

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 105842 A



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

7(51) C 07 D 239/94
C 07 D 403/06
C 07 D 401/12
C 07 D 403/12
C 07 D 403/04
C 07 D 401/06
C 07 D 401/14
A 61 K 31/517

(21) Регистров № 105842

(22) Заявено на 24.08.2001

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 117346 (32) 27.01.99 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 4 на 30.04.2002

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

PFIZER PRODUCTS INC.,
GROTON, CT (US)

(72) Изобретател(и):

John Charles Kath
Norma Jacqueline Tom
Zhengyu Liu, Waterford, CT
Eric David Cox, Mystic, CT
Samit Kumar Bhattacharya, Groton, CT
Joel Morris, East Lyme, CT (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

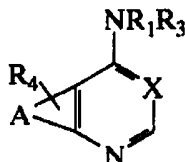
Румяна Стефанова Слабова, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/IB99/01934, 06.12.99

(87) № и дата на PCT публикация:
WO00/44728, 03.08.2000

(54) ЗАМЕСТЕНИ БИЦИКЛЕНИ ПРОИЗВОДНИ, ПОЛЕЗНИ КАТО ПРОТИВОРАКОВИ
СРЕДСТВА

(57) Изобретението се отнася до съединения с формула



в която значенията на A, X, R₁, R₃ и R₄ са посочени в описанието и до техни фармацевтично приемливи соли и солвати. Изобретението се отнася също така до метод за лечение на атипично развитие на клетки при бозайници чрез прилагане на съединенията, до фармацевтични състави, които ги съдържат, за лечение на такива болести, и до методи за получаване на тези съединения.

35 претенции

BG 105842 A

24.08.01

105 842

1848/01-RS

ЗАМЕСТЕНИ БИЦИКЛЕНИ ПРОИЗВОДНИ, ПОЛЕЗНИ КАТО ПРОТИВОРАКОВИ СРЕДСТВА

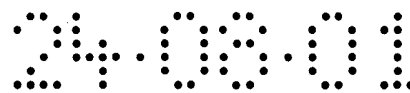
Област на техниката

Изобретението се отнася до нови бициклени производни, полезни при лечението на атипично развитие на клетки, като рак, при бозайници. Изобретението се отнася също до метод за използване на такива съединения при лечението на атипично развитие на клетки при бозайници, по-специално хора, и до фармацевтични състави, съдържащи такива съединения.

Предшестващо състояние на техниката

Известно е, че една клетка може да стане ракова вследствие трансформацията на част от нейната ДНК в онкоген (т.е. ген, който при активирането му води до образуване на злокачествени туморни клетки). Редица онкогени кодират протеини, които са аберантни тирозин кинази, способни да предизвикат трансформация на клетките. Алтернативно, свръхекспресията на нормална прото-онкогенна тирозин киназа може да предизвика пролиферативни смущения, водещи понякога до злокачествен фенотип.

Рецепторните тирозин кинази са ензими, които се намират в



клетъчната мембрана и притежават извънклетъчен домен на свързване за растежните фактори, например епидермалния растежен фактор, трансмембранен домен и вътреклетъчна част, чиито функции като киназа са да фосфорилират специфични тирозинови остатъци в протеините а с това и да влияят върху клетъчната пролиферация. Други рецепторни тирозин кинази включват c-erbB-2, c-met, tie-2, PDGFR, FGFR и VEGFR. Известно е, че такива кинази често са аберантно експресирани общо в човешкия рак, като рак на гърдата, гастроинтестинален рак като рак на колона, рак на стомаха и ректума, левкемия и рак на яйчниците, бронхите или панкреаса. Показано е също, че рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR), който притежава тирозинкиназна активност, е мутирал и/или свръхекспесиран в редица видове човешки рак, като тумори на мозъка, белите дробове, люспестите клетки, пикочния мехур, стомаха, гърдата, главата и гърлото, езофагиални, гинекологични и тироидни тумори.

Установено е съответно, че инхибитори на рецепторните тирозин кинази са полезни като селективни инхибитори на растежа на злокачествените ракови клетки. Например ербстатинът - инхибитор на тирозин киназа, селективно потиска развитието на трансплантиран човешки карцином на млечната жлеза в атимни голи мишки, който експесира рецепторна тирозин киназа на епидермалния човешки фактор (EGFR), но не оказва действие върху растежа на друг карцином, който не експесира рецептор на епидермалния човешки фактор. Така, съединенията от настоящето изобретение, които са селективни инхибитори на някои рецепторни тирозин кинази, са полезни за лечение на атипичното развитие на клетки, по-специално рак, при бозайници. Освен към рецепторните тирозин кинази съединенията от настоящето изобретение могат да проявяват инхибираща активност към редица други нерепторни тирозин кинази (например lck, src, abl) или серин/треонин кинази

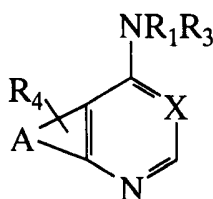
24.08.01

(например циклин-зависими кинази).

Установено е също така, че редица други съединения, като стиренови производни, притежават инхибиращи свойства към тирозин киназата. Публикуваните в последно време пет европейски патентни заявки, а именно EP 0 566 226 A1 (публикувана на 20 октомври 1993), EP 0 602 851 A1 (публикувана на 22 юни 1994), EP 0 635 507 A1 (публикувана на 25 януари 1995), EP 0 635 498 A1 (публикувана на 25 януари 1995) и EP 0 520 722 A1 (публикувана на 30 декември 1992), се отнасят до някои бициклени производни, по-специално хиназолинови производни, притежаващи противоракови свойства, които са в резултат на инхибиторните им свойства към тирозин киназата. Също така международната патентна заявка WO 92/20642 (публикувана на 26 ноември 1992) се отнася до някои бис-моно- и бициклени арилни и хетероарилни съединения като инхибитори на тирозин киназа, които са полезни за инхибиране на абнормалната клетъчна пролиферация. Международните патентни заявки WO96/16960 (публикувана на 6 юни 1996), WO 96/09294 (публикувана на 6 март 1996), WO 97/30034 (публикувана на 21 август 1997), WO 98/02434 (публикувана на 22 януари 1998), WO 98/02437 (публикувана на 22 януари 1998), и WO 98/02438 (публикувана на 22 януари 1998) също се отнасят до бициклени хетероароматни производни като инхибитори на тирозин кинази, които са полезни за същата цел.

Техническа същност на изобретението

Настоящото изобретение се отнася до съединения с формула 1



и до техни фармацевтично приемливи соли и солвати, където:

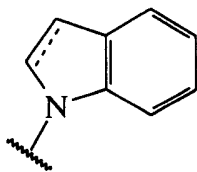
X е N или CH;

A представлява кондензиран 5, 6 или 7-членен пръстен, съдържащ евентуално 1 до 4 хетероатома, които могат да бъдат еднакви или различни и са избрани от $-N(R_1)-$, O и $S(O)_j$, където j е цяло число от 0 до 2, като кондензираният пръстен съдържа общо 1, 2 или 3 двойни връзки, в това число връзката в пиридиновия или пиримидиновия пръстен, към който е кондензиран, където R_1 групата, прикачена към азота, липсва, ако двойната връзка включва посочената по-горе евентуална азотна група $-N(R_1)-$, при условие, че кондензираният пръстен не съставлява част от пурина и че кондензираният пръстен не съдържа две съседни O или $S(O)_j$ групи и където въглеродните атоми от групата A са евентуално заместени с 1 до 3 R_5 групи;

всеки R_1 и R_2 е независимо H или C_1-C_6 алкил;

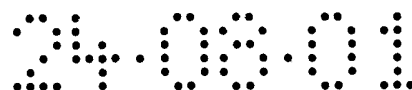
R_3 е $-(CR_1R_2)_m-R_8$, където m е 0 или 1;

или R_1 и R_3 , взети заедно, образуват група с формула



където споменатата група е евентуално заместена с 1 до 3 R_5 групи;

R_4 е $-(CR_1R_2)_m-C\equiv C-(CR_1R_2)_tR_9$, $-(CR_1R_2)_m-C=C-(CR_1R_2)_tR_9$, $-C=NOR_{12}$ или $-X_1-R_{12}$, където m е цяло число от 0 до 3, t е цяло число от 0 до 5 и X_1 е двувалентна група, получена от азетидин, оксетан или карбоциклена група C_3-C_4 ;



или R_4 е $-(CR_1R_2)_m-C\equiv C-(CR_1R_2)_kR_{13}$ или $-(CR_1R_2)_m-C=C-(CR_1R_2)_kR_{13}$, където k е цяло число от 1 до 3 и m е цяло число от 0 до 3;

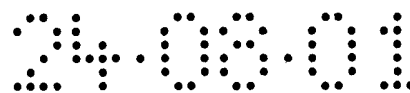
или R_4 е $-(CR_1R_2)_tR_9$, където t е цяло число от 0 до 5 и мястото на свързване с R_9 е при въглеродния атом на групата R_9 ;

всеки R_5 е независимо избран от хало, хидрокси, $-NR_1R_2$, C_1-C_6 алкил, трифлуорометил, C_1-C_6 алкокси, трифлуорометокси, $-C(O)R_6$, $-CO_2R_6$, $-NR_6C(O)R_1$, $-C(O)NR_6R_7$, $-SO_2NR_6R_7$, $-NR_6C(O)NR_7R_1$ и $-NR_6C(O)OR_7$;

всеки R_6 и R_7 е независимо избран от H , C_1-C_6 алкил, $-(CR_1R_2)_t(C_6-C_{10}$ арил) и $-(CR_1R_2)_t(4-10\text{-членен хетероцикъл})$, където t е цяло число от 0 до 5, 1 или 2 пръстенни въглеродни атома от хетероциклената група са евентуално заместени с оксо група ($=O$) и алкиловите, ариловите и хетероциклените групи на горните R_6 и R_7 групи са евентуално заместени с 1 до 3 заместителя, избрани независимо от хало, циано, нитро, $-NR_1R_2$, трифлуорометил, трифлуорометокси, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, хидрокси и C_1-C_6 алкокси;

R_8 е независимо избран от $-(CR_1R_2)_t(C_6-C_{10}$ арил) и $-(CR_1R_2)_t(4-10\text{-членен хетероцикъл})$, където t е цяло число от 0 до 5, 1 или 2 пръстенни въглеродни атома от хетероциклената група са евентуално заместени с оксо група ($=O$) и всяка от горните групи R_8 е евентуално заместена с 1 до 5 R_{10} групи;

R_9 е неароматен моноциклен пръстен, кондензиран или мостов бициклен пръстен или спироциклен пръстен, където споменатият пръстен съдържа от 3 до 12 въглеродни атома и от 0 до



3 от неговите въглеродни атоми са евентуално заместени с хетерогрупа, избрана независимо от N, O, S(O)_j, където j е цяло число от 0 до 2, и -NR₁₂-, при условие че към всеки друг атом вътре в споменатия пръстен не са прикачени директно два O атома, две S(O)_j групи, един O атом и една S(O)_j група, един N атом и един S атом или един N атом и един O атом, и където въглеродните атоми на споменатия пръстен са евентуално заместени с 1 до 2 R₁₁ групи;

всеки R₁₀ е независимо избран от хало, циано, нитро, трифлуорометокси, трифлуорометил, азидо, хидрокси, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₁₀ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, -C(O)R₆, -C(O)OR₆, -OC(O)R₆, -NR₆C(O)R₇, -NR₆C(O)NR₁R₇, -NR₆C(O)OR₇, -C(O)NR₆R₇, -NR₆R₇, -NR₆OR₇, -SO₂NR₆R₇, -S(O)_j(C₁-C₆ алкил), където j е цяло число от 0 до 2, -(CR₁R₂)_t(C₆-C₁₀ арил), -(CR₁R₂)_t(4-10-членен хетероцикъл), -(CR₁R₂)_qC(O)(CR₁R₂)_t(C₆-C₁₀ арил), -(CR₁R₂)_qC(O)(CR₁R₂)_t(4-10-членен хетероцикъл), -(CR₁R₂)_tO-(CR₁R₂)_q(C₆-C₁₀ арил), -(CR₁R₂)_tO(CR₁R₂)_q(4-10-членен хетероцикъл), -(CR₁R₂)_qS(O)_j(CR₁R₂)_t(C₆-C₁₀ арил) и -(CR₁R₂)_qS(O)_j-(CR₁R₂)_t(4-10-членен хетероцикъл), където j е O, 1 или 2, q и t са поотделно цяло число от 0 до 5, 1 или 2 пръстенни въглеродни атома от хетероциклените групи на горните групи R₁₀ са евентуално заместени с оксо група (=O) и алкиловите, алкениловите, алкиниловите, ариловите и хетероциклените групи на горните групи R₁₀ са евентуално заместени с 1 до 3 заместителя, избрани независимо от хало, циано, нитро, трифлуорометил, трифлуорометокси, азидо, -OR₆, -C(O)R₆, -C(O)OR₆, -OC(O)R₆, -NR₆C(O)R₇, -C(O)NR₆R₇, -NR₆R₇, -NR₆OR₇, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆

24.08.01

алкинил, $-(CR_1R_2)_t(C_6-C_{10} \text{ арил})$ и $-(CR_1R_2)_t(4-10\text{-членен хетероцикъл})$, където t е цяло число от 0 до 5;

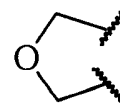
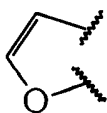
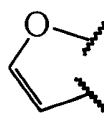
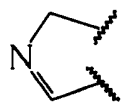
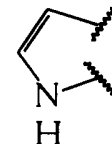
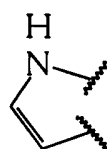
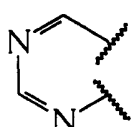
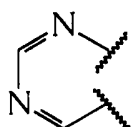
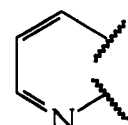
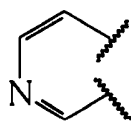
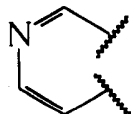
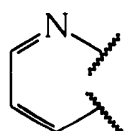
всеки R_{11} е независимо избран от $-R_{12}$, $-OR_1$, $-NR_1R_2$, $-NR_6C(O)R_7$, $-NR_6C(O)NR_7R_1$, $-NR_6C(O)OR_7$ и $-NR_6SO_2NR_7R_1$ или R_{11} замества два водородни атома при въглерод, образувайки оксо група ($C=O$);

R_{12} е R_6 , $-C(O)R_6$ или $-SO_2R_6$, $-C(O)NR_6R_7$, $-SO_2NR_6R_7$ или $-CO_2R_6$;

R_{13} е $-NR_1R_{12}$ или $-OR_{12}$;

и където всеки от споменатите по-горе заместители съдържа CH_3 (метилова), CH_2 (метиленова) или CH (метинова) група, която не е прикачена към халогенна, SO или SO_2 група или към N , O или S атом и евентуално носи при споменатата група заместител, избран от хидроксид, хало, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 алкокси и $-NR_1R_2$.

В едно специфично изпълнение на настоящето изобретение групата А от съединенията с формула 1 е избрана от

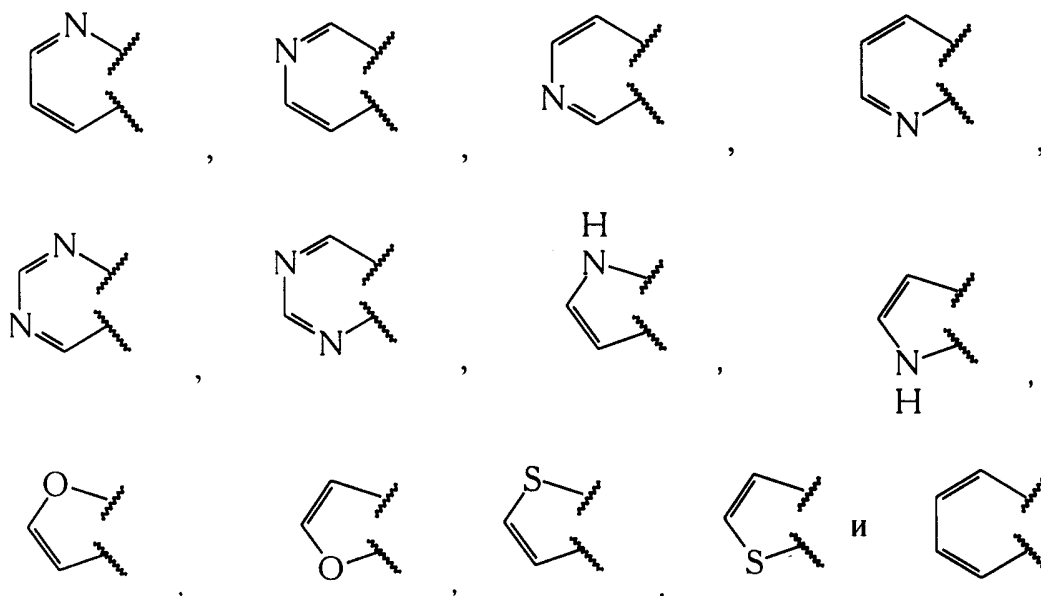


24.08.01



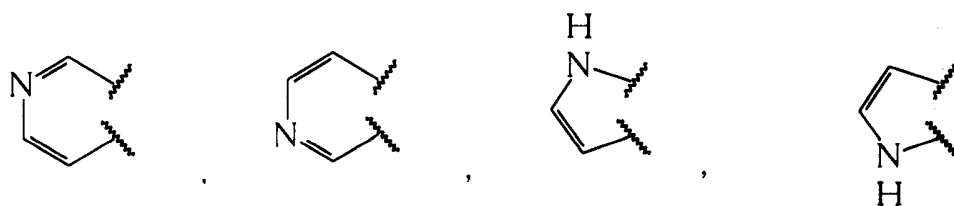
където горните групи А носят като заместители една R_4 група и евентуално 1 до 3 R_5 групи.

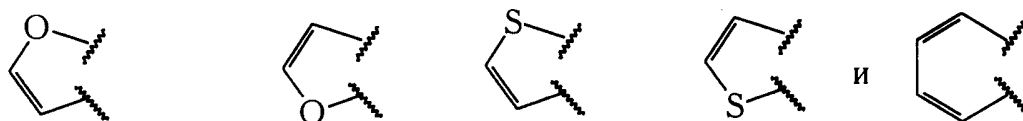
Други специфични изпълнения на съединенията с формула 1 включват тези, при които А е избрана от



където горните групи А носят като заместители една R_4 група и евентуално 1 до 3 R_5 групи.

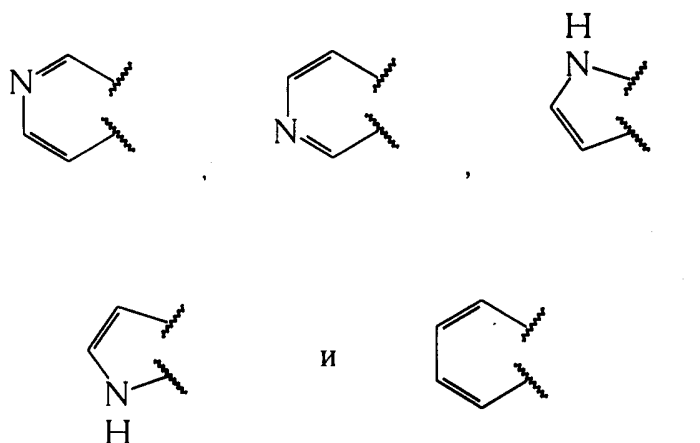
Други специфични изпълнения на съединенията с формула 1 включват тези, при които А е избрана от





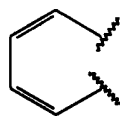
където горните групи А носят като заместители една R_4 група и евентуално 1 до 3 R_5 групи.

Други специфични изпълнения на съединенията с формула 1 включват тези, при които А е избрана от



където горните групи А носят като заместители една R_4 група и евентуално 1 до 3 R_5 групи.

Други специфични изпълнения на съединенията с формула 1 включват тези, при които А е



където горните групи А носят като заместители една R_4 група и евентуално 1 до 3 R_5 групи.

Други специфични изпълнения на съединенията с формула 1 включват тези, при които R_4 е $-(CR_1R_2)_m-C\equiv C-(CR_1R_2)_tR_9$, където m

е цяло число от 0 до 3 и t е цяло число от 0 до 5.

Други специфични изпълнения на съединенията с формула 1 включват тези, при които R_4 е $-(CR_1R_2)_m-C=C-(CR_1R_2)_t-R_9$, m е цяло число от 0 до 3 и t е цяло число от 0 до 5.

Други специфични изпълнения на съединенията с формула 1 включват тези, при които R_4 е $-(CR_1R_2)_m-C\equiv C-(CR_1R_2)_kR_{13}$ или $-(CR_1R_2)_m-C=C-(CR_1R_2)_kR_{13}$, където m е цяло число от 0 до 3 и k е цяло число от 1 до 3.

Други специфични изпълнения на съединенията с формула 1 включват тези, при които R_4 е $-C=NOR_{12}$ или $-X_1-R_{12}$, където X_1 е двувалентна група, получена от азетидин, оксетан или карбоциклена група C_3-C_4 ; или R_4 е $-(CR_1R_2)_tR_9$, като мястото на свързване с R_9 е посредством въглероден атом от R_9 .

Други специфични изпълнения на съединенията с формула 1 включват тези, при които R_8 е избран от $-(CR_1R_2)_t$ (фенил), $-(CR_1R_2)_t$ -(пиридил), $-(CR_1R_2)_t$ (пиримидинил), $-(CR_1R_2)_t$ (индолил), $-(CR_1R_2)_t$ -(индазолил) и $-(CR_1R_2)_t$ (бензимидазолил), където t е цяло число от 0 до 5 и всяка от горните групи R_8 групи е евентуално заместена с 1 до 5 групи R_{10} .

Други специфични изпълнения на съединенията с формула 1 включват тези, при които R_9 е 4 до 10-членна хетероциклена група, притежаваща от 1 до 3 хетерогрупи, както е показано на формула 1 по-горе и където споменатата група R_9 група е евентуално заместена с 1 до 2 групи R_{11} .

Предпочитаните съединения включват избраните от групата:

3-[4-(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-

алилестер на оцетната киселина;

(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-ил)-{6-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)-проп-1-инил]-хиназолин-4-ил}-амин;

(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-ил)-[6-(3-пиролидин-1-ил-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин;

4-[4-(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-4-ол;

(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-ил)-(6-пиперидин-4-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин;

[6-(4-Амино-тетрахидро-пиран-4-илетинил)-хиназолин-4-ил]-(1-бензенсулфонил-1Н-индол-5-ил)-амин;

1-Метил-4-{4-[3-метил-4-(пиридин-2-илметокси)-фениламино]-хиназолин-6-илетинил}-пиперидин-4-ол;

1-[4-(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-4-метил-пент-1-ин-3-ол;

4-{4-[4-(1-Фенил-етокси)-фениламино]-хиназолин-6-илетинил}-тетрахидро-пиран-4-ол;

1-[4-(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-4,4-диметил-пент-1-ин-3-ол;

4,4-Диметил-1-{4-[4-(1-фенил-етокси)-фениламино]-хиназолин-6-ил}-пент-1-ин-3-ол;

3-{4-[1-(Пропан-2-сулфонил)-1Н-индол-5-иламино]-хиназолин-6-илетинил}-пиперидин-3-ол;

1-Метил-3-[4-(4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол;

3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол;

3-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-пиролидин-2-ил-проп-2-ин-1-ол;

5-[4-(1-Бензил-1Н-индазол-5-иламино)-хиназолин-6-илетинил]-

4,4-диметил-оксазолидин-2-он;

4-Амино-1-[4-(3-хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол;

4-Амино-1-[4-(3-хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-4-метил-пент-1-ин-3-ол;

3-{2-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-етил}-пиперидин-3-ол;

и фармацевтично приемливите соли и солвати на горните съединения.

В съответствие с настоящето изобретение най-предпочитаните съединения включват тези, избрани от групата, състояща се от:

(+)-(3-Метил-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-3(R)-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин;

(-)-(3-Метил-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-3(S)-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин;

Метиламид на 3-(S)-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-1-карбоксилна киселина;

Метиламид на 3-(S)-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-1-карбоксилна киселина;

(3-Метил-4-фенокси-фенил)-(6-пиролидин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин;

3-[4-(5-Метил-6-фенокси-пиридин-3-иламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол;

(-)-3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол;

(+)-3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол;

4-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-тетрахидро-пиран-4-ол;

{6-[1-(2-Метокси-етил)-пиперидин-3-илетинил]-хиназолин-4-

ил}-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин;

[4-(2-Флуоро-фенокси)-3-метил-фенил]-(6-пиперидин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин;

[4-(3-Флуоро-фенокси)-3-метил-фенил]-(6-пиперидин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин;

(6-Азетидин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин;

3-{4-[4-(2-Флуоро-фенокси)-3-метил-фениламино]-хиназолин-6-илетинил}-пиперидин-3-ол;

3-{4-[4-(3-Флуоро-фенокси)-3-метил-фениламино]-хиназолин-6-илетинил}-пиперидин-3-ол;

4-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-4-ол;

(3-Хлоро-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин;

3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-3-ол;

(3-Хлоро-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-4-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин;

3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиролидин-3-ол;

3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-7-илетинил]-пиперидин-3-ол;

и фармацевтично приемливите соли и солвати на горните съединения.

Други предпочитани съединения включват тези, избрани от групата, състояща се от:

N-{3-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид;

N-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-

проп-2-инил}-ацетамид;

(3-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-
проп-2-инил}-3-аза-бицикло[3.1.0]гекс-6-ил)-метанол;

Метиламид на 4-{3-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-
хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперазин-1-карбоксилна киселина;

{6-[3-(1,1-Диоксо-1-тиоморфолин-4-ил)-проп-1-инил]-
хиназолин-4-ил}-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин;

1-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-
проп-2-инил}-пиперидин-4-ол;

N-{1-Метил-3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-
6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид;

N-{3-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-
метил-проп-2-инил}-ацетамид;

N-{1,1-Диметил-3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-
хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид;

4-[4-(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-
илетинил]-1-метил-пиперидин-4-ол;

3-[4-(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-
илетинил]-пиперидин-3-ол;

3-[4-(3-Бромо-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-
пиперидин-3-ол;

3-[4-(4-Бензенсулфонил-3-метил-фениламино)-хиназолин-6-
илетинил]-пиперидин-3-ол;

3-[4-(4-Циклохексилокси-3-метил-фениламино)-хиназолин-6-
илетинил]-пиперидин-3-ол;

2-Метил-4-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-
ил]-бут-3-ин-2-ол;

2-Амино-4-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-
ил]-бут-3-ин-1-ол;

3-[4-(3-Метил-4-фенилсулфанил-фениламино)-хиназолин-6-

илетинил]-пиперидин-3-ол;

и фармацевтично приемливите соли и солвати на горните съединения.

Други предпочитани съединения от настоящето изобретение включват тези, избрани от групата, състояща се от:

3-[4-(3-Хлоро-4-флуоро-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол;

3-[4-(3-Етинил-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол;

(3-Метил-4-фенокси-фенил)-[6-(1-метил-пиперидин-3-илетинил)-хиназолин-4-ил]-амин;

(3-Метил-4-фенокси-фенил)-[6-(2-пиперидин-3-ил-етил)-хиназолин-4-ил]-амин;

3-{2-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-етил}-пиперидин-3-ол;

3-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол;

Бензиламид на 3-оксо-5-(4-пиролидин-1-ил-бутил)-1,2,3,5-тетрахидро-бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-4-карбоксилна киселина;

и фармацевтично приемливите соли и солвати на горните съединения.

Изобретението се отнася също и до метод за лечение на атипично развитие на клетки при бозайник, в това число човек, включващ прилагане на споменатия бозайник на количество от съединение с формула 1, като е дефинирано по-горе, или негова фармацевтично приемлива сол или солват, ефективно за лечението на атипично развитие на клетки. В едно изпълнение на този метод, атипичното развитие на клетки е рак, включващ, но без да се ограничава до тях, рак на белия дроб, костен рак, рак на панкреаса,

кожен рак, рак на главата или шията, кожен или интраокуларен меланом, рак на матката, рак на яйчниците, рак на ректума, рак на аналната област, рак на стомаха, рак на дебелото черво, рак на гърдата, карцином на тръбите, карцином на ендометриума, карцином на цервикалния канал, вагинален карцином или карцином на вулвата, болест на Hodgkin, рак на езофагуса, рак на тънките черва, рак на ендокринната система, рак на тироидните, паратироидните или адреналните жлези, сарком на меките тъкани, рак на уретрата, рак на пениса, рак на простатата, хронична или остра левкемия, лимфоцитен лимфом, рак на пикочния мехур, рак на бъбрека или уретера, клетъчен ренален карцином, карцином на бъбречното легенче, неоплазми на централната нервна система, първичен лимфом на ЦНС, тумори на гръбначния стълб, глиоми на гръбначния мозък или аденоми на хипофизата или комбинация от един или повече от горните видове рак. В друго изпълнение на споменатия метод цитираното атипично развитие на клетки е доброкачествена пролиферативна болест, включваща, но без да се ограничава до тях, псориазис, доброкачествена хиперплазия на простатата или рестеноза.

