм ³)	Объем опухоли после лечения (мм ³)	T/C (%)
наполнитель	-	перорально	ежедневно ×14	152,8	2110,2	-
C021	60	перорально	ежедневно ×14	152,5	633,5	30,5
C041	30	интраперитонеальная инъекция	ежедневно ×14	151,7	1021,2	48,7
C059	60	перорально	ежедневно ×14	151,6	746,4	35,3
C103	30	интраперитонеальная инъекция	ежедневно ×14	150,9	748,7	35,8
C107	30	интраперитонеальная инъекция	ежедневно ×14	150,6	1341,7	63,6

Таблица 7 Активность in vivo дополнительных иллюстративных соединений в модели опухоли H1975						
Соединение No.	Доза (мг/кг)	Путь введения	Схема применения	Объем опухоли перед лечением (мм ³)	Объем опухоли после лечения (мм ³)	T/C (%)
наполнитель	-	перорально	ежедневно ×14	227	1613	-
C147	60	перорально	ежедневно ×14	240	898	55,7
C151	60	перорально	ежедневно ×14	229	462	28,6
C156	60	перорально	ежедневно ×14	232	594	36,8

Хотя некоторые варианты были показаны и описаны, в них могут быть внесены различные модификации и замены без отклонения от сущности и объема изобретения. Например, для целей построения пунктов формулы нет необходимости, чтобы приведенные далее пункты имели более узкий объем, чем следует из описания, и также нет необходимости, чтобы варианты осуществления в примерах из описания были включены в пункты формулы. Соответственно, должно быть понятно, что настоящее изобретение было лишь проиллюстрировано и не должно быть ограничено в отношении объема пунктов формулы изобретения.

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы Ia



Формула Ia

или его фармацевтически приемлемая соль,
где X_1 представляет собой C- R_2 или N;

X_2 представляет собой C- R_{11} ;

X_3 представляет собой C- R_{12} ;

X_4 представляет собой C- R_{13} ;

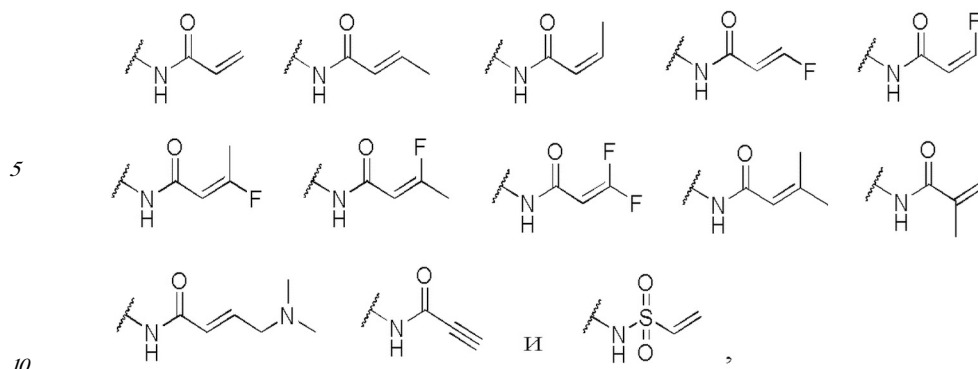
X_5 представляет собой C- R_{14} ;

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{11}, R_{12}, R_{13}$ и R_{14} независимо представляют собой водород, циано, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкокси, незамещенный или замещенный циклоалкилокси, незамещенный или замещенный гетероциклоалкилокси, незамещенный или замещенный C_{1-6} алкил, незамещенный или замещенный гетероарил, незамещенный или замещенный гетероциклоалкил, незамещенный или замещенный

амино, незамещенный или замещенный алкоксикарбонил или незамещенный или замещенный аминокарбонил;

R_8, R_9 и R_{10} независимо представляют собой водород, циано, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенный алкоксикарбонил или E, где

