

Данное изобретение относится к новым бициклическим производным, которые полезны при лечении аномального роста клеток, такого как рак, у млекопитающих. Данное изобретение также относится к способу применения таких соединений в лечении аномального роста клеток у млекопитающих, особенно людей, и к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения.

Известно, что клетка может стать раковой путем трансформации части ее ДНК в онкоген (то есть ген, который при активации приводит к образованию злокачественных опухолевых клеток). Многие онкогены кодируют белки, которые представляют собой aberrантные тирозинкиназы, способные вызывать трансформацию клеток. Альтернативно, сверхэкспрессия нормальной протоонкогенной тирозинкиназы может также приводить к пролиферативным расстройствам, иногда злокачественного фенотипа.

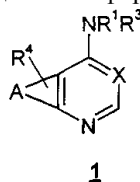
Рецепторные тирозинкиназы представляют собой ферменты, которые проходят через клеточную мембрану и имеют внеклеточный связывающий домен для факторов роста, таких как эпидермальный фактор роста, трансмембранный домен, и внутриклеточный участок, который функционирует как киназа, для фосфорилирования специфических тирозиновых остатков в белках и, следовательно, для влияния на клеточную пролиферацию. Другие рецепторные тирозинкиназы включают c-erbB-2, c-met, tie-2, PDGFr, FGFr и VEGFR. Известно, что такие киназы часто aberrантно экспрессируются при распространенных раках человека, таких как рак молочной железы, рак желудочно-кишечного тракта, такой как рак ободочной кишки, прямой кишки или рак желудка, лейкемия и рак яичника, бронхов или поджелудочной железы. Было установлено также, что рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), который обладает тирозинкиназной активностью, мутируется и/или сверхэкспрессируется при многих человеческих раках, таких как опухоли головного мозга, легкого, плоскоклеточные опухоли, опухоли мочевого пузыря, желудка, молочной железы, головы и шеи, пищевода, гинекологические опухоли и опухоли щитовидной железы.

Соответственно, было установлено, что ингибиторы рецепторных тирозинкиназ полезны в качестве селективных ингибиторов роста раковых клеток млекопитающих. Например, эрбстатин, ингибитор тирозинкиназы, селективно ослабляет рост трансплантированной человеческой опухоли молочной железы у бестимусной «голой» мыши, которая экспрессирует рецепторную тирозинкиназу эпидермального фактора роста (EGFR), но не влияет на рост другой карциномы, которая не экспрессирует рецептор EGF. Таким образом, соединения по настоящему изобретению, которые являются селективными ингибиторами определенных рецепторных тирозинкиназ, полезны в лечении аномального роста клеток, в частности рака, у млекопитающих. В дополнение к рецепторным тирозинкиназам, соединения по настоящему изобретению могут также проявлять ингибирующую активность в отношении многих других нереперторных тирозинкиназ (например Ick, src, abl) или серин/треонинкиназ (например циклин-зависимых киназ).

Было показано также, что многие другие соединения, такие как производные стирола, обладают ингибирующими свойствами в отношении тирозинкиназ. Совсем недавно в пяти публикациях Европейских патентов, а именно: EP 0566226 A1 (опубликован 20 октября 1993), EP 0602851 A1 (опубликован 22 июня 1994), EP 0635507 A1 (опубликован 25 января 1995), EP 0635498 A1 (опубликован 25 января 1995) и EP 0520722 A1 (опубликован 30 декабря 1992), раскрыты некоторые бициклические производные, в частности хиназолиновые производные, проявляющие противораковые свойства в результате их ингибирующих свойств в отношении тирозинкиназы. Международная патентная заявка WO 92/20642 (опубликована 26 ноября 1992) также относится к ряду бис-моно и бициклических арильных и гетероарильных соединений, являющихся ингибиторами тирозинкиназы, которые полезны в ингибировании аномальной клеточной пролиферации. Международные патентные заявки WO 96/16960 (опубликована 6 июня 1996), WO 96/09294 (опубликована 6 марта 1996), WO 97/30034 (опубликована 21 августа 1997), WO 98/02434 (опубликована 22 января 1998), WO 98/02437 (опубликована 22 января 1998) и WO 98/02438 (опубликована 22 января 1998) и EP 837063 также относятся к замещенным бициклическим гетероароматическим производным, которые являются ингибиторами тирозинкиназы, которые полезны для той же цели. WO 96/28430 относится к тризамещенным фенильным производным.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению формулы 1



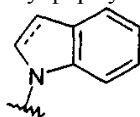
или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где

X представляет собой N;