Изобретението се отнася също и до метод за лечение на атипично развитие на клетки при бозайник, включващ прилагане на споменатия бозайник на количество от съединение с формула 1 или негова фармацевтично приемлива сол или солват, ефективно за лечението на атипично развитие на клетки в комбинация с антитуморно средство, избрано от групата, състояща се от митотични инхибитори, алкилиращи средства, антиметаболити, интеркалиращи антибиотици, инхибитори на растежния фактор, инхибитори на клетъчния цикъл, ензими, топоизомеразни инхибитори, модификатори на биологичния отговор, антитела, цитотоксични, антихормони и антиандрогени.

Изобретението се отнася също до фармацевтичен състав за

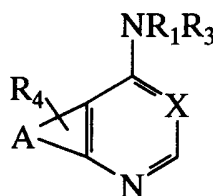


лечение на атипично развитие на клетки при бозайник, в това число човек, включващ количество от съединение с формула 1, като е дефинирано по-горе, или негова фармацевтично приемлива сол или солват, ефективно за лечението на атипично развитие на клетки и фармацевтично приемлив носител. В едно изпълнение на споменатия състав, цитираното атипично развитие на клетки е рак, включващ, но без да се ограничава до тях, рак на белия дроб, костен рак, рак на панкреаса, кожен рак, рак на главата или шията, кожен или интраокуларен меланом, рак на матката, рак на яйчниците, рак на ректума, рак на аналната област, рак на стомаха, рак на на дебелото черво, рак на гърдата, карцином на тръбите, карцином на ендометриума, карцином на цервикалния канал, вагинален карцином или карцином на вулвата, болест на Hodgkin, рак на езофагуса, рак на тънките черва, рак на ендокринната система, рак на тироидните, паратироидните или адреналните жлези, сарком на меките тъкани, рак на уретрата, рак на пениса, рак на простатата, хронична или остра левкемия, лимфоцитен лимфом, рак на пикочния мехур, рак на бъбрека или уретера, клетъчен ренален карцином, карцином на бъбречното легенче, неоплазми на централната нервна система, първичен лимфом на ЦНС, тумори на гръбначния стълб, глиоми на гръбначния мозък или аденоми на хипофизата или комбинация от един или повече от горните видове рак. В друго изпълнение на споменатия метод цитираното атипично развитие на клетки е доброкачествена пролиферативна болест, включваща, но без да се ограничава до тях, псориазис, доброкачествена хиперплазия на простатата или рестеноза.

Изобретението се отнася също до фармацевтичен състав за лечение на атипично развитие на клетки при бозайник, в това число човек, включващ количество от съединение с формула 1, като е дефинирано по-горе, или негова фармацевтично приемлива сол или солват, ефективно за лечението на атипично развитие на клетки в

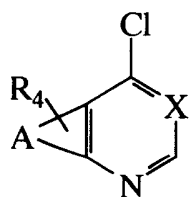
комбинация с фармацевтично приемлив носител и антитуморно средство, избрано от групата, състояща се от митотични инхибитори, алкилиращи средства, антиметаболити, интеркалиращи антибиотици, инхибитори на растежния фактор, инхибитори на клетъчния цикъл, ензими, топоизомеразни инхибитори, модификатори на биологичния отговор, антитела, цитотоксичи, антихормони и антиандрогени.

Изобретението се отнася също и до метод за получаване на съединение с формула 1



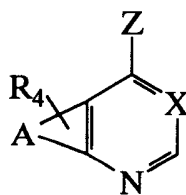
1

и негови фармацевтично приемливи соли и солвати, където A, X, R₁, R₄ и R₃ са според дефинираното по-горе, включващ или (а) взаимодействие на съединение с формула 11 или 2 със съединение с формула 3



11

или

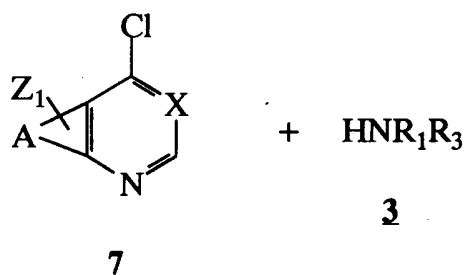


2

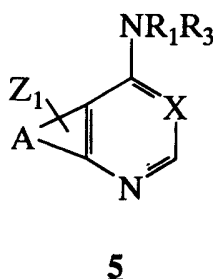
+ HNR₁R₃

3

където Z е отцепваща се група и A, X, R₁, R₄ и R₃ са според дефинираното по-горе или (b) взаимодействие на съединение с формула 7 със съединение с формула 3



където X, Z₁, A, R₁ и R₃ са според дефинираното по-горе и Z₁ е активираща група, до получаване на междинно съединение с формула 5



където Z₁, X, R₁, A и R₃ са според дефинираното по-горе и Z₁ се превръща в група R₄.

Терминът "атипично развитие на клетки", както е използван тук, ако не е посочено друго, се отнася до клетъчен растеж, който не се подчинява на нормалните регулаторни механизми (например загуба на контактно инхибиране). Това включва атипично развитие на: (1) туморни клетки (тумори), които се разрастват вследствие експресия на мутирала тирозин киназа или свръхекспресия на рецепторна тирозин киназа; (2) доброкачествени или злокачествени клетки на други пролиферативни болести, при които настъпва активиране на аберадна тирозин киназа; (4) всякакви тумори, които се разрастват от рецепторни тирозин кинази; (5) всякакви тумори, които се разрастват от активиране на аберадна серин/треонин киназа; и (6) доброкачествени или злокачествени клетки на други пролиферативни болести, при които настъпва активиране на аберадна серин/треонин киназа.

Терминът "лекуване", както е използван тук, ако не е посочено друго, означава обратно развитие, облекчаване, инхибиране на напредването или превенция на болестта или състоянието, за което е приложен терминът, или един или повече симптоми на такава болест или състояние. Терминът "лечение", както е използван тук, ако не е посочено друго, се отнася до действието лекуване като "лекуване" е дефинирано непосредствено по-горе..

Терминът "хало", както е използван тук, ако не е посочено друго, означава флуоро, хлоро, бромо или йодо. Предпочитани хало групи са флуоро, хлоро и бромо.

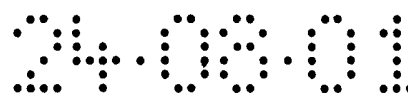
Терминът "алкил", както е използван тук, ако не е посочено друго, включва наситени едновалентни въглеродородни радикали, притежаващи прави, разклонени или циклични групи (в това число кондензирани и мостови бициклични и спироциклични групи) или комбинация от горните групи. За да притежава една алкилова група циклични групи, групата трябва да съдържа най-малко три въглеродни атома.

Терминът "алкенил", както е използван тук, ако не е посочено друго, включва алкилови групи, притежаващи най-малко една въглерод-въглеродна двойна връзка, като алкил е според дефинираното по-горе, и включва E и Z изомери на споменатата алкенилова група.

Терминът "алкинил", както е използван тук, ако не е посочено друго, включва алкилови групи, притежаващи най-малко въглерод-въглеродна тройна връзка, като алкил е според дефинираното по-горе.

Терминът "алкокси", както е използван тук, ако не е посочено друго, включва O-алкилови групи, като алкил е според дефинираното по-горе.

Терминът "арил", както е използван тук, ако не е посочено

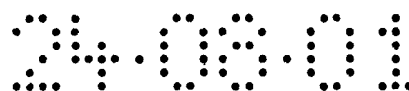


друго, включва органичен радикал, получен от ароматен въглеродород чрез отстраняване на един водород, например фенил или нафтил.

Терминът "4-10-членен хетероцикъл", както е използван тук, ако не е посочено друго, включва ароматни и неароматни хетероциклени групи, съдържащи един до четири хетероатома, всеки избран от O, S и N, като всяка хетероциклена група има от 4 до 10 атома в пръстенната си система, и при условие, че пръстенът на споменатата група не съдържа два съседни O или S атома. Неароматните хетероциклени групи включват групи, притежаващи само 4 атома в пръстенната си система, но ароматните хетероциклени групи трябва да съдържат най-малко 5 атома в пръстенната си система. Хетероциклените групи включват бензо-кондензирани пръстенни системи. Пример за 4-членна хетероциклена група е азетидинил (получен от азетидин). Пример за 5-членна хетероциклена група е тиазолил, а пример за 10-членна хетероциклена група е хинолинил. Примери за неароматни хетероциклени групи са пиролидинил, тетраhydroфуранил, дихидрофуранил, тетраhydroтиенил, тетраhydroпиранил, дихидропиранил, тетраhydroтиопиранил, пиперидино, морфолино, тиоморфолино, тиоксанил, пиперазинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, хомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетраhydroпиридинил, 2-пиролинил, 3-пиролинил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дихидропиранил, дихидротииенил, дихидрофуранил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3.1.0]хексанил, 3-азабицикло[4.1.0]хептанил, азабицикло[2.2.2]хексанил, 3Н-индолил и хинолизинил. Примери за ароматни хетероциклени групи са пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил,

оксазолил, изотиазолил, пиролил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, цинолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтхиридинил и фуropyридинил. Горните групи, когато са получени от изброените по-горе групи, могат да бъдат прикачени към С или N, където е възможно, например група, получена от пирол може да бъде пирол-1-ил (прикачена към N) или пирол-3-ил (прикачена към С). Освен това група, получена от имидазол, може да бъде имидазол-1-ил (прикачена към N) или имидазол-3-ил (прикачена към С). Пример за хетероциклена група, в която 2 пръстенни въглеродни атома са заместени с оксо ($=O$) групи, е 1,1-диоксо-тиоморфолинил.

Терминът "фармацевтично приемлива сол(и)", както е използван тук, ако не е посочено друго, включва соли на киселинни или базични групи, които могат да участват в съединенията с формула 1. Съединенията с формула 1, които по природа са базични, могат да образуват голямо разнообразие от соли с редица органични и неорганични киселини. Киселините, които могат да бъдат използвани за получаване на фармацевтично приемливи киселинно присъединителни соли на такива базични съединения с формула 1 са тези, образуващи нетоксични киселинно присъединителни соли, т.е. соли, съдържащи фармакологично приемливи аниони като ацетатни, бензенсулфонатни, бензоатни, бикарбонатни, бисулфатни, битартратни, боратни, бромидни, калциевоедетатни, камсилатни, карбонатни, хлоридни, клавуланатни, цитратни, дихидрохлоридни, едетатни, едисилатни, естолатни, езилатни, етилсукцинатни, фумаратни, глюцептатни, глюконатни, глутаматни, гликолиларсанилатни, хексилрезорцинатни, хидрабаминни, хидробромидни, хидрохлоридни, йодидни, изотионатни, лактатни, лактобионатни,



лауратни, малатни, малеатни, манделатни, мезилатни, метилсулфатни, мукатни, напсилатни, нитратни, олеатни, оксалатни, памоатни (ембонатни), палмитатни, пантотенатни, фосфатни/дифосфатни, полигалактуронатни, салицилатни, стеаратни, субацетатни, сукцинатни, танатни, тартаратни, теоклатни, тозилатни, триетиододни и валератни соли. Тъй като едно отделно съединение от настоящето изобретение може да съдържа повече от една киселинна или базична група, съединенията от настоящето изобретение могат да включват в единичното съединение единични, двойни или тройни соли.

Съединенията от настоящето изобретение, които са кисели по природа, могат да образуват базични соли с редица фармацевтично приемливи катийони. Примерите за такива соли включват солите на алкални и алкалоземни метали и по-специално калциевите, магнезиевите, натриевите и калиевите соли на съединенията от настоящето изобретение.

В съединенията с формула 1, където са използвани означения като $(CR_1R_2)_q$ или $(CR_1R_2)_t$, R_1 и R_2 могат да се изменят при всяка итерация на q или t в горната формула 1. Когато например q или t е 2, означенията $(CR_1R_2)_q$ или $(CR_1R_2)_t$ могат да бъдат равни на $-CH_2CH_2-$ или $-CH(CH_3)C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$ или всякакъв брой от подобни групи, попадащ в обхвата на дефинициите за R_1 и R_2 . Освен това, както е отбелязано по-горе, всякакви заместители, включващи CH_3 (метилова), CH_2 (метиленова) или CH (метинова) група, която не е прикачена към халогено, SO или SO_2 група или към N , O или S атом, носи евентуално при споменатата група заместител, избран от хидрокси, C_1 - C_4 алкокси и $-NR_1R_2$.

В горните съединения с формула 1, където R_4 е $-(CR_1R_2)_t-$

$CR_1R_{11}R_{12}$, групата R_{12} е свързана за предпочитане посредством въглероден атом, в случай че е моноциклен пръстен, а в случай че е бициклен пръстен, може да бъде свързана или посредством въглероден или посредством азотен атом.

Някои съединения с формула 1 могат да притежават асиметрични центрове и следователно се явяват в различни енантиомерни форми. Всичките оптични изомери и стереоизомери на съединенията с формула 1 и смеси от тях се разглеждат като включващи се в обхвата на изобретението. По отношение на съединенията с формула 1 изобретението включва използването на рацемат, една или повече енантиомерни форми, една или повече диастереомерни форми или смеси от тях. Съединенията с формула 1 могат да бъдат и под формата на тавтомери. Изобретението се отнася до използването на всички тавтомери и смеси от тях.

Въпросното изобретение също така включва изотопно белязани съединения, които са идентични на цитираните при Формула 1, но на практика един или повече атоми са заместени с атом, притежаващ атомна маса или масов номер, различен от атомната маса или атомния номер, срещащ се обикновено в природата. Примери за изотопи, които могат да се съдържат в съединения от изобретението, включват изотопи на водорода, въглерода, азота, кислорода, фосфора, флуора и хлора, като ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl съответно. Съединения от настоящето изобретение, техни пролекарства и фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения или на споменатите пролекарства, които съдържат споменатите по-горе изотопи и/или други изотопи на други атоми, са също в обхвата на това изобретение. Някои изотопно белязани съединения от настоящето изобретение, например тези, при които са включени радиоактивни

изотопи като ^3H и ^{14}C , са полезни при анализа на разпределението на лекарството и/или субстрата в тъканта. Особено предпочитани заради лесното им получаване и отчитане са съдържащите тритий, например ^3H и въглерод-14, например ^{14}C изотопи. Освен това заместването с по-тежки изотопи като деутерий, например ^2H , може да даде някои терапевтични предимства в резултат на по-голямата метаболитна стабилност, например увеличаване на полуживота *in vivo* или намаляване на изискванията по отношение на дозировката и следователно могат да бъдат предпочитани при някои обстоятелства. Изотопно белязани съединения с Формула 1 от това изобретение и техни пролекарства могат най-общо да бъдат получени чрез извършване на процедурите, разкрити в дадените подолу схеми и/или примери чрез заместване на изотопно небелязан реагент с лесно достъпен изотопно белязан реагент.

Схема 1

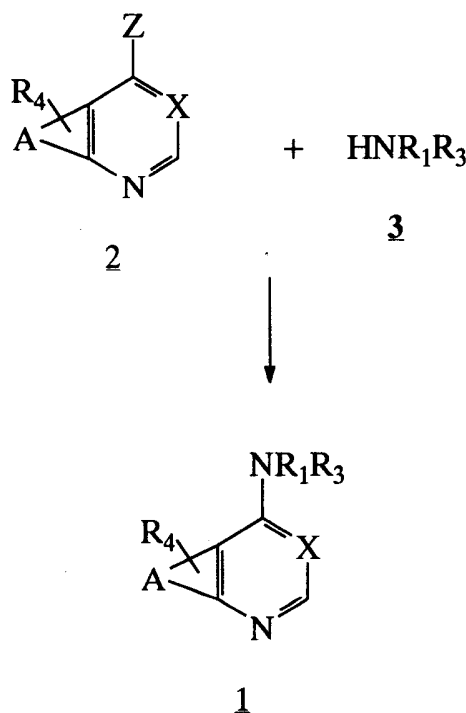
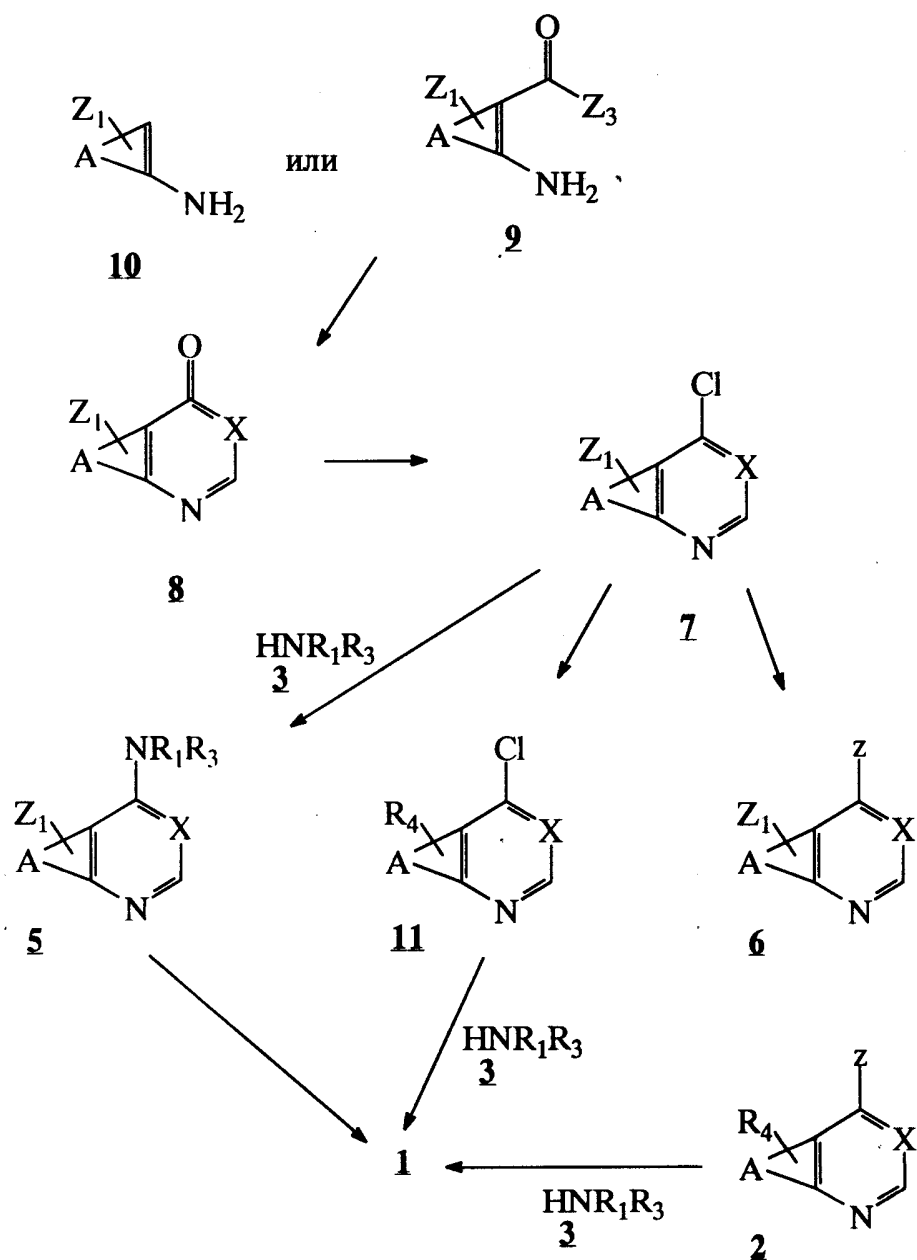


Схема 2



Подробно описание на изобретението

Общите методи за синтез, които могат да бъдат цитирани за получаването на съединенията от настоящето изобретение, са дадени в американски патент 5,747,498 (издаден на 5 май 1998), американска патентна заявка сериен номер 08/953078 (подадена на

17 октомври 1997), WO 98/02434 (публикуван на 22 януари 1998), WO 98/02438 (публикуван на 22 януари 1998), WO 96/40142 (публикуван на 19 декември 1996), WO 96/09294 (публикуван на 6 март 1996), WO 97/03069 (публикуван на 30 януари 1997), WO 95/19774 (публикуван на 27 юли 1995) и WO 97/13771 (публикуван на 17 април 1997). Горните патенти и патентни заявки са включени изцяло за позоваване. Някои изходни вещества могат да бъдат получени съгласно методи, известни на специалиста в тази област и могат да бъдат направени известни модификации съгласно също така известни методи. Стандартният метод за получаване на 6-йодохиназолинон е даден в Stevenson, T. M., Kazmierczak, F., Leonard, N. J., J. Org. Chem. 1986, 51, 5, p. 616. Катализирани от паладий присъединявания на борната киселина са описани в Miyaura, N., Yanagi, T., Suzuki, A. Syn. Comm. 1981, 11, 7, p. 513. Катализирани от паладий присъединявания по Heck са описани в Heck et. al., Organic Reactions, 1982, 27, 345 или Cabri et. al., Acc. Chem. Res. 1995, 28, 2. Катализирани от паладий присъединявания на алкини с крайна тройна връзка към арилхалогениди могат да се видят Gastro et. al., J. Org. Chem. 1963, 28, 3136 или Sonogashira et. al., Synthesis, 1977, 777. За получаване на алкил- и циклоалкилцинкови реактиви специалистът може да се обърне към Rieke, R. D., Hanson, M. V., Brown, J. D., Niu, Q. J., J. Org. Chem., 1996, 61, 8, p. 2726. Получаването на азетидинил-цинк може да бъде осъществено с помощта на методите, които могат да се намерят в Billotte, S. Synlett, 1998, 379. Синтезът на алкини с крайна тройна връзка може да бъде изпълнен като се използват подходящо заместени/защитени алдехиди, както е описано в Colvin, E. W. J. et. al., Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1977, 869; Gilbert, J. C. et. al., J. Org. Chem., 47, 10. 1982; Hauske, J. R. et. al., Tet. Lett., 33, 26, 1992, 3715; Ohira, S. et. al., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 9, 1992, 721; Trost, B. M., J. Amer. Chem. Soc., 119, 4, 1997, 698; или Marshall, J. A. et. al., J. Org. Chem., 62,

13,1997, 4313.

Алтернативно алкини с крайна тройна връзка могат да бъдат получени по двустепенен метод. Първо се прибавя литиевия анион на (триметилсилил)ацетилен към подходящо заместен/защитен кетон алдехид, както в: Nakatani, K. et. al. *Tetrahedron*, 49, 9, 1993, 1901. Впоследствие може да бъде използвано допълнително освобождаване от защита за изолиране на междинния краен алкин както в Malacria, M.; *Tetrahedron*, 33, 1977, 2813; или White, J. D. et. al., *Tet. Lett.*, 31, 1, 1990, 59. Получаването на ариламины като феноксанилини, бензилоксанилини, фенилсулфонилиндоли, бензилиндоли или бензилиндазоли може да бъде извършено посредством редукция на съответните нитро-междинни съединения. Редукцията на ароматните нитрогрупи може да бъде проведена по методите, описани от Brown, R. K., Nelson, в *N. A. J. Org. Chem.* 1954, p. 5149; Yuste, R., Saldana, M, Walls, F., *Tet. Lett.* 1982, 23, 2, p. 147; или в WO 96/09294, цитиран по-горе. Нитрозаместени N1-фенилсулфонилиндоли/индазоли могат да бъдат получени по методите, които могат да бъдат намерени в Sundberg, R. J., Bloom, J. D., *J. Org. Chem.* 1980, 45, 17, p. 3382; Ottoni, O. et al. *Tetrahedron*, 1998, 54, 13915; или Boger, Dale L. et. al.; *J. Org. Chem.* 55, 4, 1990, 1379. Заместени нитро N1-бензилиндоли/индазоли могат да бъдат получени по методите, които могат да бъдат намерени в Makosza, M.; Owczarczyk, Z.; *J. Org. Chem.*, 54, 21, 1989, 5094; Adebayo, Adelaide T. O. M. et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1989, 1415; или WO 98/02434, цитирани по-горе. Бензилоксинитробензенови междинни съединения могат да бъдат получени по методите, дадени в WO 98/02434, цитиран по-горе. Алтернативно, арилметокси- или арилоксинитробензенови производни могат да бъдат получени от халонитробензенови прекурсори посредством нуклеофилно заместване на халида с подходящ алкохол, както е описано в Dinsmore, C.J. et. al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7, 10, 1997, 1345; Loupy,

A. et. al., Synth. Commun., 20, 18, 1990, 2855; или Brunelle, D. J., Tet. Lett., 25, 32, 1984, 3383.

Исходните вещества, чийто синтез не е описан отделно по-горе, са или търговски продукти или могат да бъдат получени с използване на известни в практиката методи.

Във всяка от реакциите, дискутирани или показани на горните схеми, ако не е посочено друго, налягането не е критично. Налягания от 0.5 атмосфери до около 5 атмосфери са обикновено приемливи, като за удобство се предпочита налягането на околната среда, т.е. около 1 атмосфера.

Когато съединението с формула HNR_1R_3 е евентуално заместена индолова или индолинова група, такива съединения могат да бъдат получени съгласно един или повече методи, известни на специалиста в тази област. Такива методи са описани в PCT международна патентна заявка номер WO 95/23141 и в W.C. Sumpter and F.M. Miller, "Heterocyclic Compounds with indole and Carbazole Systems," в том 8 на "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Interscience Publishers Inc., New York (1954). Евентуалните заместители могат да бъдат включени както е по-удобно - преди или след етапа на присъединяване, показан на Схема 1. Преди етапа на присъединяване първичните или вторични аминогрупи (различни от споменатия амин с формула HNR_1R_3) за предпочитане са защитени с използване на азот-защитни групи, известни на специалиста в тази област. Такива защитни групи и тяхното използване са описани в T.W. Greene и P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," Second Edition, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Във връзка с горната Схема 1 съединението с формула 1 може да бъде получено чрез присъединяване на съединението с формула

2, където X, A и R₄ са според дефинираното по-горе и Z е отцепваща се група, такава като заместено феноксипроизводно (такива заместители могат да включват хало, циано, нитро и/или C₁-C₆ алкилови групи) или хлоро, с амин с формула 3, където R₁ и R₃ са според дефинираното по-горе, в безводен разтворител, като разтворителят е избран по-специално от DMF (N,N-диметилформамид), DME (етиленгликол диметилетер), DCE (дихлороетан), трет-бутанол и фенол или смес от горните разтворители, при температура в интервала от около 50 - 150°C за време от 1 до 48 часа. Съединението с формула 3 може да бъде получено по методите, известни на специалиста в тази област, като редукция на нитрили, редукция на имини или енамини, редукция на оксими, първични или вторични амиди, редукция на нитрогрупа или редукционно аминиране или на R₁NH₂ и R₃CH(O) или на R₃NH₂ и R₁CH(O). Съединението с формула 2 може да бъде получено посредством третиране на съединение с формула 4, показано на Схема 2, където Z₁ е активираща група, например бромно, йодо, -N₂ или -OTF (който е -OSO₂CF₃) или прекурсорите на активираща група като NO₂, NH₂ или OH, с присъединяващ реагент, като алкин с крайна тройна връзка, алкен с крайна двойна връзка, винилхалогенид, винилстанан, винилборан, алкилборан или алкил- или алкенилцинков реактив.

Алтернативно съединенията с формула 1 могат да бъдат получени съгласно синтезите, дадени на Схема 2. На Схема 2 съединение с формула 8, в която X е NH, може да бъде получено от съединение с формула 9, където A и Z₁ са според дефинираното по-горе и Z₃ е NH₂, C₁-C₆ алкокси или OH, съгласно един или повече от методите, описани в WO 95/19774, цитиран по-горе, а съединение с

формула 8, в която X е CN може да бъде получено от съединение с формула 10, където A и Z₁ са според дефинираното по-горе, съгласно метода, описан в WO 95/19774, цитиран по-горе. Съединението с формула 8 може да бъде превърнато в съединение с формула 7 посредством третиране на изходното съединение с хлориращ реагент, например POCl₃ или ClC(O)C(O)Cl/DMF в халогениран разтворител при температура в интервала от около 60°C до 150°C за време от около 2 до 24 часа. Съединението с формула 7 може да бъде превърнато в съединение с формула 6, където Z е заместено феноксипроизводно посредством третиране на изходното съединение с подходящ метален феноксид, например натриев фенолат, в разтворител, например DMF или фенол, при температура в интервала от около 0°C до 100°C за време от около 2 до 24 часа. Съединението с формула 6 може да бъде приведено във взаимодействие с куплиращ реагент като алкин с крайна тройна връзка, алкен с крайна двойна връзка, винилхалогенид, винилстанан, винилборан, алкилборан или алкил- или алкенилцинков реактив, до получаване на съединение с формула 2. Съединението с формула 2 след това може да бъде трансформирано в съединение с формула 1 чрез присъединяване с амин с формула 3. Алтернативно, съединението с формула 1 може да бъде получено чрез взаимодействие на алкин с крайна тройна връзка, алкен с крайна двойна връзка, винилхалогенид, винилстанан, винилборан, алкилборан или алкил- или алкенилцинков реактив със съединение с формула 7 до получаване на междинно съединение с формула 11. Междинното съединение 11 може впоследствие да бъде присъединено с амин с формула 3 до получаване на съединението с формула 1. Друг алтернативен метод за синтез на производни с формула 1 включва присъединяване на хлорохиназолин 7 с амин 3, последвано от следващо присъединяване на междинното съединение



5 с алкин с крайна тройна връзка, алкен с крайна двойна връзка, винилхалогенид, винилстанан, винилборан, алкилборан или алкил- или алкенилцинков реактив.