по меньшей мере один из R^8, R^9 и R^{10} представляет собой E; и E выбирают из



где каждый незамещенный или замещенный алкокси представляет собой -O- (незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил);

каждый незамещенный или замещенный алкоксикарбонил представляет собой -(C=O)- (незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкокси);

каждый незамещенный или замещенный гетероциклоалкилокси представляет собой -O- (незамещенный или замещенный гетероциклоалкил);

каждый незамещенный или замещенный циклоалкилокси представляет собой -O- (незамещенный или замещенный C₃-C₇ циклоалкил);

каждый незамещенный или замещенный аминокарбонил представляет собой -C(=O)-NR^bR^c, где R^b представляет собой H, незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил, незамещенный или замещенный C₃-C₇ циклоалкил или незамещенный или замещенный

гетероциклоалкил; и R^c представляет собой водород или незамещенный или замещенный C₁-C₄ алкил; или R^b и R^c, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенный или замещенный 4-8-членный азотсодержащий гетероциклоалкил, необязательно содержащий 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из O, N и S, в гетероциклоалкильном кольце;

каждый гетероарил представляет собой 5-6-членное ароматическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

каждый гетероциклоалкил представляет собой 3-8-членное неароматическое моноциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

каждый замещенный амина представляет собой -NHR^d или -NR^dR^e, где каждый R^d представляет собой независимо незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил, незамещенный или замещенный C₃-C₇ циклоалкил или незамещенный или замещенный гетероциклоалкил; и каждый R^e независимо выбирают из незамещенного или замещенного C₁-C₆ алкила, незамещенного или замещенного C₃-C₇ циклоалкила или незамещенного или замещенного гетероциклоалкила; и

где каждый замещенный алкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероарил и замещенный циклоалкил независимо замещены одним или несколькими заместителями, независимо представляющими собой C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ галогеналкил, -O-C₁-C₄ алкил, -C₁-C₄ алкил-OH, -C₁-C₄ алкил-O-C₁-C₄ алкил, -O-C₁-C₄ галогеналкил, галоген, -OH, -NH₂, -C₁-C₄ алкил-NH₂, -N(C₁-C₄ алкил)(C₁-C₄ алкил), -NH(C₁-C₄ алкил), циано, оксо (в качестве заместителя для циклоалкила и гетероциклоалкила), -CO₂H, -C(O)O-C₁-C₄ алкил, -CON(C₁-C₄ алкил)(C₁-C₄ алкил), CONH-(C₁-C₄ алкил), -CONH₂, -NHC

(O)-(C₁-C₄ алкил), -N(C₁-C₄ алкил)C(O)-(C₁-C₄ алкил), -C(O)-C₁-C₄ алкил, C(O)-C₁-C₄ галогеналкил, -O-C(O)-C₁-C₄ алкил, -SO₂(C₁-C₄ алкил), -SO₂(C₁-C₄ галогеналкил), -SO₂ NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄ алкил), -NHSO₂(C₁-C₄ алкил) или -NHSO₂(C₁-C₄ галогеналкил).

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R₁ представляет собой водород, циано, галоген, -CONH₂, незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкокси или незамещенный или замещенный циклоалкилокси.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где R₁ представляет собой водород, циано, фтор, хлор, гидроксиметил, -CONH₂ или метокси.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R₂, R₃ и R₄ независимо представляют собой водород, циано, галоген, незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкокси, незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил, незамещенный или замещенный гетероциклоалкил, незамещенный или замещенный гетероарил, незамещенный или замещенный амина, незамещенный или замещенный алкоксикарбонил или незамещенный или замещенный аминокарбонил.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 4, где R₂ и R₄ представляют собой водород и R₃ представляет собой незамещенный или замещенный гетероарил, незамещенный или замещенный гетероциклоалкил или незамещенный или замещенный амина.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 5, где R₂ и R₄ представляют собой водород и R₃ представляет собой незамещенный или замещенный морфолинил, незамещенный или замещенный пиперазинил, незамещенный или замещенный пирролидинил, незамещенный или замещенный пиперидинил, незамещенный или замещенный азетидинил или замещенный амина.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 4, где R₂ и R₃ представляют собой водород и R₄ представляет собой незамещенный или замещенный гетероарил, незамещенный или замещенный гетероциклоалкил или незамещенный или замещенный амина.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 7, где R₂ и R₃ представляют собой водород и R₄ представляет собой незамещенный или замещенный морфолинил, незамещенный или замещенный пиперазинил, незамещенный или замещенный пирролидинил, незамещенный или замещенный пиперидинил, незамещенный или замещенный азетидинил или замещенный амина.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R₅ представляет собой водород, галоген, циано, незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкокси или незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 9, где R₅ представляет собой водород.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R₆ представляет собой водород или незамещенный или замещенный амина.