A представляет собой конденсированное 6-членное углеродное кольцо, содержащее в сумме 3 двойные связи, включая связь в пиримидиновом кольце, с которым оно конденсировано, и где указанная группировка A возможно замещена группами R⁵ в количестве от 1 до 3;

каждый R¹ и R² независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил;

R^3 представляет собой $-(CR^1R^2)_m-R^8$, где m равно 0 или 1; или R^1 и R^3 , взятые вместе, образуют группу формулы



причем указанная группа возможно замещена группами R^5 в количестве от 1 до 3;

R^4 представляет собой $-(CR^1R^2)_m-C\equiv C-(CR^1R^2)_tR^9$, $-(CR^1R^2)_m-C\equiv C-(CR^1R^2)_t-R^9$, $-C=NOR^{12}$ или $-X^1-R^{12}$, где m равно целому числу от 0 до 3, t равно целому числу от 0 до 5, и X^1 представляет собой двухвалентную группу, производную от азетидина, оксетана или C_3 - C_4 карбоциклической группы;

либо R^4 представляет собой $-(CR^1R^2)_m-C\equiv C-(CR^1R^2)_kR^{13}$ или $-(CR^1R^2)_m-C\equiv C-(CR^1R^2)_k-R^{13}$, где k равно целому числу от 1 до 3, а m равно целому числу от 0 до 3;

либо R^4 представляет собой $-(CR^1R^2)_tR^9$, где t равно целому числу от 0 до 5, а местом соединения с R^9 является атом углерода группы R^9 ;

каждый R^5 независимо выбран из галогено, гидроксид, $-NR^1R^2$, C_1 - C_6 алкила, трифторметила, C_1 - C_6 алкокси, трифторметокси, $-C(O)R^6$, $-CO_2R^6$, $-NR^6C(O)R^1$, $-C(O)NR^6R^7$, $-SO_2NR^6R^7$, $-NR^6C(O)NR^7R^1$ и $-NR^6C(O)OR^7$;

каждый R^6 и R^7 независимо выбран из H, C_1 - C_6 алкила, $-(CR^1R^2)_t(C_6-C_{10}$ арил) и $-(CR^1R^2)_t(4-10$ -членный гетероцикл), где t равно целому числу от 0 до 5, при этом 1 или 2 кольцевых атома углерода гетероциклической группы возможно замещены оксо(=O) группировкой, а алкильные, арильные и гетероциклические группировки вышеупомянутых групп R^6 и R^7 возможно замещены заместителями в количестве от 1 до 3, независимо выбранными из галогено, циано, нитро, $-NR^1R^2$, трифторметила, трифторметокси, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксид и C_1 - C_6 алкокси;

R^8 независимо выбран из $-(CR^1R^2)_t(C_6-C_{10}$ арил) и $-(CR^1R^2)_t(4-10$ -членный гетероцикл), где t равно целому числу от 0 до 5, при этом 1 или 2 кольцевых атома углерода гетероциклической группы возможно замещены оксо(=O) группировкой, а каждая из вышеупомянутых групп R^8 возможно замещена группами R^{10} в количестве от 1 до 5;

R^9 представляет собой неароматическое моноциклическое кольцо, конденсированное или мостиковое бициклическое кольцо или спироциклическое кольцо, причем указанное кольцо содержит от 3 до 12 атомов углерода, в числе которых от 0 до 3 атомов углерода возможно заменены гетерогруппировкой, независимо выбранной из N, O, S(O)_j, где j равно целому числу от 0 до 2, и $-NR^{12}$ -, при условии что два атома O, две группировки S(O)_j, атом O и группировка S(O)_j, атом N и атом S или атом N и атом O не связаны непосредственно друг с другом в пределах указанного кольца, и при этом атомы углерода указанного кольца возможно замещены группами R^{11} в количестве от 1 до 2;