Съединенията от настоящето изобретение могат да притежават асиметрични въглеродни атоми. Диастереомерните смеси могат да бъдат разделени на отделните диастереомери въз основа на техните физикохимични различия по методите, известни на специалиста в тази област, например посредством хроматография или фракционна прекристализация. Енантиомерите могат да бъдат разделени чрез превръщане на енантиомерните смеси в диастереомерна смес посредством взаимодействие с подходящо оптически активно съединение (например алкохол), разделяне на диастереомерите и превръщане (например хидролизиране) на отделните диастереомери в съответните чисти енантиомери. Всички такива изомери, в това число диастереомерни смеси и чисти енантиомери се считат като част от изобретението.

Съединенията с формула 1, които по природа са базични, могат да образуват голямо разнообразие от различни соли с редица неорганични и органични киселини. Въпреки че такива соли за прилагането им на животни трябва да бъдат фармацевтично приемливи, в практиката често е желателно първо съединението с формула 1 да се изолира от реакционната смес под формата на фармацевтично неприемлива сол и тогава последната просто да се превърне обратно в свободното базично съединение чрез третиране с алкален реагент и впоследствие свободната база да се превърне във фармацевтично приемлива киселинно присъединителна сол. Киселинно присъединителните соли на базичните съединения от изобретението се получават лесно чрез третиране на базичното съединение с практически еквивалентно количество от избраната минерална или органична киселина в среда на воден разтворител

или в подходящ органичен разтворител като метанол или етанол. При внимателно изпаряване на разтворителя лесно се получава желаната твърда сол. Желаната киселинна сол може също така да бъде утаена от разтвора на свободната база в органичен разтворител чрез прибавяне към разтвора на подходящата минерална или органична киселина.

Тези съединения с формула 1, които са кисели по природа, могат да образуват базични соли с редица фармакологично приемливи катиони. Примери за такива соли включват солите на алкални и алкалоземни метали и по-специално натриевите и калиевите соли. Всичките тези соли се получават по конвенционалните методи. Химичните бази, които се използват като реагенти за получаване на фармацевтично приемливите базични соли от изобретението са тези, които с киселите съединения с формула 1 образуват нетоксични базични соли. Такива нетоксични базични соли включват получените с фармакологично приемливи катиони като натриев, калиев, калциев, магнезиев и др. Тези соли могат да бъдат получени лесно чрез третиране на съответните кисели съединения с воден разтвор, съдържащ желаните фармакологично приемливи катиони и след това изпаряване на получения разтвор до сухо, за предпочитане при понижено налягане. Алтернативно те могат да бъдат получени също чрез смесване на нисши алканолови разтвори на киселинните съединения и желаните алкалометални алкоксиди и впоследствие изпаряване на получения разтвор до сухо по същия начин както по-горе. Във всеки случай за предпочитане е да се използват стехиометрични количества от реагентите, за да се осигури пълното протичане на реакцията и получаване на максимален добив от желания краен продукт.

Съединенията от настоящето изобретение са силни инхибитори на фамилията *erbB* от онкогенни и протоонкогенни протеинови тирозин кинази като рецептор на епидермалния растежен фактор (EGFR), *erbB2*, *HER3* или *HER4* и с това те всичките са приложими за терапевтична употреба като антипролиферативни средства (например противоракови) при бозайници, по-специално при хора. Съединенията от настоящето изобретение са също така инхибитори на ангиогенезиса и/или васкулогенезиса. По-специално съединенията от настоящето изобретение са полезни за профилактика и лечение на редица хиперполиферативни разстройства при хора като злокачествени и доброкачествени тумори на черния дроб, бъбреците, пикочния мехур, гърдата, стомаха, яйчника, колоректума, простатата, панкреаса, белия дроб и вулвата, тироидни, хепатикови карциноми, саркоми, глиобластоми, хиперпластични състояния на главата и шията и други хиперпластични състояния като доброкачествена хиперплазия на кожата (например псориазис) и доброкачествена хиперплазия на простатата (BPH). Освен това се очаква съединенията от настоящето изобретение да притежават активност към редица левкемии и лимфоидни злокачествени заболявания.

Съединенията от настоящето изобретение могат също така да бъдат полезни при лечението на други разстройства, при които се намесва аберантна експресия, лиганд/рецепторни взаимодействия или активация или сигнални действия, свързани с различни протеинови тирозин кинази. Такива разстройства могат да включват тези от нервно, глиално, астроцитално, хипоталамусово и от друго glandуларно, макрофагиално, епителиално, стромално и бластоцелно естество, при които се включват аберантна функция, експресия, активация или сигнализиране на *erbB* тирозин кинази. В допълнение съединенията от настоящето изобретение могат да

бъдат от терапевтична полза при възпалителни, ангиогенни и имунологични разстройства, включващи както идентифицирани, така и неидентифицирани тирозин кинази, които се инхибират от съединенията от настоящето изобретение.

In vitro активността на съединенията с формула 1 може да бъде определена по следния метод.

Анализът на c-erbB2 киназа е подобен на описания преди това от Schrang et. al., Anal. Biochem. 211, 1993, 233-239. Nunc MaxiSorp 96-ямкови плочи са покрити чрез инкубиране в продължение на една нощ при 37°C със 100 mL на ямка от 0.25 mg/mL Poly (Glu, Tyr) 4:1 (PGT) (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) в PBS (буфериран с фосфат физиологичен разтвор). Излишъкът от PGT се отстранява чрез аспириране и плочата се измива трикратно с буфер за измиване (0.1% Tween 20 в PBS). Киназната реакция се извършва в 50 mL от 50 mM HEPES (pH 7.5), съдържащ 125 mM натриев хлорид, 10 mM магнезиев хлорид, 0.1 mM натриев ортованадат, 1 mM АТР, 0.48 mg/mL (24 ng/well) c-erbB2 вътреклетъчен домен. Вътреклетъчният домен на erbB2 тирозин киназата (аминокиселини 674-1255) се експресира като слят GST протеин в Baculovirus и се пречиства посредством свързване към и елуиране от покрити с глутатион зърна. Прибавя се съединението в DMSO (диметилсулфоксид) до получаване на крайна концентрация в DMSO 2.5%. Фосфорилирането започва при прибавяне на АТР (аденозинтрифосфат) и продължава 6 минути при стайна температура и постоянно разбъркване. Киназната реакция се прекъсва при аспириране на реакционната смес и следващо промиване с буфер за измиване (виж по-горе). Фосфорилираният PGT се измерва при 25 минути инкубиране с 50 mL на ямка конюгирано с HRP PY54 (Oncogene Science Inc. Uniondale, NY) антифосфотирозиново антитяло, разредено до 0.2 mg/mL в блокиращ

буфер (3% BSA и 0.05% Tween 20 в PBS). Антитялото се отстранява чрез аспириране и плочата се промива четирикратно с буфер за измиване. Колориметричният сигнал се получава при прибавяне на ТМВ (3,3',5,5'-тетраметилбензидин) пероксидазен субстрат за микроямките (Kirkegaard and Perry, Gaithersburg, MD), 50 mL на ямка и се прекъсва чрез прибавяне на 0.09 M сярна киселина - 50 mL на ямка. Фосфотирозинът се определя чрез измерване на абсорбцията при 450 nm. За контролата сигналът обикновено е 0.6-1.2 абсорбционни единици, основно без среда (фон) в ямките с без PGT субстрат и е пропорционален на времето на инкубиране в продължение на 10 минути. Инхибиторите се установяват по намалението на сигнала по отношение на клетките без инхибитор и се определят IC_{50} стойностите, съответстващи на концентрацията на съединението, необходима за 50% инхибиране.

Активността на съединенията с формула 1 *in vivo* може да бъде определена по степента на инхибиране на развитието на тумор от изпитваното съединение по отношение на контрола. Ефектът на инхибиране на туморния растеж с различните съединения е определен съгласно метода на Corbett T. H., et al. "Tumor Induction Relationships in Development of Transplantable Paks of the Colon in Mice for Chemotherapy Assays, with a Note on Carcinogen Structure", *Cancer Res.*, 35, 2434-2439 (1975) и Corbett, T. H., et al., "A Mouse Colon-tumor Model for Experimental Therapy", *Cancer Chemother. Rep. (Part 2)*". 5, 169-186 (1975) с известни модификации. Туморите са предизвикани в левия хълбок чрез подкожно инжектиране на $1 - 5 \times 10^6$ log култивирани туморни клетки (миши FRE-ErbB2 клетки или човешки SKOV3 оварилни карциномни клетки), суспендирани в 0.1 ml RPMI 1640. След изтичането на достатъчно време, за да станат туморите опипваеми (размер $100-150 \text{ mm}^3$ / 5-6 mm в диаметър) опитните животни (атимни женски мишки) са третирани с

активното съединение (приготвено с концентрация 10 до 15 mg/mL в 5 Geluzire) чрез интраперитонеално или перорално прилагане един или два пъти дневно в продължение на 7 до 10 последователни дни. За да се определи антитуморния ефект туморът е измерван в милиметри с калибри на Vernier по два диаметъра и размерът на тумора (mm³) е изчислен по формулата: Размер на тумора (mm³) = (дължина x [широчина]²)/2, съгласно методите на Geran, R.I., et al. "Protocols for Screening Chemical Agents и Natural Products Against Animal Tumors and Other Biological Systems", Third Edition, Cancer Chemother. Rep., 3, 1-104 (1972). Резултатите са изразени като процентно инхибиране съгласно формулата:

$$\text{Инхибиране (\%)} = (\text{TuW}_{\text{контрола}} - \text{TuW}_{\text{тествано}}) / \text{TuW}_{\text{контрола}} \times 100\%.$$

Имплантирането на тумор в хълбока дава възпроизводим ефект доза/отговор за различни химиотерапевтични средства и методът на измерване (диаметър на тумора) е реален метод за оценка на скоростта на развитие на тумора.

Прилагането на съединенията от настоящето изобретение (наричани оттук нататък "активно(и) съединение(я)") може да стане по всеки един от методите за доставяне на съединенията на мястото на действие. Тези методи включват орален начин на прилагане, интрадуоденален начин, парентерално инжектиране (в това число интравенозно, подкожно, мускулно, вътресъдово или инфузионно), локално и ректално прилагане.

Количеството на прилаганото активно съединение ще зависи от лекувания обект, остротата на разстройството или състоянието, честотата на прилагане и преценката на лекуващия лекар. Ефективната доза обаче е в интервала от около 0.001 до около 100 mg на kg телесна маса на ден, за предпочитане около 1 до около 35

mg/kg дневно, като единична или многократна доза. За 70-килограмов човек тя възлиза на около 0.05 до около 7 g дневно, за предпочитане около 0.2 до около 2.5 g дневно. В някои случаи могат да бъдат напълно достатъчни дозировки под долната спомената граница, докато в други случаи могат да се използват далеч по-големи дози без да бъде причинен страничен ефект, при условие, че по-големите дози първоначално са разделени на няколко малки дози за прилагане през целия ден.

Активното съединение може да бъде приложено под формата на индивидуална терапия или да включва едно или повече антитуморни вещества, например такива избрани от митотични инхибитори, например винбластин; алкилиращи средства, например цис-платин, карбоплатин и циклофосфамид; антиметаболити, например 5-флуороурацил, цитозинарабинозид и хидроксуреа или например един от предпочитаните антиметаболити, разкрити в Европейска патентна заявка No. 239362 като N-(5-[N-(3,4-дихидро-2-метил-4-оксохиназолин-6-илметил)-N-метиламино]-2-теноил)-L-глутамова киселина; инхибитори на растежния фактор; инхибитори на клетъчния цикъл; интеркалиращи антибиотици, например адриамицин и блеомицин; ензими, например интерферон; и антихормони, например антиестрогени като NolvadexTM (тамоксифен) или например антиандрогени като CasodexTM (4'-циано-3-(4-флуорофенилсулфонил)-2-хидрокси-2-метил-3'-(трифлуорометил)пропионанилид). Такова комбинирано лечение може да се осъществи по пътя на едновременно, последователно или разделено прилагане на дози на отделните компоненти на лечение.

Фармацевтичният състав може например да бъде във форма, подходяща за орално прилагане - под формата на таблетки, капсули, хапчета, прах, състави за забавено освобождаване, разтвор, суспензия, за парентерално инжектиране - под формата на стерил

разтвор, суспензия или емулсия, за локално прилагане - под формата на мехлем или крем или за ректално прилагане - под формата на свещички. Фармацевтичният състав може да бъде в единични дозирани форми, подходящи за индивидуално прилагане на точни дозировки. Фармацевтичният състав включва конвенционален фармацевтичен носител или ексципиент и съединение съгласно изобретението като активна съставка. Освен това той може да включва други медицински или фармацевтични средства, носители, добавки и др.

Примерните форми за парентерално прилагане включват разтвори или суспензии на активните съединения в стерилни водни разтвори, например воден разтвор на пропиленгликол или декстроза. Такива дозирани форми при желание могат да бъдат подходящо буферирани.

Подходящите фармацевтични носители включват инертни разредители или пълнители, вода и различни органични разтворители. Фармацевтичните състави могат при желание да включват допълнителни компоненти като коригиращи вкуса средства, свързващи вещества, ексципиенти и др. Така таблетките за орално прилагане съдържат редица различни ексципиенти, като например лимонената киселина може да бъде използвана заедно с различни дезинтегратори като нишесте, алгинова киселина и някои силикатни комплекси и със свързващи вещества като захароза, желатин и акация. Освен това за нуждите на таблетирането често могат да бъдат полезни лубриканти като магнезиев стеарат, натриев лаурилсулфат и талк. Твърдите състави от подобен тип могат да бъдат използвани също в меки и твърди желатинови капсули. Следователно предпочитаните вещества включват лактоза или млечна захар и високомолекулни полиетилен гликоли. Когато за орално прилагане се предпочитат водни суспензии или елексири,

активното съединение в тях може да бъде комбинирано с различни подсладящи или коригиращи вкуса средства, оцветители или бои и, ако е необходимо, емулгиращи или суспендиращи средства, заедно с разредители като вода, етанол, пропиленгликол, глицерин или комбинация от тях.

Методите за получаване на различни фармацевтични състави с определено количество от активното съединение са известни или очевидни за специалиста в тази област. Виж например Remington's *Pharmaceutical Sciences*. Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975).

Примерите и подготовките, дадени по-долу допълнително илюстрират съединенията от настоящето изобретение и методите за получаване на такива съединения. Очевидно е, че обхватът на настоящето изобретение по никакъв начин не се ограничава от следващите примери и подготовки. В следващите примери молекулите с единичен хирален център, ако не е отбелязано друго, са под формата на рацемични смеси. Молекулите с два или повече хирални центрове, ако не е отбелязано друго, са под формата на рацемични смеси от диастереомери. Единични енантиомери/диастереомери могат да бъдат получени по методите известни на специалиста в тази област.

Когато в подготовките и примерите по-долу е спомената високоефективна течна хроматография (HPLC), общите използвани условия, ако не е посочено друго, са следните. Колоната е ZORBAX™ RXC18 (производство на Hewlett Packard) с дължина 150 mm и вътрешен диаметър 4.6 mm. Пробите са изследвани на система Hewlett Packard-1100. Използван е методът на градиентно елуиране с разтворители като се започне от 100% амониев ацетат/буфер оцетна киселина (0.2 M) до 100% ацетонитрил в продължение на 10 минути. След това системата преминава в

измивен цикъл с 100% ацетонитрил в продължение на 1.5 минути и впоследствие 100% буферен разтвор в продължение на 3 минути. През това време дебитът е постоянен 3 ml на минута.

В следващите примери и подготовки "Et" означава етил, "Ac" означава ацетил, "Me" означава метил и "Bu" означава бутил.

Получаване на 3-метил-4-феноксинитробензен

Натриев хидрид (95% сух прах) (83.62 g, 3.31 mol, 1.3 екв.) се зарежда под азот в чиста и суха 12-литрова четиригърла колба, снабдена с хладник, делителна фуния, механична бъркалка и два входящо-изходящи барботьора (Внимание: натриевият хидрид е пирофорен, поради което трябва да се избягва контакт с вода или влага). Реакционната колба се охлажда до 0°C (ледена баня), след което внимателно се прибавя DMF (1280 mL), като за целта се използва делителна фуния. Реакционната смес се разбърква в продължение на 30 минути при 0°C и тогава за 2 часа през делителна фуния се прибавя разтвор на фенол (263.5 g, 2.8 mol, 1.1 екв.) в безводен DMF (1280 mL) (Внимание: екзотермично бурно отделяне на водород). След като завърши прибавянето, реакционната смес се разбърква в продължение на 40 минути при 0°C (реакционната смес се превръща в бяла каша) и тогава на капки за 1 час се прибавя разтвор на 3-метил-4-флуоронитробензен (390.0 g, 2.51 mol, 1.0 екв.) в безводен DMF (диметилформамид) (1280 mL). Реакционната смес се затопля бавно до стайна температура и се разбърква при тази температура в продължение на 15-22 часа (тъмнокафяв вискозен разтвор), докато цялото количество изходно вещество се превърне във феноксинитротолуена (TLC, 2% етилацетат в хексани). Реакционната смес се охлажда отново до 0°C (ледена баня) и тогава се гаси внимателно със студена вода (5000 mL) в продължение на 2 часа (Внимание: екзотермично отделяне на водород; първите 100 ml вода се прибавят за 90 минути).

Реакционната смес се разбърква в продължение на 1 час, след което се прехвърля в два 50-литрови бидона, всеки съдържащ 40 L вода. Съдържанието се разбърква и се оставя 24 часа при стайна температура до получаване на феноксинитротолуена под формата на жълто твърдо вещество. Жълтото твърдо вещество се изолира чрез филтруване, измива се с излишък от вода и се изсушава на въздуха, като дава 3-метил-4-феноксинитробензен (552 g, 96% добив). Суровият 3-метил-4-феноксинитробензен се оказва чист според ^1H и ^{13}C NMR спектри и се използва в този си вид в следващата реакция; температура на топене 51-52°C; Инфрачервена спектроскопия с Фурие трансформация (FT-IR) (cm^{-1}): 1582, 1509, 1480, 1339, 1242, 1204, 1091 и 796; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.41 (s, 3H), 6.78 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.19-7.29 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.99 (dd, 1H, $J = 9.15$ Hz, 2.7 Hz); ^{13}C NMR (75.45 MHz, CDCl_3) 16.22, 115.93, 119.11, 123.17, 124.9, 126.79, 129.53, 130.28, 142.66, 155.44 и 161.4.

Получаване на 3-метил-4-феноксианилин хидрохлорид

Към разбъркван разтвор на 3-метил-4-феноксинитробензен (2) (548 g, 2.39 mol, 1.0 екв.) в метанол (5 L) се прибавя 10% Pd/C (100 g, 50% влага, 46.98 mmol, 0.02 екв.). След това реакционната смес се разбърква във водородна атмосфера (60-80 psi) в продължение на 15-16 часа при стайна температура в 9-литров хидрогенатор на Рагг. Ходът на реакцията се проследява посредством TLC (50% етилацетат в хексани, $\text{sm Rf} = 0.69$, $\text{pr Rf} = 0.47$, UV видима). Впоследствие реакционната смес се филнува през целит и твърдата фаза се измива с излишък от метанол. Филтратът се концентрира при понижено налягане, давайки 3-метил-4-феноксианилин под формата на бледокафява вискозна течност (451.0 g, 95%). 3-Метил-4-феноксианилинът се оказва чист според ^1H и ^{13}C NMR спектри и

се използва в този си вид в следващата реакция.

Към охладен (0°C) и разбъркван разтвор на 3-метил-4-феноксианилин (451.0 g, 2.26 mol, 1.0 екв.) в безводен етер (12 L) в продължение на 40-90 минути се пропуска сух газообразен HCl , докато цялото изходно вещество се превърне в анилин-хидрохлоридната сол. Белезникавото твърдо вещество се изолира чрез филтруване, измива се с етер и се изсушава в вакуум-сушилня в продължение на 6 часа при 60°C , при което се получава 3-метил-4-феноксианилин хидрохлорид (511.8 g, 96%); температура на топене $173-174^{\circ}\text{C}$; FT-IR (cm^{-1}): 3058, 3019, 2840, 2573, 1485, 1253, 1223 и 691; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.22 (s, 3H), 6.81-6.9 (m, 3H), 7.04-7.11 (m, 1H) 7.25-7.37 (m, 3H), 7.43 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 10.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.45 MHz, CDCl_3) 16.03, 118.01, 119.9, 122.12, 123.35, 124.78, 126.13, 129.93, 131.89, 155.5 и 156.96; Химическа йонизация при атмосферно налягане (APCI) чрез бомбардиране с бързи атоми (-FAB) 200.3 (100%); Анализ: изчислено за $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNO}$: C, 66.24; H, 5.99; N, 5.94. Получено: C, 60.05; H, 6.01; N, 5.98.

Примери за други амини, получени по горните методи, са:

3-Хлоро-4-фенокси-фениламин

3-Метокси-4-фенокси-фениламин

4-Фенокси-3-трифлуорометил-фениламин

3-Флуоро-4-фенокси-фениламин

5-Амино-2-фенокси-бензонитрил

4-(2-Метокси-фенокси)-3-метил-фениламин

4-(3-Метокси-фенокси)-3-метил-фениламин

4-(4-Метокси-фенокси)-3-метил-фениламин

4-(2-Флуоро-фенокси)-3-метил-фениламин

4-(3-Флуоро-фенокси)-3-метил-фениламин
4-(4-Флуоро-фенокси)-3-метил-фениламин
4-(2-Метил-фенокси)-3-метил-фениламин
4-(3-Метил-фенокси)-3-метил-фениламин
4-(4-Метил-фенокси)-3-метил-фениламин
4-(2,6-Дифлуоро-фенокси)-3-метил-фениламин
3,5-Дихлоро-4-фенокси-фениламин
3-Метил-4-фенилсулфанил-фениламин
4-Фенилсулфанил-фениламин
4-Циклохексилокси-3-метил-фениламин
4-Циклопентилокси-3-метил-фениламин
4-Циклобутилокси-3-метил-фениламин
2-Флуоро-4-феноксиамин
4-Флуоро-2-феноксиамин
3-Бромо-4-фенокси-фениламин
4-(2-Хлоро-фенокси)-3-метил-фениламин
4-(2-Метокси-фенокси)-3-метил-фениламин
4-(2-Етил-фенокси)-3-метил-фениламин
4-(2-Трифлуорометил-фенокси)-3-метил-фениламин
1-(5-Амино-2-фенокси-фенил)-етанон

(+/-)-4-Бензенсулфинил-3-метил-фениламин, (+/-) 4-бензенсулфинил-фениламин, 4-бензенсулфонил-3-метил-фениламин и 4-бензенсулфонил-фениламин са получени от 3-метил-4-фенилсулфанил-фениламин и 4-фенилсулфанил-фениламин по окислителни методи, известни на специалиста в тази област.

3-Етил-4-фенокси-фениламин.

Към разтвор на 1-(5-амино-2-фенокси-фенил)-етанон (0.5 g, 2.20 mmol) в THF (15 ml) под азот се прибавя натриев борохидрид

(0.4 g, 10.5 mmol) и AlCl_3 (безводен) (0.803 g, 6.02 mmol). Получената реакционната смес се загрява на обратен хладник в продължение на 4 часа. Охлажда се и към нея се прибавя смес от лед и вода. Получената смес се екстрахира с EtOAc и се изсушава над Na_2SO_4 . Отстраняването на разтворителя дава кафеникав остатък, който се хроматографира със смес хексан/EtOAc 4:1, при което се получава 3-етил-4-фенокси-фениламин (15 mg, 10%).

3-Хидрокси-4-фенокси-фениламин

3-Метокси-4-феноксинитробензен (2 g, 8.15 mmol) се третира с 48% HBr (20 ml) и HOAc (20 ml). Реакционната смес се загрява до 110°C в продължение на 24 часа, след което се излива в лед и се екстрахира с EtOAc, органичният слой се измива с луга, изсушава се над Na_2SO_4 . Отстраняването на разтворителя дава кафеникав остатък от 5-нитро-2-фенокси-фенол, който се взима за следващия етап без допълнително пречистване, (почти количествен добив). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.91 (d, 1H, 2.7 Hz), 7.72 (dd, 1H, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz), 7.43 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 7.28 (d, 1H, 7.9 Hz), 7.10 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.78 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz).

Етокси-4-фенокси-фениламин

Към разтвор на 5-нитро-2-фенокси-фенол (500 mg, 2.16 mmol) в ацетон (20 ml) се прибавят бромоетан (0.353 g, 3.26 mmol) и калиев карбонат (0.447 g, 3.26 mmol). Получената реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 2 часа, след което се загрява 4 часа до 50°C . Прибавя се вода и водният слой се екстрахира с EtOAc (3 x 30 ml), органичният слой се измива с луга и се изсушава над Na_2SO_4 . Отстраняването на разтворителя дава (0.3 g, 53%) 3-етокси-4-фенокси-нитробензен. Полученият продукт се подлага на хидрогениране над Pd-C в метанол, при което се

получава (0.1 g, 38%) 3-етокси-4-фенокси-фениламин. M/z , 230.0, ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.91 (d, 1H, 2.7 Hz), 7.72 (dd, 1H, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz), 7.43 (app t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 7.28 (d, 1H, 7.9 Hz), 7.10 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.78 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 4.17 (dd, 2H, $J_1 = 13.9$ Hz, $J_2 = 7.1$ Hz), 1.42 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz).

По горния метод на алкилиране се получава също така и 3-изопропокси-4-фенокси-фениламин.

3-Фенил-1H-индазол-6-иламин

Към разтвор на 2-хлоро-5-нитро-бензофенон (1.0 g) в THF (тетрахидрофуран) (15 ml) се прибавя безводен хидразин (120 mg). Получената реакционната смес се държи на разбъркване при стайна температура в продължение на 2-4 часа. Разтворителят се отстранява във вакуум и остатъкът се разтваря в EtOAc, измива се с вода и луга и се изсушава над Na_2SO_4 . Отстраняването на разтворителя дава (0.8 g, 88%) 6-нитро-3-фенил-1H-индазола (**5**). 6-Нитро-3-фенил-1H-индазолът се хидрогенира над H_2/Pd , давайки 0.5 g 3-фенил-1H-индазол-6-иламин (71.5%). M/z : 210.0. ^1H NMR (CD_3OD): 7.86 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz), 7.47 (t, $J = 8.1$ Hz), 7.35 (t, 3H, $J = 8.7$ Hz), 7.01 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz).

Общ метод за присъединяване на 1-литийо-2-триметил-силилацетилен към карбонил

Студен ($-78^\circ C$) разбъркван разтвор на (триметилсилил)-ацетилен (1.2 екв.) в безводен THF се третира с $n-BuLi$ (1.2 екв.) под азот (в случая с ВОС-защитени аминокaldeхиди, съдържащи свободна NH, количеството на (триметилсилил)ацетилен и $n-BuLi$ се удвоява). Безцветният разтвор се разбърква в продължение на 30 до 40 минути, след което се прибавят карбонилните съединения (1.0 екв.) в безводен THF. Реакционната смес се затопля до стайна

температура, разбърква се в продължение на 2 до 4 часа и се гаси с вода. След отстраняване на THF остатъкът се разделя между етер или EtOAc и вода. Отделеният органичен слой се измива с луга, изсушава се над натриев сулфат и се концентрира, давайки суровия триметилсилил-защитен пропаргилов алкохол. След това смес от суровия пропаргилов алкохол (1.0 екв.) и K_2CO_3 (2.0 екв.) в метанол се разбърква при стайна температура в продължение на 0.5 до 1 час. Твърдите фази се изолират чрез филтруване и се измиват с етер. Филтратът се концентрира, разтваря се в етер, измива се с вода и луга и се изсушава над натриев сулфат. Отстраняването на разтворителя дава суровия ацетиленов продукт с крайна тройна връзка, който се пречиства посредством дестилация или хроматография (етил- ацетат/хексани). Общият добив при този метод е в интервала от 62 до 97%.

Примери за алкини с крайна тройна връзка, получени по горния метод, са:

трет-Бутил естер на 3-етинил-3-хидрокси-пиперидин-1-карбоксилна киселина

трет-Бутил естер на 4-етинил-4-хидрокси-пиперидин-1-карбоксилна киселина

трет-Бутил естер на 3-етинил-3-хидрокси-пиролидин-1-карбоксилна киселина

трет-Бутил естер на ендо- α -3-етинил-3-хидрокси-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилна киселина

трет-Бутил естер на екзо- β -3-етинил-3-хидрокси-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилна киселина

трет-Бутил естер на 2-(1-хидрокси-проп-2-инил)-пиролидин-1-карбоксилна киселина

1-Циклобутил-проп-2-ин-1-ол

Пент-1-ин-3-ол

4-Амино-пент-1-ин-3-ол

1-(3-Аза-бицикло[3.1.0]хекс-6-ил)-проп-2-ин-1-ол

4-Етинил-тетрахидро-пиран-4-ол

трет-Бутил естер на (4-етинил-тетрахидро-пиран-4-ил)-
карбамова киселина

трет-Бутил естер на 2-(1-хидрокси-проп-2-инил)-пиперидин-1-
карбоксилна киселина

трет-Бутил естер на 3-(1-хидрокси-проп-2-инил)-пиперидин-1-
карбоксилна киселина

4-Етинил-1-метил-пиперидин-4-ол

трет-Бутил естер на (2-хидрокси-бут-3-инил)-метил-карбамова
киселина

трет-Бутил естер на (2-етинил-2-хидрокси-циклохексил)-
карбамова киселина

R и S-3-Етинил-1-аза-бицикло[2.2.2]октан-3-ол

Общ метод за хомологенизиране на алдехиди към алкени с крайна тройна връзка

Към студен (-78°C) разбъркван разтвор на LDA (литиев диизопропиламид) (1.3 екв.) в безводен THF на капки под азот се прибавя разтвор на (триметилсилил)дiazометан в хексан (1.3 екв.) (в случай на BOC-защитени аминокалдехиди, съдържащи свободни NH, количеството на (триметилсилил)дiazометан и литиев диизопропиламид се удвоява). След един час се въвежда алдехид (1.0 екв.) в безводен THF и охлаждащата баня се отстранява. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 1 до 2 часа, гаси се с вода, концентрира се и се разделя между етер и вода. Отделеният органичен слой се измива с луга, изсушава се над натриев сулфат и се концентрира, давайки

суровия продукт, който се пречиства посредством дестилация или хроматография (етилацетат/хексани). Общият добив за този метод е в интервала от 37 до 72%.