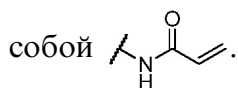
12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 11, где R₆ представляет собой водород или амина.

13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 11, где R₇ и R₁₁ независимо представляют собой водород, циано, незамещенный или замещенный C₁-C₆

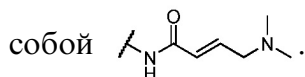
алкил, галоген или метокси.

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 13, где R_7 и R_{11} независимо представляют собой водород, циано, фтор, хлор, метил, гидроксиметил, $-CH_2F$ или метокси.

15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где E представляет



16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где E представляет



17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R_{12} представляет собой водород, галоген, циано, $-CONH_2$ или незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил.

18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 17, где R_{12} представляет собой водород, фтор, хлор, циано, метил, этил, пропил, $-CF_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2OH$, $-CONH_2$ или $-CH_2CONH_2$.

19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R_{13} и R_{14} независимо представляют собой водород, циано, незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, галоген или метокси.

20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 19, где R_{13} и R_{14} независимо представляют собой водород, циано, фтор, хлор, метил, гидроксиметил, $-CH_2F$ или метокси.

21. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где X_1 представляет собой $C-R_2$.

22. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где X_1 представляет собой N.

23. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где X_1 представляет собой CR_2 или N, где R_2 представляет собой H или галоген;

X_2 представляет собой CR_{11} , где R_{11} представляет собой H или галоген;

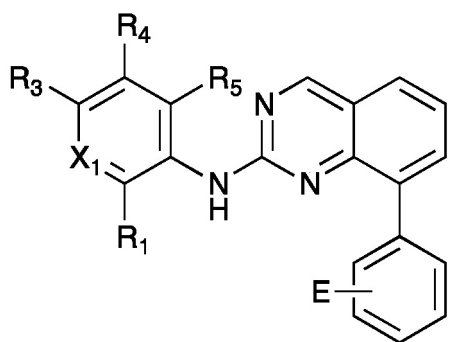
X_3 представляет собой CR_{12} , где R_{12} представляет собой H;

X_4 представляет собой CR_{13} , где R_{13} представляет собой H; и

X_5 представляет собой CR_{14} , где R_{14} представляет собой H.

24. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, имеющее формулу

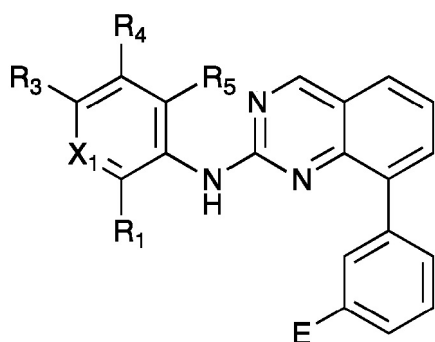
Ib



Формула Ib ,

где каждый R_1 , R_2 , R_4 или R_5 независимо представляет собой H или галоген; и R_3 представляет собой незамещенный или замещенный гетероциклоалкил.

25. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 24, имеющее формулу Ib'



Формула Ib' .

26. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 24, где R_1 представляет собой водород или галоген.

27. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 24, где X_1 представляет собой C- R_2 и R_2 представляет собой водород или галоген.

28. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 24, где X_1 представляет собой C- R_2 и R_1 и R_2 представляют собой фтор.

29. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 24, где R_3 представляет собой незамещенный или замещенный морфолинил, незамещенный или замещенный пиперазинил, незамещенный или замещенный пирролидинил, незамещенный или замещенный пиперидинил, незамещенный или замещенный азетидинил или замещенный амино.

30. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 29, где R_3 представляет собой незамещенный или замещенный морфолинил.

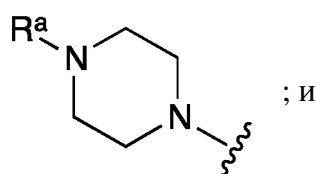
31. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 29, где R_3 представляет собой незамещенный или замещенный пирролидинил.

32. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 29, где R_3 представляет собой незамещенный или замещенный пиперазинил.

33. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 29, где R_3 представляет собой незамещенный или замещенный пиперидинил.

34. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.29, где R_3 представляет собой пиперазинил, морфолинил, пиперидинил или пирролидинил, который является незамещенным или замещенным одним, двумя или тремя заместителями, независимо
 5 выбранными из C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 галогеналкила, $-O$ - C_1 - C_4 алкила, $-C_1$ - C_4 алкил-ОН, $-C_1$ - C_4 алкил- O - C_1 - C_4 алкила, $-OC_1$ - C_4 галогеналкила, галогена, $-OH$, $-NH_2$, $-C_1$ - C_4 алкил- NH_2 , $-N(C_1$ - C_4 алкил)(C_1 - C_4 алкил), $-NH(C_1$ - C_4 алкил), $-CO_2H$, $-C(O)O$ - C_1 - C_4 алкила, $-CON(C_1$ - C_4 алкил)(C_1 - C_4 алкил), $-CONH(C_1$ - C_4 алкил), $-CONH_2$, $-NHC(O)(C_1$ - C_4 алкил), $-N(C_1$ - C_4 алкил) $C(O)(C_1$ - C_4 алкил), $-C(O)-C_1$ - C_4 алкил, $-C(O)-C_1$ - C_4 галогеналкила, $-O$ -
 10 $C(O)-C_1$ - C_4 алкила, $-SO_2(C_1$ - C_4 алкил), $-SO_2(C_1$ - C_4 галогеналкил), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1$ - C_4 алкил), $-NHSO_2(C_1$ - C_4 алкил), $-NHSO_2$ (фенил) и $-NHSO_2(C_1$ - C_4 галогеналкил).

35. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 34, где R_3 представляет собой



20 R^a представляет собой C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 галогеналкил, $-C_1$ - C_4 алкил-ОН, $-C_1$ - C_4 алкил- O - C_1 - C_4 алкил, $C(O)O$ - C_1 - C_4 алкил, $-CONH(C_1$ - C_4 алкил), $C(O)-C_1$ - C_4 алкил, $-SO_2(C_1$ - C_4 алкил).

36. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 35, где R^a представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_4 галогеналкил, $-C_1$ - C_4 алкилОН или $-C_1$ - C_4 алкил-
 25 O - C_1 - C_4 алкил.

37. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 36, где R^a представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$ или
 30 $-CH_2CH(CH_3)OH$.