Примери за алкини с крайна тройна връзка, получени по този метод, са:

трет-Бутил естер на 4-етинил-пиперидин-1-карбоксилна киселина

трет-Бутил естер на 3(S)-етинил-пиперидин-1-карбоксилна киселина

трет-Бутил естер на 3(R)-етинил-пиперидин-1-карбоксилна киселина

трет-Бутил естер на 2-етинил-пиперидин-1-карбоксилна киселина

трет-Бутил естер на 3-етинил-пиролидин-1-карбоксилна киселина

трет-Бутил естер на 3-етинил-азетидин-1-карбоксилна киселина

трет-Бутил естер на (4-етинил-тетрахидро-пиран-4-ил)-карбамова киселина

трет-Бутил естер на [1-(трет-бутил-диметил-силанилокси-метил)-проп-2-инил]-карбамова киселина

трет-Бутил естер на 4-проп-2-инил-пиперазин-1-карбоксилна киселина

Към разтвор на N-трет-бутоксикарбонилпиперазин (5.0 g, 26.8 mmol) в ацетон (40 ml) се прибавя калиев карбонат (3.70 g, 26.8 mmol). Към горната реакционна смес на капки се прибавя пропаргилбромид (2.39 ml, 26.8 mmol) в ацетон (10 ml). Получената смес се оставя на разбъркване при стайна температура в продължение на една нощ. Прибавя се вода, водният слой се

екстрахира с етер и смесените органични слоеве се измиват с луга, изсушават се над натриев сулфат и се концентрират във вакуум, при което се получава трет-бутил естер на 4-проп-2-инил-пиперазин-1-карбоксилна киселина, който се взима като суров изходен материал в реакцията на Pd-присъединяване подходящия анилохиназолин.

Примери за алкини с крайна тройна връзка, получени по този метод, са:

1-Проп-2-инил-пиролидин

трет-Бутил естер на 3-метил-4-проп-2-инил-пиперазин-1-карбоксилна киселина

трет-Бутил естер на 3,5-диметил-4-проп-2-инил-пиперазин-1-карбоксилна киселина

1-Метил-4-проп-2-инил-пиперазин

4-Проп-2-инил-морфолин

(3-Проп-2-инил-3-аза-бицикло[3.1.0]хекс-6-ил)-метанол

1-Проп-2-инил-пиперидин-4-ол

1-Проп-2-инил-пиперидин-3-ол

1-Проп-2-инил-пиролидин-3-ол

(1-Проп-2-инил-пиперидин-4-ил)-метанол

(1-Проп-2-инил-пиперидин-3-ил)-метанол

(1-Проп-2-инил-пиперидин-2-ил)-метанол

(1-Проп-2-инил-пиролидин-2-ил)-метанол

2-(1-Проп-2-инил-пиперидин-4-ил)-етанол

2-(4-Проп-2-инил-пиперазин-1-ил)-етанол

4,4-Диметокси-1-проп-2-инил-пиперидин

1-Проп-2-инил-пиперидин-4-иламин

2-(Метил-проп-2-инил-амино)-етанол

4-Проп-2-инил-пиперазин-1-карбоксилна киселина метиламид

1-(4-Проп-2-инил-пиперазин-1-ил)-етанон

4-Проп-2-инил-пиперазин-1-карбоксамид

1-Метансулфонил-4-проп-2-инил-пиперазин

2-Хлоро-N-проп-2-инил-ацетамид

Пропаргиламин (250 mg; 0.34 ml; 4.6 mmol) се разтваря в дихлорометан (10 ml) и се охлажда до 0°C. Към този разтвор на капки се прибавя хлоро-ацетилхлорид (256 mg; 0.18 ml; 2.3 mmol) и разтворът се разбърква в продължение на 30 минути, след което се оставя да се затопли до стайна температура. Разтворът се измива с 2 x H₂O, изсушава се над Na₂SO₄ и разтворителят се отстранява. Получава се 2-хлоро-N-проп-2-инил-ацетамид (385 mg) под формата на бели кристали. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 2.27 (1H, m), 4.07 (2H, s), 4.09 (2H, q, J = 2.5 Hz), 6.78 (1H, br s).

Примери за ацетилени с крайна тройна връзка, получени по горния метод, са:

N-Проп-2-инил-ацетамид

N-Проп-2-инил-пропионамид

Проп-2-иниламид на циклопропанкарбоксилна киселина

2,2-Диметил-N-проп-2-инил-пропионамид

N-Проп-2-инил-метансулфонамид

N-Метил-N-проп-2-инил-ацетамид

N-(1-Метил-проп-2-инил)-ацетамид

N-(1,1-Диметил-проп-2-инил)-ацетамид

2-Метокси-N-проп-2-инил-ацетамид

2-(трет-Бутоксикарбониламино)-2-метил-1-пропанол

Смес от 2-амино-2-метил-1-пропанол (8.9 g, 0.1 mol), ди-трет-

бутилдикарбонат (22.0 g, 0.1 mol) и Na_2CO_3 (21.0 g, 0.2 mol) във вода/THF (150/150 mL) се загрява при кипене в продължение на 1 час. След отстраняване на THF остатъкът се разделя между етер (200 mL) и вода (150 mL). Отделеният органичен слой се измива с луга (100 mL), изсушава се над натриев сулфат и се концентрира, давайки 17.97 g (95%) 2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метил-1-пропанол под формата на восъкоподобно бяло твърдо вещество: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (s, 6H), 1.41 (s, 9H), 3.56 (s, 2H).

2-(трет-Бутоксикарбониламино)-2-метилпропионалдехид

Към разтвор на 2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метил-1-пропанол (5.7 g, 30.0 mmol) в триетиламин (42 mL) при стайна температура се прибавя смес от серен триоксид-пиридинов комплекс (14.3 g, 90.0 mmol) в безводен DMSO (диметилсулфоксид) (50 mL). Реакционната смес се разбърква в продължение на 1 час под азот и се концентрира. Остатъкът се разтваря в EtOAc (200 mL), измива се с вода (100 mL) и луга (100 mL), изсушава се над натриев сулфат и се концентрира, давайки суров 2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метилпропионалдехид под формата на жълто масло. Пречистването посредством дестилация дава 4.90 g (87%) восъкоподобно бяло твърдо вещество: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.30 (s, 6H), 1.41 (s, 9H), 4.97 (br, 1H), 9.40 (s, 1H).

4,4-Диметил-5-триметилсилилетирил-2-оксазолидинон

Студен (-78°C) разбъркван разтвор на (триметилсилил)-ацетилен (4.42 g, 45.0 mmol) в безводен THF (20 mL) се третира под азот с $n\text{-BuLi}$ (18 mL, 45.0 mmol). Безцветният разтвор се разбърква в продължение на 30 минути, след което се прибавя 2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метилпропионалдехид (2.80 g, 15 mmol) в безводен THF (20 mL). Реакционната смес се затопля до стайна температура, разбърква се в продължение на 2 часа и се гаси с вода.

След отстраняване на THF остатъкът се разделя между етер (150 mL) и вода (100 mL). Отделеният органичен слой се измива с луга (100 mL), изсушава се над натриев сулфат и се концентрира, давайки суровия 4,4-диметил-5-триметилсилилетирил-2-оксазолидинон (100%) под формата на жълто масло, което се пренася в следващия етап.

4,4-Диметил-5-етинил-2-оксазолидинон

Смес от 4,4-диметил-5-триметилсилилетирил-2-оксазолидинон (15.0 mmol) и K_2CO_3 (4.1 g, 30.0 mmol) в метанол (30.0 mL) се разбърква в продължение на 30 минути при стайна температура. Твърдата фаза се изолира чрез филтруване и се измива с етер. Филтратът се концентрира, разтваря се в етер (100 mL), измива се с вода (50 mL) и луга (50 mL) и се изсушава над натриев сулфат. Отстраняването на разтворителя дава 1.10 g (53%) 4,4-диметил-5-етинил-2-оксазолидинон под формата на жълто масло: ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.37 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 2.68 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 6.00 (br s, 1H).

Получаване на 4-етинил-4-хидрокси-тетрахидро-пиран-2-карбоксилна киселина амуг

Етилестер на 4-оксо-3,4-дихидро-2H-пиран-2-карбоксилна киселина: $ZnCl_2$ (0.63 g, 4.6 mmol) се разтваря в безводен THF (15 mL) и при стайна температура се прибавя към разтвор на 1-метокси-3-(триметилсилилокси)-1,3-бутадиен (7.94 g, 46.0 mmol) и етилглиоксалат (7.05 g, 69.0 mmol) в толуен (30 mL). След разбъркване в продължение на 30 минути се прибавят вода (30 mL) и TFA (трифлуороцетна киселина) (2 mL) и сместа се разбърква енергично в продължение на 20 минути. След концентриране остатъкът се разделя между EtOAc (200 mL) и вода (100 mL). Отделеният органичен слой се измива с луга, изсушава се над

натриев сулфат и се концентрира, давайки 8.0 g (100%) кафяво масло, което се пренася в следващия етап без допълнително пречистване. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.30 (t, 3H), 2.85 (d, 2H), 4.26 (q, 2H), 5.00 (t, 1H), 5.48 (d, 1H), 7.39 (d, 1H).

Етилестер на 4-оксо-тетрахидро-пиран-2-карбоксилна киселина: Смес от етилестер на 4-оксо-3,4-дихидро-2H-пиран-2-карбоксилна киселина (8.0 g, 46.0 mmol) и Pd/C (10%, 0.20 g,) в EtOAc (70 mL) се разклащат в бутилка с водород на Parr при 50 psi в продължение на една нощ и се филтурват през слой от целит. Филтратът се концентрира и остатъкът се дестилира, давайки 2.62 g (33%) жълтеникаво масло: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.29 (t, 3H), 2.40 (d, 1H), 2.58 - 2.75 (m, 3H), 3.79 (tt, 1H), 4.23 (q, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.40 (m, 1H).

Етилестер на 4-хидрокси-4-триметилсиланилетирил-тетрахидро-пиран-2-карбоксилна киселина: Студен (-78°C), разбъркван разтвор на (триметилсилил)ацетилен (1.80 g, 18.24 mmol) в безводен THF (30 mL) се третира под азот с n-BuLi (7.3 mL в хексан, 18.24 mmol). Безцветният разтвор се разбърква в продължение на 30 минути, след което се прибавя етилестер на 4-оксо-тетрахидро-пиран-2-карбоксилна киселина (2.62 g, 15.2 mmol) в безводен THF (30 mL). Реакционната смес се затопля до стайна температура, разбърква се в продължение на 2 часа и се гаси с вода (30 mL). След отстраняване на THF полученият продукт се екстрахира с EtOAc (2 x 60 mL). Смесените органични слоеве се измиват с луга, изсушават се над натриев сулфат и се концентрират, давайки 2.50 g (61%) жълто масло: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.17 (s, 9H), 1.30 (t, 3H), 1.76 - 1.90 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 3.66 (tt, 1H), 4.11 - 4.21 (m, 2H), 4.24 (q, 2H).

Амиг на 4-етинил-4-хидрокси-тетрахидро-пиран-2-

карбоксилна киселина: Етилестер на 4-хидрокси-4-триметил-силанилетирил-тетрахидро-пиран-2-карбоксилна киселина (2.50 g, 9.25 mmol) се разтваря в MeOH (20 mL) в реакционна епруветка под налягане и през разтвора при разбъркване в продължение на 10 минути се пропуска газообразен NH_3 . Епруветката се запушва плътно и реакционната смес се разбърква в продължение на 3 дни. След отстраняване на разтворителя се получават 1.53 g (97%) жълто масло: ^1H NMR (CD_3OD) δ 1.48 (t, 1H), 1.70 (td, 1H), 1.85 (d, 1H), 2.30 (d, 1H), 3.04 (s, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.71 (t, 1H), 3.98 (d, 1H), 4.06 (dt, 1H).

Получаване на 2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-4-етинил-тетрахидро-пиран-4-ол

2-Хидроксиметил-тетрахидро-пиран-4-ол: Към охладена (0°C) разбърквана суспензия от LiAlH_4 (3.42 g, 90.0 mmol) в безводен THF (50 mL) се прибавя на капки разтвор на етилестер на 4-оксо-тетрахидро-пиран-2-карбоксилна киселина (5.17 g, 30.0 mmol). След разбъркване в продължение на 1 час реакционната смес се гаси чрез бавно последователно прибавяне на вода (3.4 mL), 15% NaOH (3.4 mL) и вода (10.0 mL). Органичната сол се изолира чрез филтруване и се екстрахира неколkokратно с EtOAc, докато полученият продукт се абсорбира върху твърдата фаза. Отстраняването на разтворителя дава 2.42 g (61%) жълто масло. Суровата смес се пренася в следващия етап без пречистване.

2-(трет-Бутил-диметил-силанилоксиметил)-тетрахидро-пиран-4-ол: Към разтвор на 2-хидроксиметил-тетрахидро-пиран-4-ол (2.42 g, 18.3 mmol), DMAP (4-диметиламинопиридин) (90 mg, 0.74 mmol) и Et_3N (2.04 g, 20.1 mmol) в безводен CH_2Cl_2 (50 mL) при стайна температура се прибавя трет-бутилдиметилсилилхлорид (2.76 g, 18.3 mmol). След разбъркване в продължение на една нощ

реакционният разтвор се гаси с луга (30 mL) и отделеният воден слой се екстрахира с CH_2Cl_2 (40 mL). Смесените органични екстракти се изсушават над натриев сулфат и се концентрират. Пречистването посредством колона със силикагел при използване на 30% EtOAc в хексан дава 2.27 g (50%) безцветно масло: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.04 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.21 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.82 (dt, 1H), 2.00 (dt, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.51 (q, 1H), 3.66 (q, 1H), 3.79 (m, 1H), 4.01 (m, 1H).

2-(трет-Бутил-диметил-силанилоксиметил)-тетрахидро-пиран-4-он: Разтвор на 2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-тетрахидро-пиран-4-ол (2.27 g, 9.21 mmol) в безводна смес DMSO/ Et_3N (15/13 mL) се третира на порции при стайна температура със серен триоксид-пиридинов комплекс (7.33 g, 46.1 mmol). След разбъркване в продължение на 1 час реакционната смес се концентрира и остатъкът се разделя между EtOAc (100 mL) и вода (50 mL). Отделеният органичен слой се измива с луга (70 mL), изсушава се над натриев сулфат и се концентрира. Пречистването посредством колона със силикагел при използване на 10 -20% EtOAc в хексан дава 1.48 g (66%) безцветно масло: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.05 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 2.32 (dt, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.70 (d, 2H), 4.31 (m, 1H).

2-(трет-Бутил-диметил-силанилоксиметил)-4-триметилсиланилетинил-тетрахидро-пиран-4-ол: Студен (-78°C) разбъркван разтвор на (триметилсилил)ацетилен (1.01 g, 10.3 mmol) в безводен THF (25 mL) се третира под азот с $n\text{-BuLi}$ (4.12 mL в хексан, 10.3 mmol). Безцветният разтвор се разбърква в продължение на 30 минути, след което се прибавя 2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-тетрахидро-пиран-4-он (1.48 g, 6.06 mmol) в безводен THF (25 mL). Реакционната смес се затопля до

стайна температура, разбърква се в продължение на 2 часа и се гаси с вода (30 mL). След отстраняване на THF полученият продукт се екстрахира с EtOAc (2 x 50 mL). Смесените органични слоеве се измиват с луга, изсушават се над натриев сулфат и се концентрират, давайки 1.75 g (84%) жълто масло: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.05 (s, 6H), 0.16 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.43 (m, 1H), 1.78 (td, 1H), 1.83 (d, 1H), 1.94 (d, 1H), 3.52 - 3.70 (m, 4H), 4.00 (m, 1H).

2-(трет-Бутил-гуметил-силанилоксиметил)-4-етинил-тетрахидро-пиран-4-ол: Смес от 2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-4-триметилсиланилетинил-тетрахидро-пиран-4-ол (1.75 g, 5.1 mmol) и K_2CO_3 (1.4 g, 10.2 mmol) се разбърква в продължение на 30 минути при стайна температура. След концентриране остатъкът се разделя между EtOAc (50 mL) и вода (30 mL) и отделеният воден слой се екстрахира с EtOAc. Смесените органични екстракти се изсушават над натриев сулфат и се концентрират, давайки 1.33 g (96%) бледожълто масло: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.05 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.50 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.84 (d, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 3.55 - 3.70 (m, 4H), 4.00 (m, 1H).

6-Йодо-4-хиназолинон

Разтвор на 2-амино-5-йодобензоена киселина (26.3 g, 100 mmol) и формамидинацетат (13.5 g, 130 mmol) в етанол (400 mL) се загрява при кипене в продължение на 20 часа. След охлаждане до 0°C твърдият продукт се изолира чрез филтруване. Следващото изсушаване във вакуум дава 6-йодо-4-хиназолинон (22.0 g, 81%) под формата на сиво кристално твърдо вещество. ^1H NMR (400 MHz; DMSO-d_6) δ : 12.38 (br. s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.05-8.10 (m, 2H), 7.43 (dd, 1H). Масспектроскопия с ниска разрешаваща способност (LRMS): 272.9 (MH⁺).

6-Йодо-4-хлорохиназолин (12): Към разбъркван разтвор на

DMF (6.3 mL) в дихлороетан (20 mL), охладен до 0°C се прибавя на капки разтвор на оксалилхлорид (60 mL от 2M разтвор в дихлороетан). След като завърши прибавянето охлаждащата баня се отстранява и се прибавя 6-йодо-3H-хиназолинон (10 g, 36.8 mmol) във вид на твърдо вещество. Получената смес се загрява до кипене под азот в продължение на 3 часа. След охлаждане до стайна температура реакционната смес се гаси внимателно с H₂O. Прибавя се CH₂Cl₂ и двойният слой се прехвърля в делителна фуния. Водният слой се екстрахира с CH₂Cl₂ (2 x 50 mL) и смесените органични слоеве се изсушават (Na₂SO₄). Разтворителят се отстранява във вакуум до получаване на жълто твърдо вещество, което се разпръсква с диетилетер за отстраняване на всякакви остатъчни нечистотии. Полученото при филтруването жълто твърдо вещество се оказва чисто според NMR. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ: 9.05 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H).

6-Йодо-4-феноксихиназолин (13): Суспензия от NaN (измита, свободна от минерално масло) в DMF (40 mL) се охлажда до 0°C и на капки се прибавя разтвор на фенол (5.65 g, 60 mmol) в DMF (20 mL). След като завърши прибавянето на малки порции се прибавя 6-йодо-4-хлорохиназолин (14.6 g, 50.3 mmol) във вид на твърдо вещество. Охлаждащата баня се отстранява и реакционната смес се разбърква в продължение на 2 часа при стайна температура. След това сместа се гаси с вода (200 mL), разрежда се с EtOAc (300 mL) и се прехвърля в делителна фуния. Органичният слой се измива с разреден воден разтвор на NaOH, вода и луга и се изсушава над Na₂SO₄. Отфилтруването на твърдите фази и отстраняването на разтворителя дава хиназолин **13** (17.2 g, 98%) под формата на твърдо жълто вещество. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ: 8.74 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.49 (dd, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.22 (m, 2H).

Метод А: (1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-ил)-[6-(3-имидазол-1-ил-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин (15)

(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-ил)-(6-йодо-хиназолин-4-ил)-амин (14): 6-Йодо-4-хлорохиназолин (2.38 g, 8.20 mmol) и 5-амино-1-бензенсулфонилиндол (2.46 g, 9.00 mmol) се смесват в дихлороетан (20 mL) и трет-бутанол (20 mL). Получената смес се загрява при кипене под азот в продължение на 18 часа до получаване на яркожълта суспензия. След охлаждане твърдите фази се филтруват и промиват с CH_2Cl_2 и се оставят под вакуум за отстраняване на всякакъв излишен разтворител. Получава се хиназолинът **14** (3.23 g, 75%) под формата на твърдо жълто вещество. ^1H NMR (DMSO d_6 ; 400 MHz): δ : 9.24 (s, 1H, NH), 8.84 (s, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.9 Hz, 1.7 Hz), 8.01 (m, 4H), 7.90 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.60 (m, 3H), 6.92 (dd, 1H, $J = 3.7$ Hz, 0.6 Hz).

(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-ил)-[6-(3-имидазол-1-ил-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин (15): Хиназолин **14** (150 mg, 0.28 mmol), 1-N-2-пропинилимидазол (200 mg, 1.89 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4 mg, 0.016 mmol) и PPh_3 (9 mg, 0.033 mmol) се смесват в NEt_3 (1.25 mL) и DMF (0.5 mL). Сместа се загрява под N_2 при 80°C в продължение на 16 часа. След охлаждане получената черна суспензия се концентрира при понижено налягане и остатъкът се разтваря в MeOH. Прибавя се силикагел (1 g) и метанолът се отстранява във вакуум. Подготвеният силикагел се поставя в горната част на колона със силикагел (40 g), която след това се елуира с 200 mL 50:1 CH_2Cl_2 :MeOH и 300 mL 25:1 CH_2Cl_2 , при което се получава алкинът **15** (72 mg, 51%) под формата на жълта пяна. ^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz): δ : 8.95 (br, 1H, NH), 8.63 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 7.84 (m, 3H), 7.71 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.55 (d, 1H, $J = 3.5$

Hz), 5.01 (s, 2H).

Метод А': (3-Метил-4-фенокси-фенил)-[6-(3-пиперазин-1-ил-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин

(6-Йодо-хиназолин-4-ил)-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин:

4-Хлоро-6-йодо-хиназолинът (5.0 g, 17.2 mmol) и 3-метил-4-феноксианилинът (17.2 mmol) се смесват в 1:1 дихлороетан и трет-бутанол (50 ml). Реакционната смес се загрява в продължение на 4 часа при 90°C, при което се наблюдава получаване на жълта утайка. Реакционната смес се охлажда и утайката се изолира, давайки (6-йодо-хиназолин-4-ил)-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин. (8.0 g, 94%). M/z, 454. ¹H NMR (CD₃OD): δ: 9.12 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.63 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.35 (dd, 1H, J₁ = J₂ = 8.5 Hz), 7.28 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 7.05 (t, J = 8.5 Hz), 6.87 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 3.81 (s, 3H).

(3-Метил-4-фенокси-фенил)-[6-(3-пиперазин-1-ил-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин: Смесват се трет-бутил естер на 4-проп-2-инил-пиперазин-1-карбоксилна киселина (2.37 g, суров) и (6-йодо-хиназолин-4-ил)-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин (800 mg, 1.76 mmol), Pd(OAc)₂ (23.7 mg, 0.105 mmol), PPh₃ (55.3 mg, 0.21 mmol) в Et₃N (8ml) и DMF (3 ml). Получената реакционната смес се загрява при 80°C в продължение на една нощ. След охлаждане към реакционната смес се прибавя метиленхлорид и тъмната смес се измива с луга и се изсушава над натриев сулфат. Разтворителят се отстранява и остатъкът се хроматографира върху силикагел (1:1 хексан + етилацетат), давайки съединението **2**. Съединението **2** се разтваря в метиленхлорид и в продължение на 5 минути се пропуска газообразен HCl, утайката се изолира като дава (400 mg, 46.7 %) от съединението (3-метил-4-фенокси-фенил)-[6-(3-пиперазин-1-ил-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин. M/z, 450, ¹H NMR (DMSO), δ



(ppm), 9.52 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz), 7.99 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 7.60 (dd, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz), 7.36 (app t, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.11 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.92 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.91 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 3.55 (br, 4H), 3.44 (br, 4H), 3.30 (s, 2H), 2.19 (s, 3H).

Метод В: (6-Циклобутил-хиназولين-4-ил)-(4-феноксифенил)амин (17)

6-Циклобутил-4-феноксихиназولين (16): Към разбъркван разтвор на нафтаген (3.85 g, 30 mmol) в сух тетраhydroфуран (20 mL) при стайна температура на порции се прибавя фино нарязан метален литий (0.21 g, 30 mmol). Сместа става тъмнозелена и разбъркването продължава 2 часа. Тогава на капки със спринцовка се прибавя разтвор на $ZnCl_2$ (33 mL от 0.5 M разтвор в THF, 16.5 mmol) и цветът се променя в черен. След 3 часа разбъркването се преустановява и се оставя да се утаи финият цинков прах. Надутайковата течност (~40 mL) се отстранява със суха пипета и се замества с пресен THF (10 mL). Прибавя се циклобутилбромид (2.0 g, 14.8 mmol) и получената тъмна смес се оставя на разбъркване при стайна температура в продължение на 16 часа. Отново се преустановява разбъркването и органоцинковият реагент в надутайковата течност се използва веднага в следващата реакция.

Към разтвор на 6-йодо-4-феноксихиназولين (1.75 g, 5.03 mmol), $Pd_2(dba)_3$ [трис(дибензилиденацетамид)дипаладий(0)] (90 mg, 0.1 mmol) и трифурилфосфин (185 mg, 0.8 mmol) в THF (10 mL) се прибавя циклобутилцинк, получен както по-горе. Получената смес се разбърква в продължение на 6 часа, след което се разрежда с THF (30 mL) и се гаси с наситен разтвора на NH_4Cl (40 mL). Двуслойната смес се разделя и органичният слой се измива с вода и луга и се изсушава (Na_2SO_4). Отстраняването на твърдите фази и на

разтворителя във вакуум дава кафяво масло. Пречистването посредством хроматография върху силикагел, елуиран с 1:1 EtOAc:хексани дава 6-циклобутил-4-феноксихиназолин (0.78 g, 56%) под формата на жълто масло. ^1H NMR (400 MHz: CDCl_3): δ : 8.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.50 (t, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.25 (d, 2H), 3.78 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.92 (m, 1H).

(6-Циклобутил-хиназолин-4-ил)-(4-фенокси-фенил)амин (17): Хиназолинът **16** (50 mg, 0.18 mmol) се смесва с 4-феноксианилин (67 mg, 0.36 mmol) във фенол (0.45 g). Сместа се загрева при 100°C в продължение на общо 17 часа. Излишният фенол се отстранява посредством дестилация при понижено налягане до получаване на остатък, който се разпръсква с CH_2Cl_2 , давайки желания хиназолин **17** (20 mg, 30%) под формата на твърдо жълто вещество. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ : 9.76 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.36 (t, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 3.69 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.86 (m, 1H).

Метод С: Етилестер на *цис*- и *транс*-3-[4-(1-бензенсулфонил-1H-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-циклобутанкарбоксилна киселина (19a/19b)

Етилестер на *цис*- и *транс*-3-(4-Фенокси-хиназолин-6-ил)-циклобутанкарбоксилна киселина (18a,b): Към разтвор на нафтаген (1.92 g, 15 mmol) в сух THF при стайна температура на порции се прибавя фино нарязан метален литий (104 mg, 15 mmol), като се получава зелена смес, която се разбърква в продължение на 2 часа. Тогава на капки със спринцовка се прибавя разтвор на цинков хлорид (16 mL от 0.5M разтвор в THF, 8 mmol) и сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 3 часа. Разбъркването се преустановява и надутайковата течност се

отстранява и замества с разтвор на етил-3-йодоциклобутан-1-карбоксилат (790 mg, 3 mmol). Получената суспензия се разбърква в продължение на 20 часа, след което разбъркването се преустановява и оставащият метален Zn се оставя да се утаи. Оставащият разтвор се прехвърля в суха колба, съдържаща хиназолин **13** (520 mg, 1.5 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27 mg, 0.03 mmol) и три-2-фурилфосфин (56 mg, 0.24 mmol). Сместа се разбърква в продължение на 16 часа при стайна температура. Концентрира се и остатъкът се разтваря в EtOAc (30 mL) и се измива с наситен воден разтвор на NH_4Cl , луга и H_2O и се изсушава (Na_2SO_4). Разтворителят се отстранява във вакуум и полученият остатък се пречиства посредством хроматография върху силикагел, при което се получават циклобутилестерите **18a** и **18b** под формата на смес от *цис*- и *транс*-изомери (300 mg, 57%). LRMS: 349.2 (MH⁺). HPLC: 7.31 минути (28%); 7.44 минути (72%).

Етилестер на *цис*- и *транс*-3-[4-(1-бензенсулфонил-1H-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-циклобутанкарбоксилна киселина (19a,b): Естерите **18a** и **18b** (300 mg, 0.86 mmol) се смесват с 5-амино-1-фенилсулфонилиндол (270 mg, 1.0 mmol) и фенол (1.0 g). Сместа се загрява до 100°C в продължение на 48 часа. Излишният фенол се отстранява посредством дестилация и остатъкът се разтваря в CH_2Cl_2 , прехвърля се в делителна фуния и се измива с H_2O и луга. Органичният слой се изсушава (Na_2SO_4) и разтворителят се отстранява до получаване на тъмен остатък, който се пречиства посредством препаративна тънкослойна хроматография (TLC) при елуиране с EtOAc до получаване на естерите **19a** и **19b** (0.20 g, 44%) под формата на восъкоподобно твърдо вещество. LRMS: 527.2 (MH⁺). HPLC: 7.54 минути (16%); 7.64 минути (84%).

Метод D: *цис*- и *транс*-{3-[4-(1-Бензенсулфонил-1H-индол-5-

иламино)-хиназолин-6-ил]-циклобутил}-метанол (20a,b)

Към студен (-78°C) разбъркван разтвор на етилестерите **19a/19b** (70 mg, 0.13 mmol) в безводен толуен (5 mL) на капки със спринцовка се прибавя 0.78 mL DIBAL-H (диизобутилалуминиев хидрид) (1 M разтвор в толуен). Реакционната смес след това се затопля до 0°C, разбърква се в продължение на 3 часа и тогава се гаси чрез разреждане с воден разтвор на NH₄Cl. Сместа се прехвърля в делителна фуния и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се изсушава (Na₂SO₄), твърдите фази се отстраняват и оставащият филтрат се концентрира до получаване на масло, което се пречиства посредством препаративна TLC (елуиране с етилацетат), давайки 7 mg (11 %) от алкохолите **20a/20b** под формата на твърдо жълто вещество: MS *m/z* (MH⁺) 485.2; HPLC 5.97 минути.

Мемог Е: *цис*- и *транс*-{3-[4-(1-Бензенсулфонил-1H-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-циклобутил}-пиролугин-1-ил-метанон (21a,b)

Етилестерите **19a/19b** (60 mg, 0.11 mmol) се разтварят в метанол (5 mL) и се загряват при кипене в продължение на 1 час до превръщане на етилестера в метилестер. След отстраняване на метанола остатъкът се разтваря в пиролидин (5 mL) и се загрява при кипене в продължение на 20 часа. Отстраняването на пиролидина дава маслообразна кафява смес, която се пречиства посредством препаративна TLC (елуиране с етилацетат), давайки 22 mg (36 %) от амидите **21a/21b** под формата на восъкоподобно жълто твърдо вещество: MS *m/z* (MH⁺) 552.2; HPLC 6.447 минути.

Мемог F: 4-[4-(1-Бензил-1H-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илетинил]-1-метил-пиперидин-4-ол (23)

1-Метил-4-(4-фенокси-хиназолин-6-илетинил)-пиперидин-4-ол (22): В 100-милилитрова облодънна колба под азот се прибавят хиназолин **13** (1.32 g, 3.80 mmol), 4-етинил-1-метил-пиперидин-4-ол (1.06 g, 7.6 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (51 mg, 0.23 mmol), PPh_3 (120 mg, 0.46 mmol) и триетиламин (18 mL). Колбата се свързва с обратен хладник и сместа се загрява до 100°C в продължение на 16 часа. Тъмният разтвор след това се охлажда и триетиламинът се отстранява при понижено налягане. Полученият остатък се разрежда с EtOAc (75 mL) и H_2O (25 mL) и се прехвърля в делителна фуния. Органичният слой се измива последователно с H_2O (2 x 25 mL) и смесените водни промивки се екстрахират с EtOAc (25 mL). Смесените органични слоеве се изсушават (MgSO_4) и разтворителят се отстранява при понижено налягане. Получената черна пяна се пречиства върху силикагел (50 g), елуиран с 250 mL 30:1 CH_2Cl_2 :MeOH и след това с 400 mL 30:1:1 CH_2Cl_2 :MeOH: NEt_3 , при което се получава желанийт продукт под формата на жълто пяна (930 mg, 68%). ^1H NMR: (CDCl_3 ; 400 MHz) δ : 8.71 (s, 1H), 8.36 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 7.89 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.80 (dd, 1H, $J = 8.7$ Hz, 1.9 Hz), 7.45 (t, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.31 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 2.72 (br, 2H), 2.47 (br, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 2.00 (m, 2H).

4-[4-(1-Бензил-1H-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илетинил]-1-метил-пиперидин-4-ол (23): В 1-милилитрова стъкленица на Wheaton хиназолинът **22** (80 mg, 0.22 mmol) се смесва с 5-амино-1-бензилиндол (54 mg, 0.24 mmol), пиридин хидрохлорид (5 mg, 0.04 mmol) и фенол (104 mg, 1.11 mmol). Стъкленицата се запушва и загрява при 100°C в продължение на 16 часа. След охлаждане съдържанието ѝ се разтваря в минимално количество EtOAc и се поставя в горната част на колона със силикагел (5 g). При елуиране на колоната с 1:1:0.1 хексани:EtOAc: NEt_3 се отстраняват

онечистванията с високо R_f . Желаният продукт **23** (R_f 0.05, 10:1 CH_2Cl_2 :MeOH) се елуира с 10:1 CH_2Cl_2 :MeOH и дава жълто твърдо вещество (65 mg, 60%). ^1H NMR (DMSO d_6 ; 400 MHz): δ : 9.88 (s, 1H), NH), 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.92 (d, 1.7 Hz), 7.76 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.67 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.35 (dd, 1H, $J = 8.9$ Hz, 1.9 Hz), 7.31-7.18 (m, 6H), 6.48 (dd, 1H, $J + 3.1\text{Hz}$), 0.8 Hz), 5.41 (s, 2H), 2.97 (br, 2H), 2.67 (br, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.92 (br, 2H), 1.82 (br, 2H). LRMS: 488.2 (MH⁺), 126.1.

Метод G: 3-[4-(1-Бензенсулфонил-1H-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-алилестер на оцетната киселина (27)

Метилестер на 3-(4-фенокси-хиназолин-6-ил)-акрилна киселина (24): Бутилка под налягане се зарежда с хиназолина **13** (3.5 g, 10.0 mmol), метилакрилат (6.0 g, 70.0 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (140 mg, 0.62 mmol), PPh_3 (320 mg, 1.22 mmol), DMF (4 mL) и NEt_3 (15 mL). Епруветката се напълва с азот, запушва се и се загрява при 110°C с разбъркване в продължение на 3 часа. Сместа се охлажда, разрежда се с EtOAc и се прехвърля в делителна фуния, след което се измива с H_2O и луга и се изсушава (MgSO_4). След филтруване филтратът се концентрира при понижено налягане до получаване на жълто твърдо вещество, което се прекристализира (EtOAc) до получаване на естера **24** под формата на бледожълто твърдо вещество (2.2 g, 72%). ^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 8.76 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.87 (dd, $J = 16$ Hz, 1 Hz), 7.48 (t, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.60 (d, $J = 16$ Hz, 1 Hz), 3.83 (s, 3H).

3-(4-Фенокси-хиназолин-6-ил)-проп-2-ен-1-ол (25): Към разтвор на естера **24** (1.35 g, 4.41 mmol) в толуен (60 mL) под N_2 при -78°C на капки се прибавя DIBAL-H (8.8 mL от 1M разтвор в толуен, 8.8 mmol). Реакционната смес се затопля до 0°C и се разбърква в

продължение на 30 минути, след това се гаси с 30 mL наситен разтвор на сол на Rochelle и сместа се разбърква една нощ. Двуслойната смес се прехвърля в делителна фуния и органичният слой измива се с H_2O и луга и се изсушава (MgSO_4). След филтруване органичният слой се концентрира при понижено налягане до получаване на жълто масло, което се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуиран с 1:1 хексани:EtOAc и след това с EtOAc. Алилалкохолът **25** (900 mg, 73%) се изолира под формата на бледожълто масло. ^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz): δ : 8.72 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H), 6.56 (m, 1H), 4.41 (dd, 1H).

3-(4-Фенокси-хиназолин-6-ил)-алилестер на оцетната киселина (26): Към алкохола **25** (900 mg, 3.23 mmol) и пиридин (0.8 mL, 10 mmol) в сух CH_2Cl_2 (15 mL) при 0°C се прибавя ацетилхлорид (0.3 mL, 4.2 mmol). Получената смес се разбърква в продължение на 2 часа и се разрежда с CH_2Cl_2 (10 mL) и 5% HCl (10 mL). Сместа се прехвърля в делителна фуния и органичният слой се измива с H_2O и луга. Органичният слой се изсушава (Na_2SO_4), твърдите вещества се отделят чрез филтруване и разтворителят се отстранява във вакуум до получаване на желания ацетат **26** под формата на жълто восъкоподобно твърдо вещество (1.04 g, 100%). ^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz): δ : 8.72 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 7.98 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.84 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 6.46 (m, 1H), 4.79 (dd, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.11 (s, 3H).

3-[4-(1-Бензенсулфонил-1H-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-алилестер на оцетната киселина (27): Смес от естера **26** (630 mg, 1.97 mmol) и 5-амино-1-фенилсулфонилиндол във фенол (3.0 g)

се загрява в продължение на 20 часа при 100°C. Излишният фенол се отстранява посредством дестилация и полученото кафяво масло се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуиран с 1:1 етилацетат:хексани и след това с етилацетат. Получава се хиначолинът **27** (430 mg, 43%) под формата на белезникаво восъкоподобно твърдо вещество. ¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz): δ: 8.61 (s, 1H), 7.92 (m, 3H), 7.82 (m, 4H), 7.51 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 6.74 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.45 (dt, 1H), 4.74 (dd, 2H), 2.09 (s, 3H).

Метод G': Метилестер на 3-[4-(1-бензил-1H-индазол-5-иламино)-хиначолин-6-ил]-акрилна киселина (28) и 3-[4-(4-феноксифениламино)-хиначолин-6-ил]-проп-2-ен-1-ол (29)

За превръщането на 4-феноксихиначолиновите междинни съединения **24** и **25** в съответните им 4-ариламинохиначолинови производни **28** и **29** е приложен метод, идентичен на използвания за трансформирането на междинното съединение **26** в **27**.

Метод H: {6-[3-(6-Амино-3-аза-бицикло[3,1,0]хекс-3-ил)-пропенил]-хиначолин-4-ил}-(1-бензенсулфонил-1H-индол-5-ил)-амин (30)

Смес от паладиев ацетат (6 mg, 0.027 mmol) и P(C₆H₄-*m*-SO₃Na)₃ (30 mg, 0.053 mmol) във вода (0.3 mL) се разбърква при стайна температура в продължение на 1 час, след което се прибавя алилацетат **16** (150 mg, 0.30 mmol) и (1a,5a,6a)-6-трет-бутилоксикарбониламино-3-азабицикло[3.1.0]хексан (получен както в Brighty, et. al., Synlett 1996, 1097-1099) (71 mg, 0.36 mmol) в CH₃CN (3 mL). Получената реакционната смес се разбърква в продължение на 1.5 часа при 50°C, разтваря се в етилацетат (10 mL) и се измива с воден разтвор на NH₄Cl и вода. Отделеният органичен слой се изсушава над Na₂SO₄ и се концентрира до получаване на кафяво

масло. Пречистването посредством препаративна TLC (елуиране с етилацетат) дава 31 mg жълто твърдо вещество. Полученото БОС-защитено съединение се разтваря в метанол (5 mL) и се освобождава от защита чрез пропускане при разбъркване на газообразен HCl през разтвора. След концентриране и изсушаване в дълбок вакуум се получава аминът **30** под формата на неговата хидрохлоридна сол (18 mg, 11 %): MS m/z (MH^+) 537.2; HPLC 4.423 минути.

Метод 1: 4-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-тетрахидро-пирин-4-ол хидрохлорид (32)

4-(4-Хлоро-хиназолин-6-илетинил)-тетрахидро-пирин-4-ол (31): Смес от 4-етинил-4-хидрокситетрахидропирин (70 mg, 0.55 mmol), 4-хлоро-6-йодохиназолин (145 mg, 0.50 mmol), бис-(трифенилфосфин)паладий(II) хлорид (24 mg, 7 mol %), мед(I) йодид (6.6 mg, 7 mol %) и диизопропиламин (56 mg, 0.55 mmol) в безводен THF (5 mL) се продухва с N_2 и се разбърква в продължение на 2 часа в азотна атмосфера. След разреждане с етилацетат (30 mL) сместа се измива с воден разтвор на NH_4Cl , H_2O и луга, изсушава се над Na_2SO_4 и се концентрира, давайки желания продукт под формата на жълто твърдо вещество. Прекристализацията в етилацетат/хексан дава 0.13 g (90%) жълто-кафяво твърдо вещество: ^1H NMR (CD_3OD) δ 1.88 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.00 (s, 1H).

4-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-тетрахидро-пирин-4-ол хидрохлорид (32): Смес от 4-(4-хлоро-хиназолин-6-илетинил)-тетрахидро-пирин-4-ол (43 mg, 0.15 mmol) и 4-феноксианилин (28 mg, 0.15 mmol) в 2 mL трет-BuOH/1,2-дихлороетан (1:1) се загрява с разбъркване в реакционен съд в продължение на 1 час при $90^\circ C$. Реакционната смес се охлажда,

разрежда се с CH_2Cl_2 и полученият продукт се изолира чрез филтруване, при което се получават 52 mg (73%) от **32** под формата на твърдо жълто вещество: ^1H NMR (CD_3OD) δ 1.86 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 7.05 (m, 4H), 7.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.75 (s, 2H); HPLC: 6.36 минути.

Метод J: (3-Метокси-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-4-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин

трет-Бутил естер на 4-(4-хлоро-хиназолин-6-илетинил)-пиперидин-1-карбоксилна киселина: Смес от трет-бутил естер на 4-етинил-пиперидин-1-карбоксилна киселина (1.12 g, 5.35 mmol), 4-хлоро-6-йодохиназолин (1.35 g, 4.65 mmol), дихлоробис-(трифенилфосфин)паладий(II) (0.16 g, 0.23 mmol), мед(I) йодид (0.044 g, 0.23 mmol) и диизопропиламин (0.47 g, 4.65 mmol) в безводен THF (20 mL) се разбърква под азот в продължение на 2 часа при стайна температура. След концентриране остатъкът се разтваря в CH_2Cl_2 (100 mL), измива се с воден разтвор на NH_4Cl и луга, изсушава се над натриев сулфат и се концентрира, давайки суровия продукт под формата на кафяво масло. Пречистването посредством колона със силикагел при използване на 20% EtOAc в хексан дава 1.63 g (94%) лепкаво жълто масло: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H), 1.67 - 1.75 (m, 2H), 1.87 - 1.92 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 3.20 - 3.26 (m, 2H), 3.78 (br d, 2H), 7.88 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 9.00 (s, 1H).

(3-Метокси-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-4-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин: Разтвор на трет-бутил естер на 4-(4-хлоро-хиназолин-6-илетинил)-пиперидин-1-карбоксилна киселина (131 mg, 0.304 mmol) и 3-метокси-4-феноксианилин хидрохлорид (77 mg, 0.306 mmol) в $^i\text{BuOH}/\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (1.0/1.0 mL) се загрява в плътно

24.08.01

затворен реакционен съд в продължение на 30 минути при 90°C. След охлаждане жълтата смес се разрежда с MeOH и през нея в продължение на 10 минути се пропуска газообразен HCl. След 2 часа разбъркване към утайката се прибавя EtOAc. Твърдото вещество, което се изолира чрез филтруване със смукално шише, се промива с EtOAc и се изсушава допълнително, давайки 105 mg (66%) жълто твърдо вещество: ^1H NMR (CD_3OD) δ 1.93 - 2.02 (m, 2H), 2.18 - 2.24 (m, 2H), 3.12 - 3.21 (m, 2H), 3.41 - 3.47 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.87 (d, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.27 (t, 2H), 7.33 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.83 (s, 1H); MS m/z (MH^+) 451.3.

Метод К: (3-Метил-4-фенокси-фенил)-[6-(1-пропил-пиперидин-3-илетинил)-хиназолин-4-ил]-амин

(3-Метил-4-фенокси-фенил)-[6-(1-пропил-пиперидин-3-илетинил)-хиназолин-4-ил]-амин: (3-Метил-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин (114 mg, 0.2 mmol) и пропионалдеhid (116 mg, 2.0 mmol) се разтварят в MeOH/ H_2O (5/0.5 mL) и pH се довежда до 5 с AcOH. Реакционната смес се разбърква една нощ при стайна температура, след което за време от 1 час се прибавя NaBH_3CN (13 mg, 0.2 mmol). След разбъркване в продължение на още един час реакционната смес се концентрира и остатъкът се разделя между CH_2Cl_2 (30 mL) и наситен Na_2CO_3 (20 mL). Отделеният органичен слой се изсушава над натриев сулфат и се концентрира. Пречистването посредством препаративна TLC с използване на 10 % MeOH в EtOAc дава свободният базичен продукт, който се превръща в хидрохлоридната сол, давайки 42 mg (38%) жълто твърдо вещество: ^1H NMR (CD_3OD) δ 1.03 (t, 3H), 1.78 - 1.87 (m, 4H), 2.01 - 2.08 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.96 (t, 1H), 3.07 - 3.19 (m, 3H), 3.31 (br, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 6.94 (m, 3H), 7.09 (t,

1H), 7.34 (t, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.75 (s, 1H); MS m/z (MH^+) 477.1.

Метод К: {6-[1-(2-Амино-етил)-пиперидин-3-илетинил]-хиназолин-4-ил}-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин

{6-[1-(2-Амино-етил)-пиперидин-3-илетинил]-хиназолин-4-ил}-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин: (3-Метил-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин (114 mg, 0.2 mmol) и трет-бутил N-(2-оксоетил)карбамат (320 mg, 2.0 mmol) се разтварят в MeOH/H₂O (5/0.5 mL) и pH се довежда до 5 с AcOH. Реакционната смес се разбърква една нощ при стайна температура, след което за време от 1 час се прибавя NaBH₃CN (13 mg, 0.2 mmol). След разбъркване в продължение на още един час реакционната смес се концентрира и остатъкът се разделя между CH₂Cl₂ (30 mL) и наситен Na₂CO₃ (20 mL). Отделеният органичен слой се изсушава над натриев сулфат и се концентрира. Пречистването посредством колона със силикагел при използване на 5% MeOH в EtOAc дава свободната база, която се разтваря в MeOH. През разтвора в продължение на 5 минути се пропуска газообразен HCl и освободеният от защита продукт се утаява под формата на хидрохлоридна сол. Сместа се разрежда с EtOAc и твърдата фаза се изолира чрез филтруване на смукално шише, промива се с EtOAc и се изсушава допълнително, при което се получават 83 mg (71%) жълто твърдо вещество: ¹H NMR (CD₃OD) δ 1.71 - 1.82 (br, 2H), 2.0 - 2.12 (br, 2H), 2.27 (s, 3H), 3.00 (t, 1H), 3.03 - 3.19 (br, 2H), 3.40 (br, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.62 (br d, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.89 (br d, 1H), 6.93 (m, 3H), 7.08 (t, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.77 (s, 1H); MS m/z (MH^+) 476.1.

Метод L: 3-{2-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-етил}-пиперидин-3-ол:

3-{2-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-етил}-пиперидин-3-ол:

Смес от 3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол дихидрохлорид (100 mg, 0.19 mmol) и Pd/C (10%, 6 mg) се разклащат в бутилка на Parr с водород при 50 psi в продължение на една нощ и се филтруват през слой от целит. Филтратът се концентрира до малък обем и на капки при разбъркване се прибавя към EtOAc. Твърдата фаза се изолира чрез филтруване на смукално шише, промива се с EtOAc и се изсушава допълнително до получаване на 89 mg (89%) жълто твърдо вещество: ^1H NMR (CD_3OD) δ 1.69 (dt, 1H), 1.81 (br d, 1H), 1.95 (t, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.28 (t, 3H), 2.93 (t, 1H), 3.02 (m, 3H), 3.18 (d, 1H), 3.31 (br, 1H), 6.94 (m, 3H), 7.08 (t, 1H), 7.34 (t, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.73 (s, 1H); MS m/z (MH^+) 455.2.

Метод М: N-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-2-морфолин-4-ил-ацетат

2-Хлоро-N-[3-(4-хлоро-хиназолин-6-ил)-проп-2-инил]-ацетамид: 2-Хлоро-N-проп-2-инил-ацетамид (385 mg; 2.93 mmol) и 4-хлоро-6-йодохиназолин (850 mg; 1 екв.) се разтварят в сух THF и диизопропиламин (296 mg; 0.41 ml; 1 екв.). Към тази смес се прибавя 0.04 екв. меден йодид (22 mg) и Pd (PPh_3) $_2\text{Cl}_2$ (82 mg). Реакционната смес се разбърква при стайна температура в азотна атмосфера в продължение на една нощ (~20 часа). След това разтворителят се отстранява във вакуум и остатъкът се разтваря в CH_2Cl_2 . Разтворът се прехвърля в делителна фуния и се измива еднократно с наситен NH_4Cl и с луга, изсушава се над Na_2SO_4 и разтворителят се отстранява във вакуум. Полученият продукт се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуиран с 1:1

хексан/EtOAc и се събират фракциите с $R_f = 0.25$. Те дават 2-хлоро-N-[3-(4-хлоро-хиназолин-6-ил)-проп-2-инил]-ацетамид под формата на бяло твърдо вещество (454 mg; 53%). ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 4.12 (2H, s), 4.40 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.91- 7.93 (1H, dd, $J = 2, 6.8$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 9.03 (1H, s), m/z (M⁺): 294.0, 296.0, 298.1.

2-Хлоро-N-{3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид: Разтвор на 2-Хлоро-N-[3-(4-хлоро-хиназолин-6-ил)-проп-2-инил]-ацетамид (50 mg; 0.17mmol) и 3-метил-4-феноксианилин (36 mg; 0.9 екв.) в 1,2-дихлороетан (1 ml) и *t*-бутанол (1 ml) се загрява при 87°C в продължение на 30 минути. Сместа след това се охлажда до стайна температура и се разрежда с етилацетат, за да се улесни допълнително утаяването. Разтворът след това се филтрува, давайки присъединеният продукт под формата на жълт прах (73 mg; 90%). 2.28 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.30 (2H, s), 6.93 (3H, d), 7.09 (1H, t), 7.34 (2H, t), 7.50-7.53 (1H, dd, $J = 2.6, 6$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8.06-8.08 (1H, dd, $J = 1.4, 7.2$ Hz), 8.68 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.75 (1H, s). LRMS (M⁺): 457.0, 459.1; (M⁻): 455.7, 419.6.

N-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-2-морфолин-4-ил-ацетамид: Към разтвор на 2-хлоро-N-{3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид (63 mg; 0.12 mmol) в толуен (10 ml) се прибавя 3 екв. морфолин (31 mg) и сместа се загрява една нощ при кипене. Реакционната смес се охлажда до стайна температура, морфолиновите соли се отфилтруват и разтворителят от филтратата се отстранява. Остатъкът се разтваря отново в CH_2Cl_2 с малко количество метанол и през разтвора в продължение на 2-3 минути се пропуска газообразен хлороводород. След това разтворът се концентрира до 2-3 ml, разрежда се с етилацетат и се филтрува до

получаването на N-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-2-морфолин-4-ил-ацетамид под формата на жълто/кафяво твърдо вещество (65 mg; 94%). ^1H NMR (400 MHz; CD_3OD) δ 2.27 (3H, s), 3.21 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.87 (2H, m), 4.04 (2H, m), 4.09 (2H, s), 4.36 (2H, s), 6.93 (3H, d, $J = 8.4$), 7.09 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.34 (2H, t, $J = 8$ Hz), 7.54 (1H, dd), 7.65 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.76 (1H, s), 8.80 (1H, s). LRMS (M^+): 508.0; (M^-): 506.0.

Метод N: (3-Метил-4-фенокси-фенил)-(6-нуперугин-4-илетинил-нупуго[3,4-d]нупимугин-4-ил)-амин

4,6-Дихлоро-нупуго[3,4-d]нупимугин: Към 6-хлоро-3Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-он (1.82 g, 10 mmol) се прибавя DMF (0.1 ml), последван от прибавяне на капки на тионилхлорид (10 ml). Колбата се свързва с хладник и тръбичка със сушител и съдържанието се загрява до кипене в продължение на 20 минути, при което твърдата фаза се разтваря. Загряването продължава още един час и след това разтворът се охлажда. Прибавя се толуен, така че да измие стените на колбата и разтворителите се изпаряват във вакуум. Образуването на азеотропна смес с толуен се повтаря два пъти и така полученото сурово вещество се взима за следващия етап.

(6-Хлоро-нупуго[3,4-d]нупимугин-4-ил)-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин: Полученият в предходната реакция 4,6-дихлоро-пиридо[3,4-d]пиримидин се разтваря в диоксан (50 ml). Прибавя се 3-метил-4-феноксианилин хидрохлорид (2.8 g, 12 mmol) и съдържанието се загрява до температура на банята -80°C в продължение на 3 часа, при което се появява жълта утайка. Допълнително се прибавя диоксан (20 ml) и съдържанието се загрява в продължение на 12 часа при -75°C . След това разтворът се

филтрува и жълтото твърдо вещество се оставя под вакуум до получаване на желания (6-хлоро-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин хидрохлорид (3.6 g, 100%). ^1H NMR (CD_3OD ; 400 MHz) δ 9.05 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.7, 7.5$ Hz, 2H), 7.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 3H), 2.29 (s, 3H). MS m/z (MH^+): 363.2

(3-Метил-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-4-илетинил-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-амин: Изсушена на пламък колба с форма на круша се зарежда с (6-хлоро-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин хидрохлорида (200 mg, 0.5 mmol), трет-бутилестер на 4-етинил-пиперидин-1-карбоксилна киселина (314 mg, 1.5 mmol), $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ (19 mg, 0.05 mmol), 1,4-бис(дифенилфосфино)бутан (32 mg, 0.075 mmol) и CuI (4.8 mg, 0.025 mmol). Прибавя се диоксан (5ml) се прибавя и към разбъркваната под аргон суспензия се прибавя диизопропиламин (0.32 ml, 2.28 mmol), при което по-голямата част от твърдата фаза се разтваря. Колбата (снабдена с хладник) се поставя в предварително загрята маслена баня и се загрява при температура 104°C в продължение на 14 часа, на края на които LC/MS показва изразходване на изходните вещества. Реакционната смес се филтрува през слой от силикагел, концентрира се и се хроматографира при градиент на елуиране 20-80% EtOAc -хексани, давайки желанят присъединен продукт под формата на твърдо вещество (165 mg, 62%). Твърдата фаза се разтваря в CH_2Cl_2 (и малки количества MeOH за улесняване на разтварянето), пропуска се газообразен HCl , последван от прибавяне на етер, при което се утаява твърдо вещество, което се изолира чрез филтруване и поставя под вакуум, давайки желания (3-метил-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-4-илетинил-пиридо[3,4-d]пиримидин-

4-ил)-амин под формата на дихидрохлоридна сол. ^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 9.12 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.3, 7.5$ Hz, 2H), 7.10 (app t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.19 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.0 (m, 2H). MS m/z (MH^+): 436.3.

Метод О: 4-Амино-4-метил-1-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол

5-(4-Хлоро-хиназолин-6-илетинил)-4,4-диметил-оксазолидин-2-он: Смес от 4,4-диметил-5-етинил-2-оксазолидинон (1.10 g, 7.90 mmol), 4-хлоро-6-йодохиназолин (1.63 g, 5.60 mmol), дихлоробис(трифенилфосфин)паладий(II) (200 mg, 0.28 mmol), меден йодид (53 mg, 0.28 mmol) и диизопропиламин (0.57 g, 5.60 mmol) в безводен THF (30 mL) се разбърква под азот в продължение на 4 часа при стайна температура. След концентриране остатъкът се разтваря в CH_2Cl_2 (80 mL), измива се с воден разтвор на NH_4Cl и луга, изсушава се над натриев сулфат и се концентрира, давайки суровия продукт под формата на кафяво масло. Пречистването посредством колона със силикагел при използване на 50-70% EtOAc в хексан дава 1.22 g (72%) жълто твърдо вещество: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 5.14 (s, 1H), 5.57 (br s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 8.38 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 9.05 (s, 1H).