38. Соединение по п. 1, выбирают из:

N -(3-(2-((2-метокси-4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N -(3-(2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

35 N -(3-(2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N -(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N -(3-(2-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N -(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

40 N -(3-(2-((6-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N -(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N -(3-(2-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-фторфенил)акриламида;

45 трет-бутил 4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилата;

N -(3-(7-метил-2-((4-морфолинофенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(7-метил-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил) акриламида;

N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-7-метилхиназолин-8-ил)фенил) акриламида;

5 N-(3-(7-(гидроксиметил)-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил) фенил) акриламида;

(S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил) акриламида;

10 N-(3-(2-((2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил) акриламида;

N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил) акриламида;

N-(2-фтор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил) акриламида;

15 N-(2-фтор-3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил) фенил) акриламида;

N-(3-(2-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил) акриламида;

20 N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-фторфенил) акриламида;

(E)-N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида;

N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-хлорфенил) акриламида;

25 (E)-4-(диметиламино)-N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида;

N-(3-(2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил) акриламида;

30 N-(2-хлор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил) акриламида;

N-(3-(2-((2-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил) фенил) акриламида;

(E)-N-(3-(2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)-2-хлорфенил) -4-(диметиламино)бут-2-енамида;

35 N-(3-(2-((4-(4-(2,2-дифторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил) акриламида;

N-(3-(2-((4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил) акриламида;

40 (E)-4-(диметиламино)-N-(2-фтор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино) хиназолин-8-ил)фенил)бут-2-енамида;

N-(2-фтор-3-(2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил) фенил) акриламида;

N-(2-циано-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил) акриламида;

45 N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил) акриламида;

N-(3-(2-((3-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил) акриламида;

N-(3-(2-((3-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((3-циано-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

5 N-(4-хлор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

метил 4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилата;

10 N-(3-(2-((4-(3-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((5-хлор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-(4-(2-гидроксиацетил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

15 4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)-N-метилпиперазин-1-карбоксамида;

N-(3-(2-((4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

20 N-(3-(2-((5-циано-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

5-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида;

N-(3-(7-фтор-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

25 метил 4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)-1-метилпиперазин-2-карбоксилата;

N-(3-(7-фтор-2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-(2-оксооксазолидин-3-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

30 4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)-1-метилпиперазин-2-карбоновой кислоты;

N-(3-(2-((4-(1H-имидазол-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

4-(4-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)фенил)-1-метилпиперазин-2-карбоксамида;

35 N-(3-(2-((4-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-(3-оксоморфолино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-(2-оксоимидазолидин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

40 акриламида;

N-(3-(2-((4-((1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-(3-гидроксипирролидин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

45 N-(4-циано-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

метил 2-акриламидо-6-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)бензоата;

метил 2-((8-(3-акриламидофенил)хиназолин-2-ил)амино)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоата;

N-(3-(2-((4-(1,4-оксазепан-4-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

5 акриламида;

N-(3-(2-((4-(2-метоксиэтокси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-(2-гидроксиэтокси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-(2-(диметиламино)этокси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-(2-(азетидин-1-ил)этокси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

10 (S)-N-(3-(2-((4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

(S)-N-(3-(2-((4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

15 акриламида;

N-(3-(2-((4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

(R)-N-(3-(2-((4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

20 (R)-N-(3-(2-((4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

(S)-N-(3-(2-((4-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-((1-ацетилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

25 акриламида;

N-(3-(2-((4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

(R)-N-(3-(2-((4-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

30 N-(3-(2-((4-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-((1-ацетилазетидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-(3-оксопиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

35 (S)-N-(3-(2-((4-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

(R)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

(R)-N-(3-(2-((4-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

40 акриламида;

(S)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(2-метокси-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

45 N-(3-(2-((4-((2-фторэтил)(метил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(2-фтор-3-(2-((4-((2-фторэтил)(метил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-((2-гидроксиэтил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;
 N-(4-фтор-3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)
 акриламида;

(R)-N-(3-(2-((4-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)
 5 акриламида;

N-(3-(2-((4-((2-фторэтил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-((2,2-дифторэтил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-(4-(2-амино-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)
 фенил)акриламида;

10 N-(3-(2-((4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)
 акриламида;

N-(3-(2-((4-((3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)
 акриламида;