4-Амино-4-метил-1-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол: Разтвор на 5-(4-хлоро-хиназолин-6-илетинил)-4,4-диметил-оксазолидин-2-он (151 mg, 0.5 mmol) и 3-метил-4-феноксианилин хидрохлорид (130 mg, 0.55 mmol) в $^i\text{BuOH}/\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (1:1, 2.0 mL) се загрява в плътно затворен реакционен съд в продължение на 30 минути при 90°C . След охлаждане получената жълта смес се разрежда с EtOAc до утаяване на по-голямо количество твърдо вещество, което се изолира чрез

24.08.01

филтруване на смукално шише, промива се с EtOAc и след това се изсушава, давайки 215 mg (86%) жълто твърдо вещество. Това вещество (215 mg, 0.43 mmol) се смесва веднага с KOH (0.51 g, 9.0 mmol) в MeOH/H₂O (9/3 mL) и се загрява при кипене в продължение на 20 часа. След охлаждане реакционната смес се неутрализира с 0.60 g (10.0 mmol) AcOH и се концентрира. Остатъкът се суспендира в CH₂Cl₂ и пречиства в колона със силикагел, елуиран с 20% MeOH в CH₂Cl₂. Пречистената свободна база се концентрира до хидрохлоридната сол, при което се получават 46 mg (22%) жълто твърдо вещество: ¹H NMR (CD₃OD) δ 1.49 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 4.64 (s, 1H), 6.93 (m, 3H), 7.09 (t, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.87 (s, 1H); MS *m/z* (MH⁺) 439.2.

Следващите примери са получени с използване на описаните по-горе методи. В следващата таблица терминът "min" се отнася до минути. Примерните номера не съответстват на номерата на съединенията, цитирани в предходната част с примерите.

ТАБЛИЦА

Пример	Метод за получаване	Наименование по IUPAC	LRMS (MH ⁺)	HPLC време на задръжане (мин.)
1	I	2-Метил-4-[4-(4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-бут-3-ин-2-ол	396.1	6.88
2	G'	3-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-(E)-проп-2-ен-1-ол	370.1	6.06

24.08.01

3	В	(6-Циклобутил-хиназолин-4-ил)-(4-фенокси-фенил)-амин	368.2	8.35
4	В	(6-Циклопропил-хиназолин-4-ил)-(4-фенокси-фенил)-амин	354.2	7.62
5	І	1-Метокси-2-метил-4-[4-(4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-бут-3-ин-2-ол	426.1	6.66
6	І	4-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-2-пиридин-4-ил-бут-3-ин-2-ол	459.0	6.56
7	І	1-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-циклогексанол	436.1	7.80
8	Г	N-Метил-3-[4-(4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-акриламид	397.2	5.81
9	Г'	3-[4-(4-Бензил-фениламино)-хиназолин-6-ил]-(Е)-проп-2-ен-1-ол	368.2	6.20
10	Г'	N,N-Диетил-3-[6-(3-гидрокси-(Е)-пропепил)-хиназолин-4-иламино]-бензамид	377.2	4.28
11	І	4-[4-(4-Бензилокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-1-метил-пиперидин-4-ол	465.1	4.88
12	І	4-[4-(1-Бензенсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илетинил]-1-метил-пиперидин-4-ол	538.2, 445.0	4.86

13	I	4-[4-(4-Бензил-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-1-метил-пиперидин-4-ол	449.2, 356.2	5.11
14	I	1-Метил-4-[4-(4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-4-ол	451.2, 143.2	4.89
15	B	3-(6-Циклобутил-хиназолин-4-иламино)-N,N-диетил-бензамид	375.3	6.24
16	B	(4-Бензил-фенил)-(6-циклобутил-хиназолин-4-ил)-амин	366.3	8.491
17	B	(6-Циклобутил-хиназолин-4-ил)-(1H-индол-5-ил)-амин	315.3	5.63
18	B	(4-Бензилокси-фенил)-(6-циклобутил-хиназолин-4-ил)-амин	382.2	7.98
19	G'	3-[4-(1H-Индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-(E)-проп-2-ен-1-ол	317.3	3.66
20	G'	3-[4-(4-Бензилокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-(E)-проп-2-ен-1-ол	384.3	5.85
21	I	4-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-тетрахидро-пиран-4-ол	438.1	6.34
22	I	4-[4-(1-Бензенсульфонил-1H-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-2-метил-бут-3-ин-2-ол	483.2	6.55
23	I	4-[4-(1H-Индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-2-метил-бут-3-ин-2-ол	343.2	4.61

24	I	4-[4-(4-Бензил-фениламино)-хиназолин-6-ил]-2-метил-бут-3-ин-2-ол	394.2	7.06
25	C	Етилестер на 3-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-циклобутанкарбоксилна киселина	440.2	7.93/7.83
26	B	(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-ил)-(6-циклобутил-хиназолин-4-ил)-амин	455.2	7.80
27	I	4-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-2-пиридин-3-ил-бут-3-ин-2-ол	459.2	6.64
28	I	4-[4-(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-2-пиридин-3-ил-бут-3-ин-2-ол	546.2	6.27
29	G'	3-[4-(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-(Е)-проп-2-ен-1-ол	457.2	5.80
30	G'	3-[4-(1-Бензил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-(Е)-проп-2-ен-1-ол	407.3	5.72
31	G'	3-[4-(1-Бензил-1Н-индазол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-(Е)-проп-2-ен-1-ол	408.2	5.15
32	I	4-[4-(1-Бензил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илетинил]-1-метил-пиперидин-4-ол	488.2	4.84

33	I	4-[4-(4-Бензил-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-тетрахидро-пиран-4-ол	525.1	6.11
34	I	4-[4-(1-Бензенсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илетинил]-тетрахидро-пиран-4-ол	436.2	6.56
35	A	(1-Бензенсульфонил-1Н-индол-5-ил)-[6-(3-имидазол-1-ил-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин	505.2	5.80
36	I	5-Метокси-3,5-диметил-1-[4-(4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-гекс-1-ин-3-ол	468.3	8.01
37	I	1-[4-(4-Бензил-фениламино)-хиназолин-6-ил]-5-метокси-3,5-диметил-гекс-1-ин-3-ол	466.3	8.21
38	I	1-[4-(1-Бензенсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-5-метокси-3,5-диметил-гекс-1-ин-3-ол	555.2	7.55
39	I	4-[4-(4-Бензил-фениламино)-хиназолин-6-ил]-2-пиридин-3-ил-бут-3-ин-2-ол	457.4	6.79
40	I	4-[4-(4-Бензил-фениламино)-хиназолин-6-ил]-2-пиридин-4-ил-бут-3-ин-2-ол	457.3	6.71
41	A	(1-Бензенсульфонил-1Н-индол-5-ил)-[6-(3-диметиламино-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин	482.2	5.16

42	G	3-[4-(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-(Е)-алилестер на оцетна киселина	499.2	7.01
43	C	Етилестер на 3-[4-(1-бензенсулфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-циклобутанкарбоксилна киселина	527.2	7.54/7.64
44	I	1-Метил-4-{4-[1-(пропан-2-сулфонил)-1Н-индол-5-иламино]-хиназолин-6-илетинил}-пиперидин-4-ол	504.3	4.41
45	H	{6-[3-(6-Амино-3-аза-бицикло[3.1.0]хекс-3-ил(1а,5а,6а))-пропепил]-хиназолин-4-ил}-(1-бензенсулфонил-1Н-индол-5-ил)-амин	537.2	4.42
46	I	2-Метил-4-{4-[1-(пропан-2-сулфонил)-1Н-индол-5-иламино]-хиназолин-6-ил}-бут-3-ин-2-ол	449.2	6.11
47	I	4-[4-(4-Бензилокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-2-метил-бут-3-ин-2-ол	410.3	6.63
48	I	N,N-Диетил-3-[6-(3-хидрокси-3-метил-бут-1-инил)-хиназолин-4-иламино]-бензамид	403.3	5.06

49	I	4-[4-(1-Бензенсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-2-пиридин-4-ил-бут-3-ин-2-ол	546.3	6.26
50	D	{3-[4-(1-Бензенсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-циклобутил}-метанол	485.2	5.97
51	A	(1-Бензенсульфонил-1Н-индол-5-ил)-{6-[3-{2-метокси-етиламино)-проп-1-инил]-хиназолин-4-ил}-амин	512.2	5.11
52	A	(1-Бензенсульфонил-1Н-индол-5-ил)-{6-[3-(2-пиперидин-1-ил-етиламино)-проп-1-инил]-хиназолин-4-ил}-амин	563.2	5.23
53	E	{3-[4-(1-Бензенсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-циклобутил}-пиролидин-1-ил-метанон	552.2	6.45/6.64
54	A	(1-Бензенсульфонил-1Н-индол-5-ил)-[6-(3-морфолин-4-ил-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин	524.2	6.45
55	A	(1-Бензенсульфонил-1Н-индол-5-ил)-{6-[3-(1,1-диоксо-1&-тиоморфолин-4-ил)-проп-1-инил]-хиназолин-4-ил}-амин	572.2	6.36
56	A	(1-Бензенсульфонил-1Н-индол-5-ил)-[6-(3-метиламино-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин	468.2	4.89
57	A	(1-Бензенсульфонил-1Н-индол-5-	567.2	5.05

		ил)-{6-[3-(2-морфолин-4-ил- етиламино)-проп-1-инил]- хиназолин-4-ил}-амин		
58	A	(1-Бензенсульфонил-1Н-индол-5- ил)-(6-{3-[3-(4-метил-пиперазин- 1-ил)-пропиламино]-проп-1- инил}-хиназолин-4-ил)-амин	594.2	4.41
59	A	(1-Бензенсульфонил-1Н-индол-5- ил)-[6-(3-пиролидин-1-ил-проп-1- инил)-хиназолин-4-ил]-амин	508.3	5.21
60	I	4-[4-(1-Бензил-1Н-индазол-5- иламино)-хиназолин-6-ил- етинил]-тетрахидро-пиран-4-ол	476.2	5.55
61	I	4-[4-(1-Бензил-1Н-индол-5- иламино)-хиназолин-6- илетинил]-тетрахидро-пиран-4- ол	475.2	6.16
62	I	4-[4-(1-Циклопропилметил-1Н- индол-5-иламино)-хиназолин- илетинил]-тетрахидро-пиран-4- ол	439.3	5.82
63	I	4-[4-(1-Етансульфонил-1Н-индол- 5-иламино)-хиназолин-6- илетинил]-тетрахидро-пиран-4- ол	477.2	5.34
64	I	4-[4-(1-Метансульфонил-1Н- индол-5-иламино)-хиназолин-6- илетинил]-тетрахидро-пиран-4- ол	463.2	4.99

65	G'	Метилестер на 3-[4-(1-бензил-1Н-индазол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-(Е)-акрилна киселина	436.2	6.59
66	I	1-[4-(1-Бензил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илетинил]-циклохексанол	473.3	7.51
67	I	1-[4-(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илетинил]-циклохексанол	523.3	7.37
68	I	4-[4-(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-1-метокси-2-метил-бут-3-ин-2-ол	513.3	6.37
69	I	4-[4-(1-Бензил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-1-метокси-2-метил-бут-3-ин-2-ол	463.3	6.43
70	I	4-[4-(1-Бензил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-2-пиридин-3-ил-бут-3-ин-2-ол	496.2	6.38
71	J	4-[4-(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-4-ол	524.2	4.78
72	J	(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-ил)-(6-пиперидин-4-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин	508.1	5.67
73	J	[6-(4-Амино-тетрахидро-пиран-4-илетинил)-хиназолин-4-ил]-(1-бензенсулфонил-1Н-индол-5-ил)-амин	524.3	5.00

74	I	4-[4-(4-Бензилокси-фенил-амино)-хиназолин-6-илетинил]-тетрахидро-пиран-4-ол	452.3	6.26
75	I	4-{4-[3-Метил-4-(пиридин-2-илметокси)-фениламино]-хиназолин-6-илетинил}-тетрахидро-пиран-4-ол	467.3	5.24
76	I	1-Метил-4-{4-[3-метил-4-(пиридин-2-илметокси)-фениламино]-хиназолин-6-илетинил}-пиперидин-4-ол	480.3	4.07
77	J	3-[4-(1-Бензенсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	524.2	5.6
78	I	1-Циклопропил-3-{4-[1-(пропан-2-сульфонил)-1Н-индол-5-иламино]-хиназолин-6-ил}-проп-2-ин-1-ол	461.1	6.23
79	I	1-Циклопропил-3-[4-(4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-ин-1-ол	408.2	7.00
80	I	4-Метил-1-[4-(4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	410.3	7.48
81	I	1-[4-(1-Бензенсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-4-метил-пент-1-ин-3-ол	497.2	7.09
82	I	1-[4-(1-Бензил-1Н-индазол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-4-	448.3	6.58

		метил-пент-1-ин-3-ол		
83	I	4-Метил-1-{4-[1-(пропан-2-сулфонил)-1Н-индол-5-иламино]-хиназолин-6-ил}-пент-1-ин-3-ол	463.2	6.69
84	I	1-{4-(4-Бензилокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-4-метил-пент-1-ин-3-ол	424.2	7.31
85	I	4-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-4-ол	437.2	4.81
86	I	4-{4-[4-(1-Фенил-етокси)-фениламино]-хиназолин-6-илетинил}-тетрахидро-пиран-4-ол	466.2	6.46
87	I	1-[4-(1-Бензил-1Н-индазол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-4,4-диметил-пент-1-ин-3-ол	462.3	7.00
88	I	4,4-Диметил-1-[4-(4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	424.2	7.89
89	I	4,4-Диметил-1-{4-[1-(пропан-2-сулфонил)-1Н-индол-5-иламино]-хиназолин-6-ил}-пент-1-ин-3-ол	477.2	7.12
90	I	1-[4-(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-4,4-диметил-пент-1-ин-3-ол	511.2	7.51
91	I	1-[4-(4-Бензилокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-4,4-диметил-пент-1-ин-3-ол	438.2	7.74

92	I	4,4-Диметил-1-{4-[4-(1-фенил-етокси)-фениламино]-хиназолин-6-ил}-пент-1-ин-3-ол	452.3	7.95
93	J	3-[4-(1-Бензил-1Н-индазол-5-иламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	475.2	4.42
94	J	N,N-Диетил-3-[6-(3-гидрокси-пиперидин-3-илетинил)-хиназолин-4-иламино]-бензамид	444.3	3.74
95	J	3-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	437.2	4.97
96	J	3-[4-(4-Бензилокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	451.3	4.94
97	J	3-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	471.2	5.38
98	J	3-[4-(4-Бензил-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	435.2	5.16
99	J	3-[4-(1Н-Индол-5-иламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	384.2	3.22
100	I	3-[4-(1-Бензенсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-1-циклобутил-проп-2-ин-1-ол	509.1	7.21
101	I	1-Циклобутил-3-{4-[1-(пропан-2-сульфонил)-1Н)-индол-5-	475.2	6.81

		иламино]-хиназолин-6-ил}-проп-2-ин-1-ол		
102	I	3-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-циклобутил-проп-2-ин-1-ол	456.2	8.11
103	I	1-Циклобутил-3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-ин-1-ол	436.27	.95
104	I	3-[4-(1-Бензил-1Н-индазол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-1-циклобутил-проп-2-ин-1-ол	460.2	6.69
105	I	1-Циклобутил-3-[4-(4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-ин-1-ол	422.2	7.59
106	J	3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-пиролидин-2-ил-проп-2-ин-1-ол	451.2	5.26
107	I	3-[4-(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илетинил]-1-метил-пиперидин-3-ол	538.2	4.92
108	J	3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиролидин-3-ол	437.2	5.08
109	J	3-[4-(1-Бензил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-1-пиролидин-2-ил-проп-2-ин-1-ол	474.2	5.00
110	I	5-[4-(4-Бензил-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-4,4-диметил-оксазолидин-2-он	449.2	7.03

111	I	4,4-Диметил-5-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-оксазолидин-2-он	465.2	7.17
112	I	5-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-4,4-диметил-оксазолидин-2-он	485.1	7.34
113	I	5-[4-(1-Бензил-1Н-индазол-5-иламино)-хиназолин-6-илетинил]-4,4-диметил-оксазолидин-2-он	489.2	6.00
114	I	5-[4-(1-Бензил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илетинил]-4,4-диметил-оксазолидин-2-он	488.2	6.58
115	I	5-[4-(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илетинил]-4,4-диметил-оксазолидин-2-он	538.1	6.21
116	J	3-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиролидин-3-ол	457.1	5.27
117	J	3-[4-(1-Бензил-1Н-индазол-5-иламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиролидин-3-ол	461.2	4.31
118	J	3-{4-[1-(Пропан-2-сулфонил)-1Н-индол-5-иламино]-хиназолин-6-илетинил}-пиролидин-3-ол	476.1	4.35

119	J	3-[4-(3-Бензилокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиролидин-3-ол	437.2	4.85
120	J	3-[4-(3-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиролидин-3-ол	423.2	4.87
121	J	3-(4-(1-Бензил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илетинил)-пиролидин-3-ол	460.0	4.81
123	J	3-[4-(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиролидин-3-ол	510.2	4.82
124	J	3-[4-(1-Бензил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	474.2	4.92
125	J	3-{4-[3-Метил-4-(пиридин-2-илметокси)-фениламино]-хиназолин-6-илетинил}-пиперидин-3-ол	466.2	4.14
126	J	3-{4-[1-(Пропан-2-сулфонил)-1Н-индол-5-иламино]-хиназолин-6-илетинил}-пиперидин-3-ол	490.1	4.46
127	J	3-(4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил)-1-пиролидин-2-ил-проп-2-ин-1-ол	437.2	5.08
128	J	3-[4-(1-Бензил-1Н-индазол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-1-пиролидин-2-ил-проп-2-ин-1-ол	475.2	4.45
129	J	3-{4-[1-(Пропан-2-сулфонил)-1Н-	490.2	4.52

		индол-5-иламино]-хиназолин-6-ил}-1-пирролидин-2-ил-проп-2-ин-1-ол		
130	J	3-[4-(4-Бензилокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-пирролидин-2-ил-проп-2-ин-1-ол	451.2	4.99
131	J	3-[4-(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-1-пирролидин-2-ил-проп-2-ин-1-ол	524.2	4.94
132	O	4-Амино-1-[4-(3-хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-4-метил-пент-1-ин-3-ол	459.1	5.41
133	J	3-[4-(3-Флуоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	455.2	5.19
134	J	3-[4-(4-Фенокси-3-трифлуорометил-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	505.1	5.61
135	J	4-Амино-1-[4-(1-бензенсулфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	498.1	4.82
136	J	3-{4-[4-(3-Метокси-фенокси)-3-метил-фениламино]-хиназолин-6-илетинил}-пиперидин-3-ол	481.2	5.15
137	J	3-[4-(3-Метил-4-м-толилокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	465.1	5.56

138	J	3-{4-[4-(2-Метокси-фенокси)-3-метил-фениламино]-хиназолин-6-илетинил}-пиперидин-3-ол	481.1	4.94
139	J	3-[4-(3-Метил-4-о-толилокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	465.2	5.50
140	L	3-{2-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-етил}-пиперидин-3-ол	455.2	4.93
141	J	3-{4-[3-Хлоро-4-(пиридин-2-илметокси)-фениламино]-хиназолин-6-илетинил}-пиперидин-3-ол	486.0	4.38
142	J	3-[4-(5-Метил-6-фенокси-пиридин-3-иламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	452.0	4.70
143	L	3-{2-[4-(4-Бензил-фениламино)-хиназолин-6-ил]-етил}-пиперидин-3-ол	439.2	4.81
144	I	5-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-4,4-диметил-оксазолидин-2-он	481.2	6.64
145	I	1-Метил-3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	465.2	5.34
146	L	3-{2-[4-(1Н-Индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-етил}-пиперидин-3-ол	388.3	2.86

147	I	3-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил-етинил]-1-метил-пиперидин-3-ол	481.1	4.96
148	I	3-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил-етинил]-1-метил-пиперидин-3-ол	485.1	5.48
149	J	Эндо- α -3-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-3-ол	497.1	5.47
150	J	Эндо- α -3-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-3-ол	493.2	4.95
151	J	Эндо- α -3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-3-ол	477.2	5.29
152	J	Экзо- β -3-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-3-ол	497.1	5.35
153	J	Экзо- β -3-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-3-ол	493.2	4.86
154	J	Экзо- β -3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-3-ол	477.2	5.21

155	J	Екзо-β-3-[4-(4-Фенокси-фенил-амино)-хиназолин-6-илетинил]-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-3-ол	463.2	4.96
156	J	(-)-3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	451.2	5.22
157	J	(+)-3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	451.2	5.22
158	J	Ендо-α-3-[4-(4-Фенокси-фенил-амино)-хиназолин-6-илетинил]-3-аза-бицикло[3.2.1]октан-3-ол	463.2	5.02
159	J	4-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-4-ол	467.2	4.77
160	J	4-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-4-ол	471.1	5.26
161	J	4-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-4-ол	451.2	5.09
162	I	4-[4-(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-7-илетинил]-тетрахидро-пиран-4-ол	525.1	6.02
163	I	4-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-7-илетинил]-тетрахидро-пиран-4-ол	438.1	6.25
164	J	1-(3-Аза-бицикло[3.1.0]гекс-6-ил	479.1	5.73

		(1 α ,5 α ,6 α))-3-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-ин-1-ол		
165	J	1-(3-Аза-бицикло[3.1.0]гекс-6-ил (1 α ,5 α ,6 α))-3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-ин-1-ол	463.1	5.16
166	J	1-(3-Аза-бицикло[3.1.0]гекс-6-ил (1 α ,5 α ,6 α))-3-[4-(4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-ин-1-ол	449.0	4.89
167	J	3-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-7-илетинил]-пиперидин-3-ол	437.2	5.09
168	J	3-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-7-илетинил]-пиперидин-3-ол	467.2	4.97
169	J	3-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-7-илетинил]-пиперидин-3-ол	471.1	5.48
170	J	3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-7-илетинил]-пиперидин-3-ол	451.2	5.35
171	O	4-Амино-1-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-4-метил-пент-1-ин-3-ол	455.2	4.91
172	O	4-Амино-4-метил-1-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-	439.2	5.26

24.08.01

		хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол		
173	J	3-[4-(3-Етинил-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	369.2	4.11
174	J	3-[4-(3-Хлоро-4-флуоро-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	397.1	4.43
175	J	[6-(4-Амино-тетрахидро-пиран-4-илетинил)-хиназолин-4-ил]-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин	451.2	5.43
176	J	[6-(4-Амино-тетрахидро-пиран-4-илетинил)-хиназолин-4-ил]-(4-фенокси-фенил)-амин	437.2	5.15
177	J	[6-(4-Амино-тетрахидро-пиран-4-илетинил)-хиназолин-4-ил]-(3-метокси-4-фенокси-фенил)-амин	467.2	5.00
178	J	(3-Метокси-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-2-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин	451.0	5.25
179	J	(3-Метил-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-2-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин	435.0	5.71
180	J	(4-Фенокси-фенил)-(6-пиперидин-2-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин	421.2	5.32
181	J	(3-Хлоро-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-2-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин	455.0	5.84
182	J	3-[4-(4-Фенокси-фениламино)-	451.2	5.16

		хиназолин-6-ил]-1-пиперидин-2-ил-проп-2-ин-1-ол		
183	J	3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-пиперидин-2-ил-проп-2-ин-1-ол	465.2	5.44
184	J	3-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-пиперидин-2-ил-проп-2-ин-1-ол	485.1	5.58
185	J	3-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-пиперидин-2-ил-проп-2-ин-1-ол	481.2	5.05
186	J	(4-Фенокси-фенил)-(6-пиперидин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин	421.2	5.27
187	J	(3-Метокси-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин	451.2	5.21
188	J	(3-Хлоро-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин	455.0	5.79
189	J	3-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-пиперидин-3-ил-проп-2-ин-1-ол	451.0	5.00
190	J	3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-пиперидин-3-ил-проп-2-ин-1-ол	465.0	5.26
191	J	3-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-пиперидин-3-ил-проп-2-ин-1-ол	481.0	4.86

192	J	3-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-пиперидин-3-ил-проп-2-ин-1-ол	485.0	5.34
193	I	1-Метил-4-(4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил)-пиперидин-4-ол	465.0	5.18
194	I	4-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил-етинил]-1-метил-пиперидин-4-ол	485.0	5.34
195	I	4-{4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил-етинил}-1-метил-пиперидин-4-ол	481.0	4.81
196	I	N,N-Диетил-3-[6-(4-гидрокси-тетрахидро-пиран-4-илетинил)-хиназолин-4-иламино]-бензамид	445.3	4.66
197	A	(3-{3-[4-(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-3-аза-бицикло-[3.1.0]гекс-6-ил)-метанол	550.3	5.38
198	I	4-{4-[1-(Пропан-2-сулфонил)-1Н-индол-5-иламино]-хиназолин-6-илетинил}-тетрахидро-пиран-4-ол	491.2	5.66
199	I	4-[4-(1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илетинил]-тетрахидро-пиран-4-ол	385.2	4.22
200	A	1-Метил-3-[4-(4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-	451.3	5.04

		илетинил]-пиперидин-3-ол		
201	J	3-(4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил)-1-пиролидин-2-ил-проп-2-ин-1-ол	471.0	5.40
202	I	1-[4-(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	430.1	7.57
203	I	1-{4-[1-(Пропан-2-сулфонил)-1Н-индол-5-иламино]-хиназолин-6-ил}-пент-1-ин-3-ол	449.2	6.28
204	I	1-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	430.1	7.57
205	I	1-{4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил}-пент-1-ин-3-ол	410.2	7.39
206	I	1-[4-(1-Бензил-1Н-индазол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	434.2	6.16
207	I	1-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	396.2	7.04
208	I	3-{4-[4-(3-Флуоро-фенокси)-3-метил-фениламино]-хиназолин-6-илетинил}-пиперидин-3-ол	469.1	5.32
209	J	3-{4-[4-(4-Метокси-фенокси)-3-метил-фениламино]-хиназолин-6-илетинил}-пиперидин-3-ол	481.2	5.10
210	J	4-Амино-1-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-	425.2	5.13

		хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол		
211	J	4-Амино-1-[4-(4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	410.3	4.86
212	J	4-Амино-1-[4-(3-хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	445.2	5.27*
213	J	4-Амино-1-{4-[1-(пропан-2-сулфонил)-1Н-индол-5-иламино]-хиназолин-6-ил}-пент-1-ин-3-ол	464.1	4.37
214	J	4-Амино-1-{4-[4-(3-флуоро-фенокси)-3-метил-фениламино]-хиназолин-6-ил}-пент-1-ин-3-ол	443.2	5.25
215	J	3-{4-[4-(4-Флуоро-фенокси)-3-метил-фениламино]-хиназолин-6-илетинил}-пиперидин-3-ол	469.2	5.28
216	J	3-{4-[4-(2-Флуоро-фенокси)-3-метил-фениламино]-хиназолин-6-илетинил}-пиперидин-3-ол	469.2	5.22
217	J	3-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	467.2	4.85
218	J	3-{4-[1-(3-Флуоро-бензил)-1Н-индазол-5-иламино]-хиназолин-6-илетинил}-пиперидин-3-ол	493.2	4.23
219	J	3-{4-[1-(3-Метокси-бензил)-1Н-индазол-5-иламино]-хиназолин-6-илетинил}-пиперидин-3-ол	505.11	4.41

220	J	3-{4-[1-(3-Метил-бензил)-1Н-индазол-5-иламино]-хиназолин-6-илетинил}-пиперидин-3-ол	489.2	4.70
221	J	3-{4-[1-(2-Флуоро-бензил)-1Н-индазол-5-иламино]-хиназолин-6-илетинил}-пиперидин-3-ол	493.2	4.47
222	J	2-Хлоро-N,N-диэтил-4-[6-(3-гидрокси-пиперидин-3-илетинил)-хиназолин-4-иламино]-бензамид	478.2	4.08
223	J	3-[4-(3-Бромо-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	516.0	5.41
224	J	3-[4-(3,5-Дихлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	506.1	5.64
225	J	3-[4-(3-Метил-4-фенилсульфанил-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	467.2	5.64
226	J	3-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пирролидин-3-ол	453.2	4.76
227	J	4-Амино-1-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	441.2	4.78
228	J	1-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	426.2	6.83
229	J	3-[4-(4-Бензенсульфинил-3-метил-	483.1	4.08

		фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол		
230	J	3-[4-(4-Бензенсульфонил-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	485.1	4.49
231	J	3-[4-(4-Бензенсульфинил-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	469.1	3.89
232	J	3-[4-(4-Бензенсульфонил-3-метил-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	499.1	4.65
233	J	3-[4-(4-Циклопентилокси-3-метил-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	443.2	5.30
234	J	3-[4-(4-Циклобутокс-3-метил-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	429.2	4.97
235	J	5-[6-(3-Хидрокси-пиперидин-3-илетинил)-хиназолин-4-иламино]-2-фенокс-бензонитрил	462.2	4.86
236	J	3-[4-(4-Циклохексилокси-3-метил-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	457.3	5.62
237	J	3-[4-(4-Фениламино-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	436.2	4.58
238	J	3-[4-(3-Фенил-1Н-индазол-6-иламино)-хиназолин-6-	461.2	3.86

		илетинил]-пиперидин-3-ол		
239	I	4-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-2-метил-бут-3-ин-2-ол	410.2	7.22
240	I	4-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-2-метил-бут-3-ин-2-ол	430.1	7.39
241	I	4-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-2-метил-бут-3-ин-2-ол	426.2	6.67
242	I	[6-(3-Метил-бут-1-инил)-хиназолин-4-ил]-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин	394.2	9.08
243	I	(3-Метокси-4-фенокси-фенил)-[6-(3-метил-бут-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин	410.2	8.47
244	I	(3-Хлоро-4-фенокси-фенил)-[6-(3-метил-бут-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин	414.1	9.21
245	J	3-[4-(4-Бензил-3-метил-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	449.2	5.37
246	J	[6-(3-Амино-3-метил-бут-1-инил)-хиназолин-4-ил]-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин	395.2	5.13
247	J	[6-(3-Амино-3-метил-бут-1-инил)-хиназолин-4-ил]-(4-фенокси-фенил)-амин	409.2	5.45
248	J	[6-(3-Амино-3-метил-бут-1-	425.2	5.04

		инил)-хиназолин-4-ил]-(3-метокси-4-фенокси-фенил)-амин		
249	J	[6-(3-Амино-3-метил-бут-1-инил)-хиназолин-4-ил]-(3-хлоро-4-фенокси-фенил)-амин	429.1	5.56
250	J	[6-(3-Амино-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-(4-фенокси-фенил)-амин	367.2	4.78
251	J	[6-(3-Амино-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин	381.2	5.09
252	J	[6-(3-Амино-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-(3-метокси-4-фенокси-фенил)-амин	397.2	4.72
253	J	[6-(3-Амино-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-(3-хлоро-4-фенокси-фенил)-амин	401.1	5.28
254	J	[6-(3-Метиламино-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-(4-фенокси-фенил)-амин	381.2	5.05
255	J	(6-(3-Метиламино-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин	395.2	5.32
256	J	(3-Метокси-4-фенокси-фенил)-[6-(3-метиламино-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин	411.2	4.87
257	J	(3-Хлоро-4-фенокси-фенил)-[6-(3-метиламино-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин	415.1	5.45

258	A	[6-(3-Диметиламино-проп-1-инил]-хиназолин-4-ил]-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин	409.3	5.94
259	J	3-[4-(3-Этил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	465.2	5.54
260	J	3-[4-(3-Метил-4-р-толилокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	465.2	5.52
261	J	3-(4-(3-Гидрокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	453.1	4.34
262	J	2-Амино-4-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-бут-3-ин-1-ол	411.2	4.95
263	J	2-Амино-4-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-бут-3-ин-1-ол	427.1	4.60
264	J	3-[4-(3-Етоксид-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	481.1	5.59
265	J	3-(4-(3-Изопропокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	495.2	5.40
266	J	3-[4-(2-Флуоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	455.2	4.9
267	J	3-[4-(4-Флуоро-2-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-	455.2	4.61

		илетинил]-пиперидин-3-ол		
268	J	3-[4-(4-Пиридин-2-илметил-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	436.2	3.59
269	J	2-Амино-1-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-циклохексанол	465.1	5.45
270	J	2-Амино-1-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-циклохексанол	481.2	5.10
271	J	1-Метиламино-4-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-бут-3-ин-2-ол	425.2	5.08
272	J	4-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-метиламино-бут-3-ин-2-ол	441.2	4.76
273	A'	(3-Метил-4-фенокси-фенил)-[6-(3-пиперазин-1-ил-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин	450.0	5.25
274	A	(3-Метил-4-фенокси-фенил)-[6-(3-пиролидин-1-ил-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин	435.0	5.95
275	A'	(3-Метокси-4-фенокси-фенил)-[6-(3-пиперазин-1-ил-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин	466.3	4.95
276	I	3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-	477.2	5.31

		илетинил]-1-аза- бицикло[2.2.2]октан-3-ол		
277	J	3-{4-[4-(2,6-Дифлуоро-фенокси)- 3-метил-фениламино]- хиназолин-6-илетинил]- пиперидин-3-ол	487.0	5.22
278	A'	6-[3-(6-Амино-3-аза- бицикло[3.1.0]гекс-3- ил(1 α ,5 α ,6 α))-проп-1-инил]- хиназолин-4-ил}-(3-метил-4- фенокси-фенил)-амин	462.3	5.38
279	A	(3-Метил-4-фенокси-фенил)-[6- (3-морфолин-4-ил-проп-1-инил)- хиназолин-4-ил]-амин	451.0	7.27
280	A	(3-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси- фениламино)-хиназолин-6-ил]- проп-2-инил}-3-аза- бицикло[3.1.0]гекс-6-ил (1 α ,5 α ,6 α))-метанол	477.3	5.70
281	A'	(3-Метил-4-фенокси-фенил)-{6- [3-(2-метил-пиперазин-1-ил)- проп-1-инил]-хиназолин-4-ил}- амин	464.1	5.49
282	A'	{6-[3-(2,6-Диметил-пиперазин-1- ил)-проп-1-инил]-хиназолин-4- ил}-(3-метил-4-фенокси-фенил)- амин	478.3	5.57
283	A	(3-Метил-4-фенокси-фенил)-{6- [3-(4-метил-пиперазин-1-ил)-	464.0	5.60

		проп-1-инил]-хиназолин-4-ил}-амин		
284	A	1-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперидин-4-ол	465.0	5.45
285	A	1-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиролидин-3-ол	451.3	5.38
286	K	(3-Метил-4-фенокси-фенил)-[6-(1-метил-пиперидин-3-илетинил)-хиназолин-4-ил]-амин	449.5	5.86
287	A	(1-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиролидин-2-ил)-метанол	465.3	5.51
288	A	(1-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперидин-2-ил)-метанол	479.1	5.58
289	A	(1-{3-[4-(3-Метил-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперидин-3-ил)-метанол	478.9	5.59
290	A	2-(Метил-{3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-амино)-етанол	439.1	5.45
291	A'	3-Метил-2-{3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-	467.4	5.72

		хиназолин-6-ил]-проп-2-иниламино}-бутан-1-ол		
292	A	(3-Метил-4-фенокси-фенил)-[6-(2-пиперидин-3-ил-етил)-хиназолин-4-ил]-амин	439.3	5.33
293	A	4-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил-етинил]-тетрахидро-пиран-4-ол	452.1	6.76
294	A	4-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил-етинил]-тетрахидро-пиран-4-ол	471.9	6.94
295	K	4-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил-етинил]-тетрахидро-пиран-4-ол	467.9	6.23
296	A	4-Метил-2-{3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-иниламино}-пентан-1-ол	481.0	5.99
297	A'	3-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-иниламино}-пропан-1,2-диол	495.0	
298	A	Метилестер на 1-{3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиролидин-2-карбоксилна киселина	493.3	7.90.
299	K	(3-Метил-4-фенокси-фенил)-[6-(1-пропил-пиперидин-3-	477.1	6.24

		илетинил)-хиназолин-4-ил]-амин		
300	A'	{6-[3-(4-Амино-пиперидин-1-ил)-проп-1-инил]-хиназолин-4-ил}-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин	464.3	5.10
301	K'	{6-[1-(2-Амино-этил)-пиперидин-3-илетинил]-хиназолин-4-ил}-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин	478.1	5.84
302	A	Метилестер на 1-{3-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиролидин-2-карбоксилна киселина	509.0	7.37
303	A	(1-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперидин-4-ил)-метанол	479.3	5.40
304	A	(1-{3-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперидин-4-ил)-метанол	495.3	4.99
305	A	{6-[3-(4,4-Диметокси-пиперидин-1-ил)-проп-1-инил]-хиназолин-4-ил}-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин	509.2	7.33
306	A	{6-[3-(3-Диметиламино-пиролидин-1-ил)-проп-1-инил]-хиназолин-4-ил}-(3-метил-4-	478.3	5.85

		фенокси-фенил)-амин		
307	А	2-(1-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперидин-4-ил)-етанол	493.1	5.50
308	К'	{6-[1-(2-Амино-пропил)-пиперидин-3-илетинил]-хиназолин-4-ил}-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин	492.4	6.28
309	К	2-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-1-ил}-етанол	479.3	5.66
310	Ј	3-[4-(4-Бромо-2-флуоро-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	442.9, 440.9	4.26
311	Ј	3-[4-(4-Бромо-2,6-дифлуоро-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	460.9, 459.1	4.24
312	К	{6-[1-(2-Метокси-етил)-пиперидин-3-илетинил]-хиназолин-4-ил}-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин	493.1	6.05
314	Ј	6-Хидроксиметил-3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол	424.2	8.64
315	А'	{6-[3-(2,5-Диаза-бицикло[2.2.1]хепт-2-ил)-проп-1-	478.2	4.92

		инил]-хиназолин-4-ил}-(3-метокси-4-фенокси-фенил)-амин		
316	A	{6-[3-(6-Диметиламино-3-аза-бицикло[3.1.0]гекс-3-ил (1 α ,5 α ,6 α))-проп-1-инил]-хиназолин-4-ил}-(3-метокси-4-фенокси-фенил)-амин	506.1	5.28
317	J	5-Гидрокси-5-(4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил)-пиперидин-2-карбоксамид	494.0	5.11
318	A	2-(4-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперазин-1-ил)-этанол	494.4	5.17
319	A	2-(4-{3-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперазин-1-ил)-этанол	510.1	4.89
320	J	3-Гидроксиметил-4-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-4-ол	481.0	4.94
321	J	3-Гидроксиметил-4-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-4-ол	497.0	4.63
322	A	1-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперидин-4-он	463.1	7.17

323	J	(3-Метил-4-фенокси-фенил)-[6-(3-тиоморфолин-4-ил-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин	467.3	8.06
324	J	5-Хидроксиметил-3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пирролидин-3-ол	466.9	5.04
325	J	5-Хидроксиметил-3-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пирролидин-3-ол	482.9	4.72
326	A	1-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперидин-4-оноксим	478.3	6.43
327	J	2-Хидроксиметил-3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-тетрахидро-пиран-3-ол	482.0	6.13
328	A	Етилестер на 4-{3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперазин-1-карбоксилна киселина	522.1	7.78
329	A	Етилестер на 4-{3-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперазин-1-карбоксилна киселина	538.3	7.16

330	J	4-Хидрокси-4-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиролидин-2-карбоксилна киселинаамид	496.1	4.70
331	J	4-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-4-хидрокси-пиролидин-2-карбоксамид	500.2	5.21
332	J	4-Хидрокси-4-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиролидин-2-карбоксамид	480.3	5.03
333	A	N-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-метансулфонамид	459.0	6.85
334	A	1-(4-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперазин-1-ил)-етанон	492.3	6.39
335	I	4-Хидрокси-4-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-тетрахидро-пиран-2-карбоксамид	495.3	5.90
336	J	4-Хидрокси-4-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-тетрахидро-пиран-2-карбоксамид	511.1	5.49
337	J	4-[4-{3-Хлоро-4-фенокси-	515.2	6.09

		фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-4-хидрокси-тетрахидро-пиран-2-карбоксамид		
338	A	N-{3-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-метансульфонамид	475.1	6.40
339	A	{6-[3-(4-Метансулфонил-пиперазин-1-ил)-проп-1-инил]-хиназолин-4-ил}-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин	528.1	7.08
340	A	Метиламид на 4-{3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперазин-1-карбоксилна киселина	507.3	6.12
341	A	Метиламид на 4-{3-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперазин-1-карбоксилна киселина	523.2	5.64
342	A	{6-[3-(4-Метансулфонил-пиперазин-1-ил)-проп-1-инил]-хиназолин-4-ил}-(3-метокси-4-фенокси-фенил)-амин	544.1	6.54
343	J	2-Хидроксиметил-4-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-тетрахидро-пиран-4-ол	482.3	5.85
344	J	2-Хидроксиметил-4-[4-(3-	498.3	5.43

		метокси-4-фенокси-фенил-амино)-хиназолин-6-илетинил]-тетрахидро-пиран-4-ол		
345	J	4-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-2-гидроксиметил-тетрахидро-пиран-4-ол	502.2	6.04
346	A	{6-[3-(1,1-Диоксо-1-изотиазолидин-2-ил)-проп-1-инил]-хиназолин-4-ил}-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин	485.3	7.30
347	A	{6-[3-(1,1-Диоксо-1-изотиазолидин-2-ил)-проп-1-инил]-хиназолин-4-ил}-(3-метокси-4-фенокси-фенил)-амин	501.3	6.69
348	I	N-{3-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид	409.0	6.03
349	I	N-{3-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид	442.9	6.55
350	A	{6-[3-(1,1-Диоксо-1-тиоморфолин-4-ил)-проп-1-инил]-хиназолин-4-ил}-(3-метокси-4-фенокси-фенил)-амин	515.2	6.40
351	A	Етилестер на 4-{3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-иниламино}-пиперидин-1-	536.6	6.04

		карбоксилна киселина		
352	A	Етилестер на 4-{3-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-иниламино}-пиперидин-1-карбоксилна киселина	552.3	5.97
353	J	N-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-изобутирамид	451.3	7.09
354	J	[4-(2-Флуоро-фенокси)-3-метил-фенил]-(6-пиперидин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин	453.4	5.55
355	J	[4-(3-Флуоро-фенокси)-3-метил-фенил]-(6-пиперидин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин	453.4	5.75
356	I	N-Метил-N-{3-[4-(4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид	423.3	6.53
357	I	N-Метил-N-{3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид	437.3	6.86
358	I	N-{3-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-N-метил-ацетамид	457.3	7.05
359	I	2,2-Диметил-N-{3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пропионамид	465.0	7.57

360	J	(3-Метил-4-фенокси-фенил)-(6-пиридин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин	421.3	5.43
361	J	[4-(2-Флуоро-фенокси)-3-метил-фенил]-(6-пиридин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин	439.0	5.39
362	J	(3-Хлоро-4-фенокси-фенил)-(6-пиридин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин	441.0	5.61
363	J	(3-Метокси-4-фенокси-фенил)-(6-пиридин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин	437.1	5.06
364	I	2-Хлоро-N-{3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид	457.0	7.00
365	I	{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-амид на циклопропанкарбоксилна киселина	449.1	6.97
366	I	N-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пропионамид	437.1	6.74
367	I	2-Метокси-N-{3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид	453.2	6.69
368	M	N-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-	508.0	6.49

		фениламино)-хиназолин-6-ил]- проп-2-инил}-2-морфолин-4-ил- ацетамид		
369	A'	Метилестер на 1-{3-[4-(3-метил- 4-фенокси-фениламино)- хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}- пиперазин-2-карбоксилна киселина	508.0	5.66
370	A	4-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси- фениламино)-хиназолин-6-ил]- проп-2-инил}-пиперазин-1- карбоксаид	493.5	5.87
371	J	(-)-(3-Метил-4-фенокси-фенил)- (6-пиперидин-3(S)-илетинил- хиназолин-4-ил)-амин	435.1	5.61
372	A'	4-Аминометил-1-{3-[4-(3-метил- 4-фенокси-фениламино)- хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}- пиридиин-3-ол	480.3	4.95
373	J	Метиламид на 4-Хидрокси-4-[4- (3-метил-4-фенокси- фениламино)-хиназолин-6- илетинил]-пиридиин-2- карбоксилна киселина	494.0	5.18
374	N	(3-Метил-4-фенокси-фенил)-(6- пиперидин-3-илетинил- пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)- амин	436.3	5.40
375	N	(3-Метил-4-фенокси-фенил)-(6-	436.3	5.32

		пиперидин-4-илетинил- пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)- амин		
376	J	(3-Метокси-4-фенокси-фенил)- (6-пиперидин-4-илетинил- хиназолин-4-ил)-амин	451.3	5.17
377	J	(3-Хлоро-4-фенокси-фенил)-(6- пиперидин-4-илетинил- хиназолин-4-ил)-амин	455.0	5.73
378	J	(3-Метил-4-фенокси-фенил)-(6- пиперидин-4-илетинил- хиназолин-4-ил)-амин	435.1	5.56
379	A	Метиламид на 3(S)-(4-(3-метил- 4-фенокси-фениламино)- хиназолин-6-илетинил]- пиперидин-1-карбоксилна киселина	492.3	7.15
380	I	Метиламид на 3(S)-[4-(3- метокси-4-фенокси- фениламино)-хиназолин-6- илетинил]-пиперидин-1- карбоксилна киселина	509.4	6.65
381	I	N-{1,1-Диметил-3-[4-(3-метил-4- фенокси-фениламино)- хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}- 2,2,2-трифлуоро-ацетамид	505.0	8.15
382	J	(+)-(3-Метил-4-фенокси-фенил)- (6-пиперидин-3(R)-илетинил- хиназолин-4-ил)-амин	435.3	5.61

383	I	N-{1,1-Диметил-3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид	451.2	7.00
384	I	N-{3-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1,1-диметил-проп-2-инил}-ацетамид	471.1	7.22
385	J	[4-(2-Хлоро-фенокси)-3-метил-фенил]-(6-пиперидин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин	469.0	5.97
386	J	[4-(2-Метокси-фенокси)-3-метил-фенил]-(6-пиперидин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин	465.1	5.31
387	J	[3-Метил-4-(2-трифлуорометил-фенокси)-фенил]-(6-пиперидин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин	503.0	6.17
388	J	[4-(2-Этил-фенокси)-3-метил-фенил]-(6-пиперидин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин	463.0	6.38
389	J	(6-Азетидин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин	407.3	5.31
390	I	N-{1-Метил-3-[4-(3-хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид	456.9	6.84
391	I	N-{1-Метил-3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-	437.1	6.65

4-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-
пиролидин-2-он

1-{2-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-
илетинил]-морфолин-4-ил}-етанон

1-{2-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-
илетинил]-морфолин-4-ил}-етанон

1-{2-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-
илетинил]-морфолин-4-ил}-етанон

[6-(4-Метансулфонил-морфолин-2-илетинил)-хиназолин-4-ил]-
(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин

[6-(4-Метансулфонил-морфолин-2-илетинил)-хиназолин-4-ил]-
(3-метокси-4-фенокси-фенил)-амин

[6-(4-Метансулфонил-морфолин-2-илетинил)-хиназолин-4-ил]-
(3-хлоро-4-фенокси-фенил)-амин

6-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-
морфолин-3-он

6-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-
илетинил]-морфолин-3-он

6-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-
морфолин-3-он

5-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-
пиперазин-2-он

5-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-
илетинил]-пиперазин-2-он

5-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-
пиперазин-2-он

6-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-
пиперазин-2-он

		хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид		
392	I	N-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид	422.8	6.36

При използване на метод I и подходящите изходни вещества (получени по известни в практиката методи) могат да бъдат получени следните съединения (и техни фармацевтично приемливи соли и солвати), които са част от настоящето изобретение:

1-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-азетидин-1-ил}-етанон

1-{3-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-азетидин-1-ил}-етанон

1-{3-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-азетидин-1-ил}-етанон

[6-(1-Метансулфонил-азетидин-3-илетинил)-хиназолин-4-ил]-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин

[6-(1-Метансулфонил-азетидин-3-илетинил)-хиназолин-4-ил]-(3-метокси-4-фенокси-фенил)-амин

[6-(1-Метансулфонил-азетидин-3-илетинил)-хиназолин-4-ил]-(3-хлоро-4-фенокси-фенил)-амин

[6-(1-Метансулфонил-пиролидин-3-илетинил)-хиназолин-4-ил]-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин

[6-(1-Метансулфонил-пиролидин-3-илетинил)-хиназолин-4-ил]-(3-метокси-4-фенокси-фенил)-амин

[6-(1-Метансулфонил-пиролидин-3-илетинил)-хиназолин-4-ил]-(3-хлоро-4-фенокси-фенил)-амин

1-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-

24.08.01

илетинил]-пиролидин-1-ил}-етанон

1-{3-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиролидин-1-ил}-етанон

1-{3-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиролидин-1-ил}-етанон

1-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-1-ил}-етанон

1-{3-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-1-ил}-етанон

1-{3-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-1-ил}-етанон

[6-(1-Метансулфонил-пиперидин-3-илетинил)-хиназолин-4-ил]-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин

[6-(1-Метансулфонил-пиперидин-3-илетинил)-хиназолин-4-ил]-(3-метокси-4-фенокси-фенил)-амин

[6-(1-Метансулфонил-пиперидин-3-илетинил)-хиназолин-4-ил]-(3-хлоро-4-фенокси-фенил)-амин

5-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-2-он

5-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-2-он

5-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-2-он

4-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиролидин-2-он

4-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиролидин-2-он

6-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперазин-2-он

6-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперазин-2-он

1-{5-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-3,4-дихидро-2Н-пиридин-1-ил}-етанон

1-{5-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-3,4-дихидро-2Н-пиридин-1-ил}-етанон

1-{5-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-3,4-дихидро-2Н-пиридин-1-ил}-етанон

[6-(1-Метансулфонил-1,4,5,6-тетрахидро-пиридин-3-илетинил)-хиназолин-4-ил]-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин

[6-(1-Метансулфонил-1,4,5,6-тетрахидро-пиридин-3-илетинил)-хиназолин-4-ил]-(3-метокси-4-фенокси-фенил)-амин

[6-(1-Метансулфонил-1,4,5,6-тетрахидро-пиридин-3-илетинил)-хиназолин-4-ил]-(3-хлоро-4-фенокси-фенил)-амин

1-{5-[4-(3-Метил-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-3,6-дихидро-2Н-пиридин-1-ил}-етанон

1-{5-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-3,6-дихидро-2Н-пиридин-1-ил}-етанон

1-{5-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-3,6-дихидро-2Н-пиридин-1-ил}-етанон

[6-(1-Метансулфонил-1,2,5,6-тетрахидро-пиридин-3-илетинил)-хиназолин-4-ил]-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин

[6-(1-Метансулфонил-1,2,5,6-тетрахидро-пиридин-3-илетинил)-хиназолин-4-ил]-(3-метокси-4-фенокси-фенил)-амин

[6-(1-Метансулфонил-1,2,5,6-тетрахидро-пиридин-3-илетинил)-хиназолин-4-ил]-(3-хлоро-4-фенокси-фенил)-амин

1-{4-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-

илетинил]-3,6-дихидро-2Н-пиридин-1-ил}-етанон

1-{4-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-3,6-дихидро-2Н-пиридин-1-ил}-етанон

1-{4-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-3,6-дихидро-2Н-пиридин-1-ил}-етанон

[6-(1-Метансулфонил-1,2,3,6-тетрахидро-пиридин-4-илетинил)-хиназолин-4-ил]-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин

[6-(1-Метансулфонил-1,2,3,6-тетрахидро-пиридин-4-илетинил)-хиназолин-4-ил]-(3-метокси-4-фенокси-фенил)-амин

[6-(1-Метансулфонил-1,2,3,6-тетрахидро-пиридин-4-илетинил)-хиназолин-4-ил]-(3-хлоро-4-фенокси-фенил)-амин

N-{1,1-Диметил-3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид

N-{1,1-Диметил-3-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид

N-{1,1-Диметил-3-[4-(3-хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид

N-{1,1-Диметил-3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-метансулфонамид

N-{1,1-Диметил-3-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-метансулфонамид

N-{1,1-Диметил-3-[4-(3-хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-метансулфонамид

N-{1-Метил-3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид

N-{1-Метил-3-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид

N-[1-Метил-3-[4-(3-хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил]-ацетамид

N-{1-Метил-3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-метансулфонамид

N-{1-Метил-3-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-метансулфонамид

N-{1-Метил-3-[4-(3-хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-метансулфонамид

1-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперидин-2-он

1-{3-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперидин-2-он

1-{3-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперидин-2-он

1-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиролидин-2-он

1-{3-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиролидин-2-он

1-{3-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиролидин-2-он

При използване на метод J и подходящите изходни вещества (получени по известни в практиката методи) могат да бъдат получени следните съединения (и техни фармацевтично приемливи соли и солвати), които са част от настоящето изобретение:

(7-Метокси-6-пиперидин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин

(3-Хлоро-4-фенокси-фенил)-(7-метокси-6-пиперидин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин

(3-Метокси-4-фенокси-фенил)-(7-метокси-6-пиперидин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин

[7-(2-Метокси-етокси)-6-пиперидин-3-илетинил-хиназолин-4-

ил]-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин

(3-Хлоро-4-фенокси-фенил)-[7-(2-метокси-етокси)-6-
пиперидин-3-илетинил-хиназолин-4-ил]-амин

[7-(2-Метокси-етокси)-6-пиперидин-3-илетинил-хиназолин-4-
ил]-(3-метокси-4-фенокси-фенил)-амин

3-[7-(2-Метокси-етокси)-4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-
хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол

3-[7-(2-Метокси-етокси)-4-(3-хлоро-4-фенокси-фениламино)-
хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол

3-[7-(2-Метокси-етокси)-4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-
хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол

3-[7-Метокси-4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-
илетинил]-пиперидин-3-ол

3-[7-Метокси-4-(3-хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-
илетинил]-пиперидин-3-ол

3-[7-Метокси-4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-
6-илетинил]-пиперидин-3-ол

(6-Азетидин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-(3-метокси-4-
фенокси-фенил)-амин

(3-Метил-4-фенокси-фенил)-(6-морфолин-2-илетинил-
хиназолин-4-ил)-амин

(3-Метокси-4-фенокси-фенил)-(6-морфолин-2-илетинил-
хиназолин-4-ил)-амин

(3-Хлоро-4-фенокси-фенил)-(6-морфолин-2-илетинил-
хиназолин-4-ил)-амин

(3-Метил-4-фенокси-фенил)-[6-(1,4,5,6-тетрахидро-пиридин-3-
илетинил)-хиназолин-4-ил]-амин

(3-Метокси-4-фенокси-фенил)-[6-(1,4,5,6-тетрахидро-пиридин-
3-илетинил)-хиназолин-4-ил]-амин

(3-Хлоро-4-фенокси-фенил)-[6-(1,4,5,6-тетрахидро-пиридин-3-илетинил)-хиназолин-4-ил]-амин

(3-Метил-4-фенокси-фенил)-[6-(1,2,5,6-тетрахидро-пиридин-3-илетинил)-хиназолин-4-ил]-амин

(3-Метокси-4-фенокси-фенил)-[6-(1,2,5,6-тетрахидро-пиридин-3-илетинил)-хиназолин-4-ил]-амин

(3-Хлоро-4-фенокси-фенил)-[6-(1,2,5,6-тетрахидро-пиридин-3-илетинил)-хиназолин-4-ил]-амин

(3-Метил-4-фенокси-фенил)-[6-(1,2,3,6-тетрахидро-пиридин-4-илетинил)-хиназолин-4-ил]-амин

(3-Метокси-4-фенокси-фенил)-[6-(1,2,3,6-тетрахидро-пиридин-4-илетинил)-хиназолин-4-ил]-амин

(3-Хлоро-4-фенокси-фенил)-[6-(1,2,3,6-тетрахидро-пиридин-4-илетинил)-хиназолин-4-ил]-амин

[6-(3-Амино-3-метил-бут-1-инил)-хиназолин-4-ил]-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин

[6-(3-Амино-3-метил-бут-1-инил)-хиназолин-4-ил]-(3-метокси-4-фенокси-фенил)-амин

[6-(3-Амино-3-метил-бут-1-инил)-хиназолин-4-ил]-(3-хлоро-4-фенокси-фенил)-амин

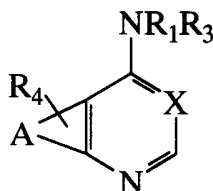
[6-(3-Амино-бут-1-инил)-хиназолин-4-ил]-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин

[6-(3-Амино-бут-1-инил)-хиназолин-4-ил]-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин

[6-(3-Амино-бут-1-инил)-хиназолин-4-ил]-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение с формула 1



1

или негова фармацевтично приемлива сол или солват, където:

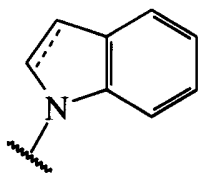
X е N или CH;

A представлява кондензиран 5, 6 или 7-членен пръстен, съдържащ евентуално 1 до 4 хетероатома, които могат да бъдат еднакви или различни и са избрани от $-N(R_1)-$, O и $S(O)_j$, където j е цяло число от 0 до 2, като кондензираният пръстен съдържа общо 1, 2 или 3 двойни връзки, в това число връзката в пиридиновия или пиримидиновия пръстен, към който е кондензиран, където R_1 групата, прикачена към азота, липсва, ако двойната връзка включва посочената по-горе евентуална азотна група $-N(R_1)-$, при условие, че кондензираният пръстен не съставлява част от пурина и че кондензираният пръстен не съдържа две съседни O или $S(O)_j$ групи и където въглеродните атоми от групата A са евентуално заместени с 1 до 3 R_5 групи;

всеки R_1 и R_2 е независимо H или C_1-C_6 алкил;

R_3 е $-(CR_1R_2)_m-R_8$, където m е 0 или 1;

или R_1 и R_3 , взети заедно, образуват група с формула



където споменатата група е евентуално заместена с 1 до 3 R_5 групи;

R_4 е $-(CR_1R_2)_m-C\equiv C-(CR_1R_2)_tR_9$, $-(CR_1R_2)_m-C=C-(CR_1R_2)_tR_9$, $-C=NOR_{12}$ или $-X_1-R_{12}$, където m е цяло число от 0 до 3, t е цяло число от 0 до 5 и X_1 е двувалентна група, получена от азетидин, оксетан или карбоциклена група C_3-C_4 ;

или R_4 е $-(CR_1R_2)_m-C\equiv C-(CR_1R_2)_kR_{13}$ или $-(CR_1R_2)_m-C=C-(CR_1R_2)_kR_{13}$, където k е цяло число от 1 до 3 и m е цяло число от 0 до 3;

или R_4 е $-(CR_1R_2)_tR_9$, където t е цяло число от 0 до 5 и мястото на свързване с R_9 е при въглеродния атом на групата R_9 ;