N-(2-фтор-3-(2-((4-((3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-
 15 ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)
 акриламида;

N-(3-(2-((4-((1-ацетилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)
 акриламида;

20 N-(3-(2-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)
 акриламида;

N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)
 акриламида;

N-(3-(2-((4-((1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)
 25 фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-((3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)
 фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)
 акриламида;

30 N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)
 фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-((1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)
 фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-((1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)
 35 акриламида;

N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)амино)хиназолин-8-ил)
 фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-(1Н-пиразол-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

40 N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)
 акриламида;

N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)
 фенил)акриламида;

N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)
 45 хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-
 8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((3,5-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)

акриламида;

N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((2,6-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-(4-(2-амино-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-2-фторфенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-(4-(2-амино-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((2,5-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((2,5-дифтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((2,5-дифтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((2,5-дифтор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((2-фтор-4-((1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида;

N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида; и

N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламида; или его фармацевтически приемлемая соль.

39. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой N-(3-(2-((4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид, или его фармацевтически приемлемая соль.

40. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-

(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид, или его фармацевтически приемлемая соль.

41. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид, или его фармацевтически приемлемая соль.

42. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид, или его фармацевтически приемлемая соль.

43. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой N-(3-(2-((2,3-дифтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид, или его фармацевтически приемлемая соль.

44. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой N-(3-(2-((4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид, или его фармацевтически приемлемая соль.

45. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой N-(3-(2-((3-фтор-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид, или его фармацевтически приемлемая соль.

46. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой N-(3-(2-((2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид, или его фармацевтически приемлемая соль.

47. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой N-(3-(2-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид, или его фармацевтически приемлемая соль.

48. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой N-(3-(2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)хиназолин-8-ил)фенил)акриламид, или его фармацевтически приемлемая соль.

49. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении EGFR, EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR L858R/T790M BTK, KDR или JAK3, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

50. Фармацевтическая композиция по п. 49, где композиция представлена в форме, выбранной из группы, состоящей из таблеток, капсул, порошков, жидкостей, суспензий, суппозиторий и аэрозолей.

51. Способ лечения рака у субъекта, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по п. 1, обладающего ингибирующей активностью в отношении EGFR, EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR L858R/T790M BTK, KDR или JAK3, или его фармацевтически приемлемой соли, где рак связан с EGFR, EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR L858R/T790M BTK, KDR или JAK3.

52. Способ по п. 51, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак щитовидной железы или рак яичников.

53. Способ по п. 52, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

54. Способ по п. 52, где рак представляет собой рак молочной железы.

55. Способ по п. 52, где рак представляет собой рак толстой кишки.

56. Способ по п. 52, где рак представляет собой рак щитовидной железы.

57. Способ по п. 52, где рак представляет собой рак яичников.

58. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

а) определение наличия или отсутствия мутации EGFR в биологическом образце,

выделенном у субъекта; и

б) если определяют присутствие мутации или двойных мутаций EGFR у субъекта, введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по п. 1, обладающего ингибирующей активностью в отношении EGFR, EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR L858R/T790M BTK, KDR или JAK3, или его фармацевтически приемлемой соли, где рак связан с EGFR, EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR L858R/T790M BTK, KDR или JAK3.

59. Способ по п. 58, где мутация EGFR находится в кодоне 790.

60. Способ по п. 58, где мутация EGFR представляет собой L858R, T790M или L858R/T790M.

61. Способ по п. 58, где биологический образец выделен из опухоли субъекта.

62. Способ по п. 58, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, рак толстой кишки, рак щитовидной железы или рак яичников.

63. Способ по п. 62, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

64. Способ по п. 62, где рак представляет собой рак молочной железы.

65. Способ по п. 62, где рак представляет собой рак толстой кишки.

66. Способ по п. 62, где рак представляет собой рак щитовидной железы.

67. Способ по п. 62, где рак представляет собой рак яичников.