всеки R_5 е независимо избран от хало, хидрокси, $-NR_1R_2$, C_1-C_6 алкил, трифлуорометил, C_1-C_6 алкокси, трифлуорометокси, $-C(O)R_6$, $-CO_2R_6$, $-NR_6C(O)R_1$, $-C(O)NR_6R_7$, $-SO_2NR_6R_7$, $-NR_6C(O)NR_7R_1$ и $-NR_6C(O)OR_7$;

всеки R_6 и R_7 е независимо избран от H , C_1-C_6 алкил, $-(CR_1R_2)_t(C_6-C_{10}$ арил) и $-(CR_1R_2)_t(4-10\text{-членен хетероцикъл})$, където t е цяло число от 0 до 5, 1 или 2 пръстенни въглеродни атома от хетероциклената група са евентуално заместени с оксо група ($=O$) и алкиловите, ариловите и хетероциклените групи на горните R_6 и R_7 групи са евентуално заместени с 1 до 3 заместителя, избрани независимо от хало, циано, нитро, $-NR_1R_2$, трифлуорометил, трифлуорометокси, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил,

хидроксиди и C_1 - C_6 алкокси;

R_8 е независимо избран от $-(CR_1R_2)_t(C_6-C_{10} \text{ арил})$ и $-(CR_1R_2)_t(4-10\text{-членен хетероцикъл})$, където t е цяло число от 0 до 5, 1 или 2 пръстенни въглеродни атома от хетероциклената група са евентуално заместени с оксо група ($=O$) и всяка от горните групи R_8 е евентуално заместена с 1 до 5 R_{10} групи;

R_9 е неароматен моноциклен пръстен, кондензиран или мостов бициклен пръстен или спироциклен пръстен, където споменатият пръстен съдържа от 3 до 12 въглеродни атома и от 0 до 3 от неговите въглеродни атоми са евентуално заместени с хетерогрупа, избрана независимо от N , O , $S(O)_j$, където j е цяло число от 0 до 2, и $-NR_{12}-$, при условие че към всеки друг атом вътре в споменатия пръстен не са прикачени директно два O атома, две $S(O)_j$ групи, един O атом и една $S(O)_j$ група, един N атом и един S атом или един N атом и един O атом, и където въглеродните атоми на споменатия пръстен са евентуално заместени с 1 до 2 R_{11} групи;

всеки R_{10} е независимо избран от хало, циано, нитро, трифлуорометокси, трифлуорометил, азидо, хидроксиди, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_{10} алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, $-C(O)R_6$, $-C(O)OR_6$, $-OC(O)R_6$, $-NR_6C(O)R_7$, $-NR_6C(O)NR_1R_7$, $-NR_6C(O)OR_7$, $-C(O)NR_6R_7$, $-NR_6R_7$, $-NR_6OR_7$, $-SO_2NR_6R_7$, $-S(O)_j(C_1-C_6 \text{ алкил})$, където j е цяло число от 0 до 2, $-(CR_1R_2)_t(C_6-C_{10} \text{ арил})$, $-(CR_1R_2)_t(4-10\text{-членен хетероцикъл})$, $-(CR_1R_2)_qC(O)(CR_1R_2)_t(C_6-C_{10} \text{ арил})$, $-(CR_1R_2)_qC(O)(CR_1R_2)_t(4-10\text{-членен хетероцикъл})$, $-(CR_1R_2)_tO(CR_1R_2)_q(C_6-C_{10} \text{ арил})$, $-(CR_1R_2)_tO(CR_1R_2)_q(4-10\text{-членен хетероцикъл})$, $-(CR_1R_2)_qS(O)_j(CR_1R_2)_t(C_6-C_{10} \text{ арил})$ и $-(CR_1R_2)_qS(O)_j-$

$(CR_1R_2)_t$ (4-10-членен хетероцикъл), където j е O, 1 или 2, q и t са поотделно цяло число от 0 до 5, 1 или 2 пръстенни въглеродни атома от хетероциклените групи на горните групи R_{10} са евентуално заместени с оксо група ($=O$) и алкиловите, алкениловите, алкиниловите, ариловите и хетероциклените групи на горните групи R_{10} са евентуално заместени с 1 до 3 заместителя, избрани независимо от хало, циано, нитро, трифлуорометил, трифлуорометокси, азидо, $-OR_6$, $-C(O)R_6$, $-C(O)OR_6$, $-OC(O)R_6$, $-NR_6C(O)R_7$, $-C(O)NR_6R_7$, $-NR_6R_7$, $-NR_6OR_7$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-(CR_1R_2)_t(C_6-C_{10}$ арил) и $-(CR_1R_2)_t$ (4-10-членен хетероцикъл), където t е цяло число от 0 до 5;

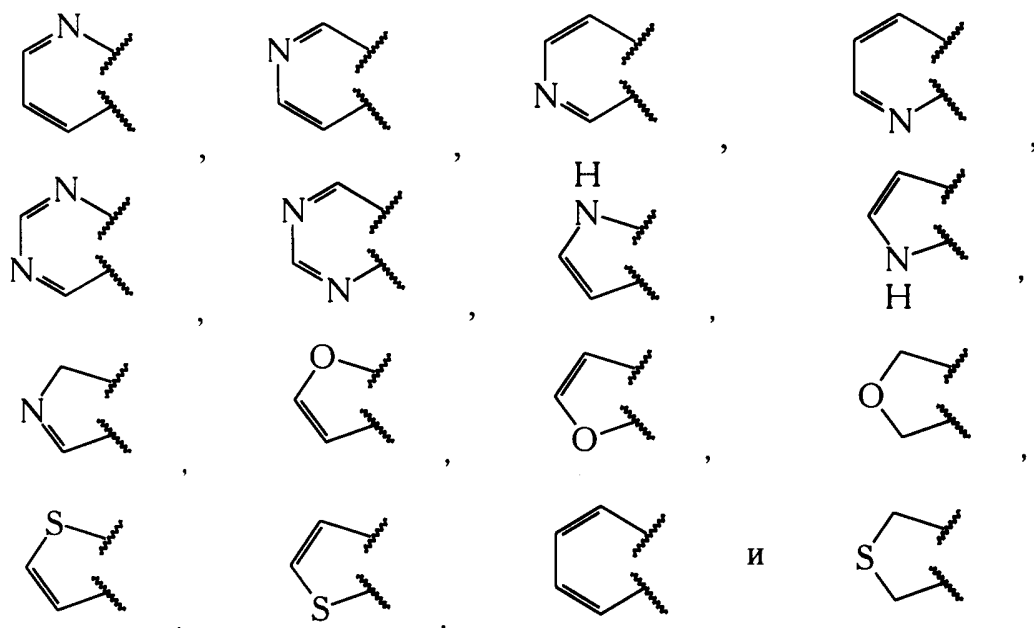
всеки R_{11} е независимо избран от $-R_{12}$, $-OR_1$, $-NR_1R_2$, $-NR_6C(O)R_7$, $-NR_6C(O)NR_7R_1$, $-NR_6C(O)OR_7$ и $-NR_6SO_2NR_7R_1$ или R_{11} замества два водородни атома при въглерод, образувайки оксо група ($C=O$);

R_{12} е R_6 , $-C(O)R_6$ или $-SO_2R_6$, $-C(O)NR_6R_7$, $-SO_2NR_6R_7$ или $-CO_2R_6$;

R_{13} е $-NR_1R_{12}$ или $-OR_{12}$;

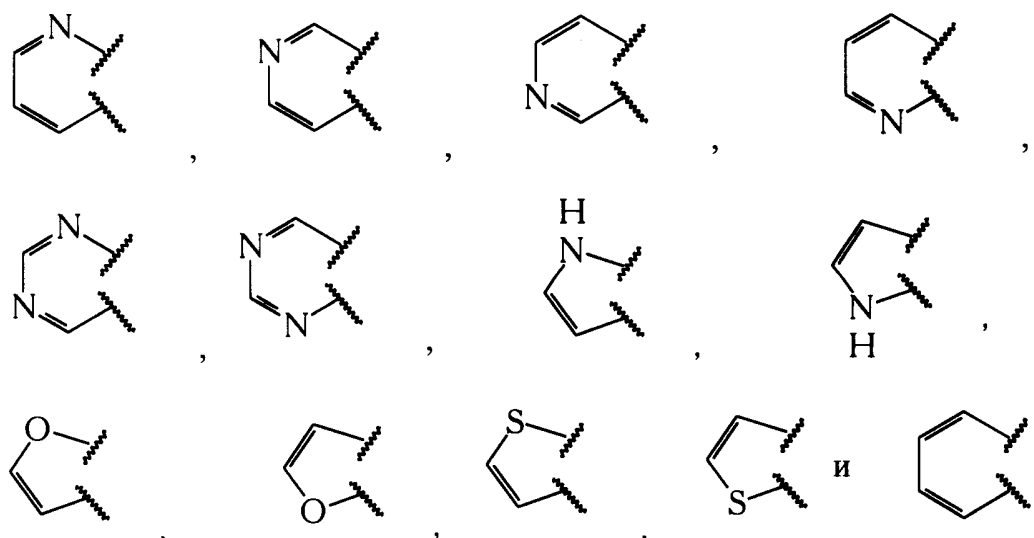
и където всеки от споменатите по-горе заместители съдържа CH_3 (метилова), CH_2 (метиленова) или CH (метинова) група, която не е прикачена към халогенна, SO или SO_2 група или към N, O или S атом и евентуално носи при споменатата група заместител, избран от хидрокси, хало, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 алкокси и $-NR_1R_2$.

2. Съединение съгласно претенция 1, в която групата A е избран от



където горните групи А носят като заместители една R_4 група и евентуално 1 до 3 R_5 групи.

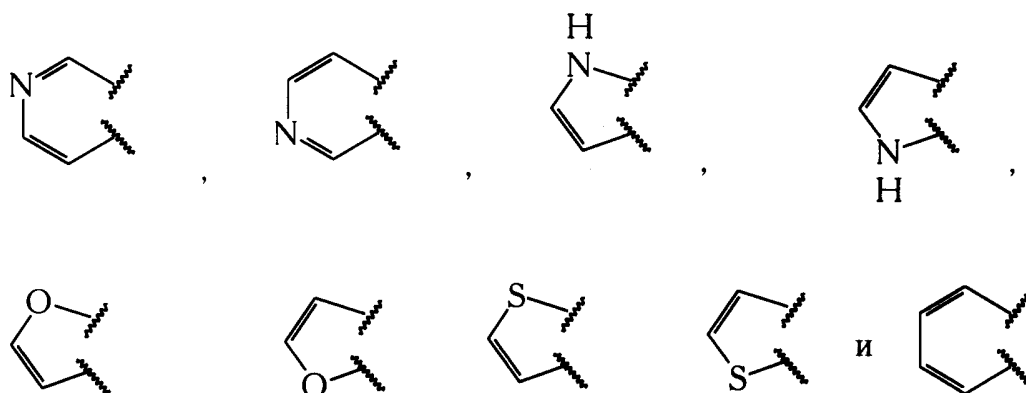
3. Съединение съгласно претенция 1, в която групата А е избрана от



където горните групи А носят като заместители една R_4 група и евентуално 1 до 3 R_5 групи.

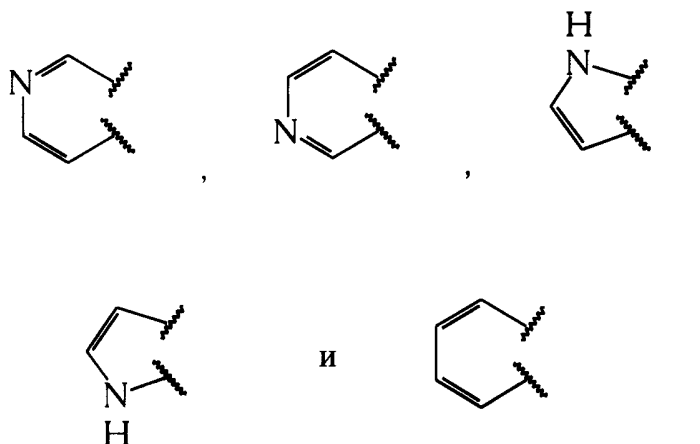
4. Съединение съгласно претенция 1, в която групата А е

избрана от



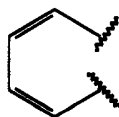
където горните групи А носят като заместители една R_4 група и евентуално 1 до 3 R_5 групи.

5. Съединение съгласно претенция 1, в която групата А е избрана от



където горните групи А носят като заместители една R_4 група и евентуално 1 до 3 R_5 групи.

6. Съединение съгласно претенция 1, в която групата А е



където горните групи А носят като заместители една R_4 група и

евентуално 1 до 3 R_5 групи.

7. Съединение съгласно претенция 5, в която R_4 е $-(CR_1R_2)_m-C\equiv C-(CR_1R_2)_tR_9$, където m е цяло число от 0 до 3 и t е цяло число от 0 до 5.

8. Съединение съгласно претенция 6, в която R_4 е $-(CR_1R_2)_m-C\equiv C-(CR_1R_2)_tR_9$, където m е цяло число от 0 до 3 и t е цяло число от 0 до 5.

9. Съединение съгласно претенция 5, в която R_4 е $-(CR_1R_2)_m-C=C-(CR_1R_2)_tR_9$, където m е цяло число от 0 до 3 и t е цяло число от 0 до 5.

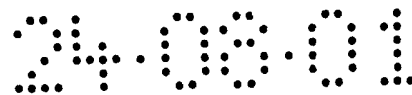
10. Съединение съгласно претенция 6, в която R_4 е $-(CR_1R_2)_m-C=C-(CR_1R_2)_tR_9$, където m е цяло число от 0 до 3 и t е цяло число от 0 до 5.

11. Съединение съгласно претенция 5, в която R_4 е $-(CR_1R_2)_m-C\equiv C-(CR_1R_2)_kR_{13}$ или $-(CR_1R_2)_m-C=C-(CR_1R_2)_kR_{13}$, където m е цяло число от 0 до 3, k е цяло число от 1 до 3 и q е цяло число от 1 до 6.

12. Съединение съгласно претенция 6, където R_4 е $-(CR_1R_2)_m-C\equiv C-(CR_1R_2)_kR_{13}$ или $-(CR_1R_2)_m-C=C-(CR_1R_2)_kR_{13}$, където m е цяло число от 0 до 3 и k е цяло число от 1 до 3.

13. Съединение съгласно претенция 5, в която R_4 е $-C=NOR_{12}$ или $-X_1-R_{12}$, където X_1 е двувалентна група, получена от азетидин, оксетан или карбоциклена група C_3-C_4 ; или R_4 е $-(CR_1R_2)_tR_9$, където мястото на свързване с R_9 е посредством въглероден атом от R_9 .

14. Съединение съгласно претенция 6, в която R_4 е $-C=NOR_{12}$ или $-X_1-R_{12}$, където X_1 е двувалентна група, получена от азетидин,



оксетан или карбоциклена група C_3-C_4 ; или R_4 е $-(CR_1R_2)_tR_9$, където мястото на свързване с R_9 е посредством въглероден атом от R_9 ;

15. Съединение съгласно претенция 7, в която R_8 е избран от $-(CR_1R_2)_t(\text{фенил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{пиридил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{пиримидинил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{индолил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{индазолил})$ и $-(CR_1R_2)_t(\text{бензимидазолил})$, където t е цяло число от 0 до 5 и всяка от горните групи R_8 е евентуално заместена с 1 до 5 групи R_{10} .

16. Съединение съгласно претенция 8, в която R_8 е избран от $-(CR_1R_2)_t(\text{фенил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{пиридил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{пиримидинил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{индолил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{индазолил})$ и $-(CR_1R_2)_t(\text{бензимидазолил})$, където t е цяло число от 0 до 5 и всяка от горните групи R_8 е евентуално заместена с 1 до 5 групи R_{10} .

17. Съединение съгласно претенция 9, в която R_8 е избран от $-(CR_1R_2)_t(\text{фенил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{пиридил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{пиримидинил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{индолил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{индазолил})$ и $-(CR_1R_2)_t(\text{бензимидазолил})$, където t е цяло число от 0 до 5 и всяка от горните групи R_8 е евентуално заместена с 1 до 5 групи R_{10} .

18. Съединение съгласно претенция 10, в която R_8 е избран от $-(CR_1R_2)_t(\text{фенил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{пиридил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{пиримидинил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{индолил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{индазолил})$ и $-(CR_1R_2)_t(\text{бензимидазолил})$, където t е цяло число от 0 до 5 и всяка от горните групи R_8 е евентуално заместена с 1 до 5 групи R_{10} .

19. Съединение съгласно претенция 11, в която R_8 е избран от $-(CR_1R_2)_t(\text{фенил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{пиридил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{пиримидинил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{индолил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{индазолил})$ и $-(CR_1R_2)_t(\text{бензимидазолил})$, където t е цяло число от 0 до 5 и всяка от горните групи R_8 е евентуално заместена с 1 до 5 групи R_{10} .

имидазолил), където t е цяло число от 0 до 5 и всяка от горните групи R_8 е евентуално заместена с 1 до 5 групи R_{10} .

20. Съединение съгласно претенция 12, в която R_8 е избран от $-(CR_1R_2)_t(\text{фенил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{пиридил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{пиримидинил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{индолил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{индазолил})$ и $-(CR_1R_2)_t(\text{бензимидазолил})$, където t е цяло число от 0 до 5 и всяка от горните групи R_8 е евентуално заместена с 1 до 5 групи R_{10} .

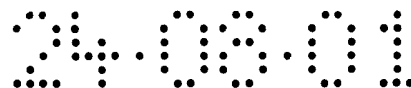
21. Съединение съгласно претенция 13, в която R_8 е избран от $-(CR_1R_2)_t(\text{фенил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{пиридил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{пиримидинил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{индолил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{индазолил})$ и $-(CR_1R_2)_t(\text{бензимидазолил})$, където t е цяло число от 0 до 5 и всяка от горните групи R_8 е евентуално заместена с 1 до 5 групи R_{10} .

22. Съединение съгласно претенция 14, в която R_8 е избран от $-(CR_1R_2)_t(\text{фенил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{пиридил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{пиримидинил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{индолил})$, $-(CR_1R_2)_t(\text{индазолил})$ и $-(CR_1R_2)_t(\text{бензимидазолил})$, където t е цяло число от 0 до 5 и всяка от горните групи R_8 е евентуално заместена с 1 до 5 групи R_{10} .

23. Съединение съгласно претенция 16, в която променливата m в групата R_4 е 0, t в групата R_8 е цяло число между 0 и 2 и R_9 е 4 до 10-членна хетероциклена група, притежаваща от 1 до 3 хетерогрупи, както е посочено в претенция 1, където споменатата група R_9 е евентуално заместена с 1 до 2 групи R_{11} .

24. Съединение съгласно претенция 20, в която R_4 е $-(CR_1R_2)_m-C\equiv C-(CR_1R_2)_kR_{13}$, където m е 0 и k е цяло число от 1 до 2.

25. Съединение съгласно претенция 22, в която R_4 е



$-(CR_1R_2)_tR_9$, където мястото на свързване с R_9 е при въглероден атом от R_9 ; t е цяло число от 0 до 2 и R_9 е а 4-10-членна хетероциклена група, притежаваща от 1 до 3 хетерогрупи, както е посочено в претенция 1, където споменатата група R_9 е евентуално заместена с 1 до 2 групи R_{11} .

26. Съединение съгласно претенция 1 избрано от групата, състояща се от:

3-[4-(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-алилестер на оцетната киселина;

(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-ил)-{6-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)-проп-1-инил]-хиназолин-4-ил}-амин;

(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-ил)-[6-(3-пиролидин-1-ил-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин;

4-[4-(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-4-ол;

(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-ил)-(6-пиперидин-4-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин;

[6-(4-Амино-тетрахидро-пиран-4-илетинил)-хиназолин-4-ил]-(1-бензенсулфонил-1Н-индол-5-ил)-амин;

1-Метил-4-{4-[3-метил-4-(пиридин-2-илметокси)-фениламино]-хиназолин-6-илетинил}-пиперидин-4-ол;

1-[4-(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-4-метил-пент-1-ин-3-ол;

4-{4-[4-(1-Фенил-етокси)-фениламино]-хиназолин-6-илетинил}-тетрахидро-пиран-4-ол;

1-[4-(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-4,4-диметил-пент-1-ин-3-ол;

4,4-Диметил-1-{4-[4-(1-фенил-етокси)-фениламино]-хиназолин-6-ил}-пент-1-ин-3-ол;

3-{4-[1-(Пропан-2-сулфонил)-1Н-индол-5-иламино]-хиназолин-6-илетинил}-пиперидин-3-ол;

1-Метил-3-[4-(4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол;

3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол;

3-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-пиролидин-2-ил-проп-2-ин-1-ол;

5-[4-(1-Бензил-1Н-индазол-5-иламино)-хиназолин-6-илетинил]-4,4-диметил-оксазолидин-2-он;

4-Амино-1-[4-(3-хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол;

4-Амино-1-[4-(3-хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-4-метил-пент-1-ин-3-ол;

3-{2-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-етил}-пиперидин-3-ол;

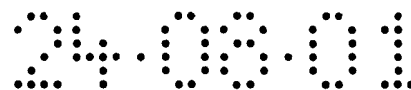
и фармацевтично приемливите соли и солвати на горните съединения.

27. Съединение съгласно претенция 1 избрано, от групата, състояща се от:

(+)-(3-Метил-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-3(R)-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин;

(-)-(3-Метил-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-3(S)-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин;

Метиламид на 3-(S)-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-1-карбоксилна киселина;



Метиламид на 3-(S)-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-1-карбоксилна киселина;

(3-Метил-4-фенокси-фенил)-(6-пиролидин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин;

3-[4-(5-Метил-6-фенокси-пиридин-3-иламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол;

(-)-3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол;

(+)-3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол;

4-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-тетрахидро-пиран-4-ол;

{6-[1-(2-Метокси-етил)-пиперидин-3-илетинил]-хиназолин-4-ил}-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин;

[4-(2-Флуоро-фенокси)-3-метил-фенил]-(6-пиперидин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин;

[4-(3-Флуоро-фенокси)-3-метил-фенил]-(6-пиперидин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин;

(6-Азетидин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин;

3-{4-[4-(2-Флуоро-фенокси)-3-метил-фениламино]-хиназолин-6-илетинил}-пиперидин-3-ол;

3-{4-[4-(3-Флуоро-фенокси)-3-метил-фениламино]-хиназолин-6-илетинил}-пиперидин-3-ол;

4-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-4-ол;

(3-Хлоро-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-3-илетинил-хиназолин-4-ил)-амин;

3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-
8-аза-бицикло[3.2.1]октан-3-ол;

(3-Хлоро-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-4-илетинил-
хиназолин-4-ил)-амин;

3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-
пиролидин-3-ол;

3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-7-илетинил]-
пиперидин-3-ол;

и фармацевтично приемливите соли и солвати на горните
съединения.

28. Съединение съгласно претенция 1, избрано от групата,
състояща се от:

N-{3-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-
проп-2-инил}-ацетамид;

N-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-
проп-2-инил}-ацетамид;

(3-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-
проп-2-инил}-3-аза-бицикло[3.1.0]хекс-6-ил)-метанол;

Метиламид на 4-{3-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-
хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперазин-1-карбоксилна киселина;

{6-[3-(1,1-Диоксо-1-тиоморфолин-4-ил)-проп-1-инил]-
хиназолин-4-ил}-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин;

1-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-
проп-2-инил}-пиперидин-4-ол;

N-{1-Метил-3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-
6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид;

N-{3-[4-(3-Хлоро-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-
метил-проп-2-инил}-ацетамид;

N-{1,1-Диметил-3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид;

4-[4-(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илетинил]-1-метил-пиперидин-4-ол;

3-[4-(1-Бензенсулфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол;

3-[4-(3-Бромо-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол;

3-[4-(4-Бензенсулфонил-3-метил-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол;

3-[4-(4-Циклохексилокси-3-метил-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол;

2-Метил-4-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-бут-3-ин-2-ол;

2-Амино-4-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-бут-3-ин-1-ол;

3-[4-(3-Метил-4-фенилсулфанил-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол;

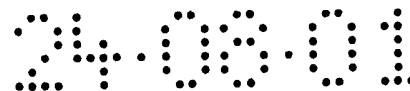
и фармацевтично приемливите соли и солвати на горните съединения.

29. Съединение съгласно претенция 1, избрано от групата, състояща се от:

3-[4-(3-Хлоро-4-флуоро-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол;

3-[4-(3-Етинил-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол;

(3-Метил-4-фенокси-фенил)-[6-(1-метил-пиперидин-3-илетинил)-хиназолин-4-ил]-амин;



(3-Метил-4-фенокси-фенил)-[6-(2-пиперидин-3-ил-етил)-хиназолин-4-ил]-амин;

3-{2-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-етил}-пиперидин-3-ол;

3-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илетинил]-пиперидин-3-ол;

Бензиламид на 3-оксо-5-(4-пиролидин-1-ил-бутил)-1,2,3,5-тетрахидро-бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-4-карбоксилна киселина;

и фармацевтично приемливите соли и солвати на горните съединения.

30. Метод за лечение на атипично развитие на клетки при бозайник, включващ прилагане на споменатия бозайник на количество от съединение съгласно претенция 1, ефективно за лечението на атипично развитие на клетки.

31 Метод съгласно претенция 30, където споменатото атипично развитие на клетки е рак.

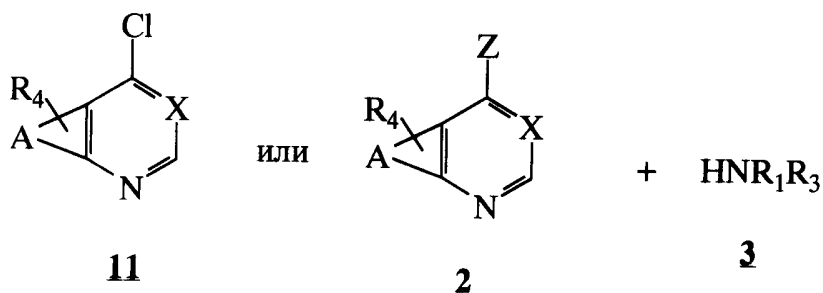
32. Метод съгласно претенция 31, където споменатият рак е избран от рак на белия дроб, костен рак, рак на панкреаса, кожен рак, рак на главата или шията, кожен или интраокуларен меланом, рак на матката, рак на яйчниците, рак на ректума, рак на аналната област, рак на стомаха, рак на дебелото черво, рак на гърдата, карцином на тръбите, карцином на ендометриума, карцином на цервикалния канал, вагинален карцином или карцином на вулвата, болест на Hodgkin, рак на езофагуса, рак на тънките черва, рак на ендокринната система, рак на тироидните, паратироидните или адреналните жлези, сарком на меките тъкани, рак на уретрата, рак на пениса, рак на простатата, хронична или остра левкемия, лимфоцитен лимфом, рак на пикочния мехур, рак на бъбрека или

уретера, клетъчен ренален карцином, карцином на бъбречното легенче, неоплазми на централната нервна система, първичен лимфом на ЦНС, тумори на гръбначния стълб, глиоми на гръбначния мозък или аденоми на хипофизата или комбинация от един или повече от горните видове рак.

33. Метод за лечение на атипично развитие на клетки при бозайник, включващ прилагане на споменатия бозайник на количество от съединение съгласно претенция 1, ефективно за лечението на атипично развитие на клетки в комбинация с антитуморно средство избран от групата, състояща се митотични инхибитори, алкилиращи средства, антиметаболити, интеркалиращи антибиотици, инхибитори на растежния фактор, radiation, инхибитори на клетъчния цикъл, ензими, топоизомеразни инхибитори, модификатори на биологичния отговор, антитела, цитотоксичи, антихормони и антиандрогени.

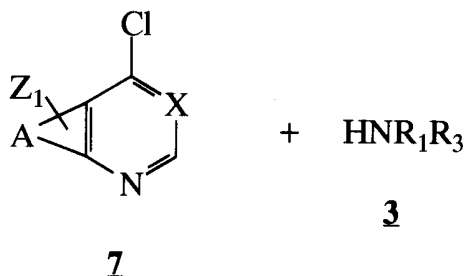
34. Фармацевтичен състав за лечение на атипично развитие на клетки при бозайник, характеризиращ се с това, че включва количество от съединение съгласно претенция 1, ефективно за лечението на атипично развитие на клетки, и фармацевтично приемлив носител.

35. Метод за получаване на съединение съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че включва или (а) взаимодействие на съединение с формула 11 или 2 със съединение с формула 3

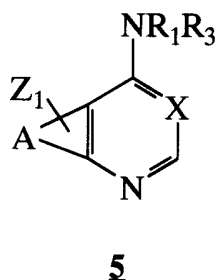


където Z е отцепваща се група и A, X, R₁, R₄ и R₃ са според

дефинираното по-горе или (b) взаимодействие на съединение с формула 7 със съединение с формула 3



където X, Z₁, A, R₁ и R₃ са според дефинираното по-горе и Z₁ е активираща група, до получаване на междинно съединение с формула 5



където Z₁, X, R₁, A и R₃ са според дефинираното по-горе и Z₁ се превръща в група R₄, която може евентуално да бъде превърната в друга група 4.