каждый R^{10} независимо выбран из галогено, циано, нитро, трифторметокси, трифторметила, азида, гидроксид, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_{10} алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-NR^6C(O)NR^7R^1$, $-NR^6C(O)OR^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6OR^7$, $-SO_2NR^6R^7$, $-S(O)_j(C_1-C_6$ алкил), где j равно целому числу от 0 до 2, $-(CR^1R^2)_t(C_6-C_{10}$ арил), $-(CR^1R^2)_t(4-10$ -членный гетероцикл), $-(CR^1R^2)_qC(O)(CR^1R^2)_t(C_6-C_{10}$ арил), $-(CR^1R^2)_qC(O)(CR^1R^2)_t(4-10$ -членный гетероцикл), $-(CR^1R^2)_tO(CR^1R^2)_q(C_6-C_{10}$ арил), $-(CR^1R^2)_tO(CR^1R^2)_q(4-10$ -членный гетероцикл), $-(CR^1R^2)_qS(O)_j(CR^1R^2)_t(C_6-C_{10}$ арил) и $-(CR^1R^2)_qS(O)_j(CR^1R^2)_t(4-10$ -членный гетероцикл), где j равно 0, 1 или 2, q и t каждый независимо равен целому числу от 0 до 5, при этом 1 или 2 кольцевых атома углерода гетероциклических группировок вышеупомянутых групп R^{10} возможно замещены оксо(=O) группировкой, а алкильные, алкенильные, алкинильные, арильные и гетероциклические группировки вышеупомянутых групп R^{10} возможно замещены заместителями в количестве от 1 до 3, независимо выбранными из галогено, циано, нитро, трифторметила, трифторметокси, азида, $-OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6OR^7$, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(CR^1R^2)_t(C_6-C_{10}$ арил) и $-(CR^1R^2)_t(4-10$ -членный гетероцикл), где t равно целому числу от 0 до 5;

каждый R^{11} независимо выбран из $-R^{12}$, $-OR^1$, $-NR^1R^2$, $-NR^6C(O)R^7$, $-NR^6C(O)NR^7R^1$, $-NR^6C(O)OR^7$ и $-NR^6SO_2NR^7R^1$, либо R^{11} заменяет два атома водорода на углероде с образованием оксо ($C=O$) группы;

R^{12} представляет собой 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} представляет собой $-NR^1R^{12}$ или $-OR^{12}$;

и где любой из вышеупомянутых заместителей, содержащих CH_3 (метильную), CH_2 (метиленовую) или CH (метиновую) группу, которая не связана с галогено, группой SO или SO_2 или с атомом N, O или S, возможно несет на указанной группе заместитель, выбранный из гидроксид, галогено, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси и $-NR^1R^2$.

Конкретные воплощения соединений формулы 1 включают соединения, где R^4 представляет собой $-(CR^1R^2)_m-C\equiv C-(CR^1R^2)_tR^9$, где m равно целому числу от 0 до 3, а t равно целому числу от 0 до 5.

Другие конкретные воплощения соединений формулы 1 включают соединения, где R^4 представляет собой $-(CR^1R^2)_m-C\equiv C-(CR^1R^2)_t-R^9$, и m равно целому числу от 0 до 3, а t равно целому числу от 0 до 5.

Другие конкретные воплощения соединений формулы 1 включают соединения, где R^4 представляет собой $-(CR^1R^2)_m-C\equiv C-(CR^1R^2)_kR^{13}$ или $-(CR^1R^2)_m-C\equiv C-(CR^1R^2)_k-R^{13}$, где m равно целому числу от 0 до 3, а

k равно целому числу от 1 до 3.

Другие конкретные воплощения соединений формулы 1 включают соединения, где R^4 представляет собой $-C=NOR^{12}$ или $-X^1-R^{12}$, где X^1 представляет собой двухвалентную группу, производную от азетидина, оксетана или C_3 - C_4 карбоциклической группы; либо R^4 представляет собой $-(CR^1R^2)_iR^9$, где местом связывания с R^9 является атом углерода R^9 .

Другие конкретные воплощения соединений формулы 1 включают соединения, где R^4 принимает любое из вышеуказанных конкретных значений, а R^8 выбран из $-(CR^1R^2)_i$ (фенил), $-(CR^1R^2)_i$ (пиридил), $-(CR^1R^2)_i$ (пиримидинил), $-(CR^1R^2)_i$ (индолил), $-(CR^1R^2)_i$ (индазолил) и $-(CR^1R^2)_i$ (бензимидазолил), где t равно целому числу от 0 до 5, и каждая из вышеупомянутых групп R^8 возможно замещена группами R^{10} в количестве от 1 до 5.

Предпочтительными соединениями являются соединения формулы 1, в которых R^8 является таким, как указано выше, а R^4 представляет собой $-(CR^1R^2)_m-C\equiv C-(CR^1R^2)_iR^9$, где переменная m в группе R^4 равна 0, t в группе R^8 равно целому числу между 0 и 2, и R^9 представляет собой 4-10-членную гетероциклическую группу, имеющую от 1 до 3 гетерогруппировок, как указано в формуле 1 выше, и где указанный R^9 возможно замещен группами R^{11} в количестве от 1 до 2.

Другую предпочтительную группу образуют соединения формулы 1, в которых R^8 является таким, как указано выше, а R^4 представляет собой $-(CR^1R^2)_m-C\equiv C-(CR^1R^2)_kR^{13}$, где m равно 0, а k равно целому числу от 1 до 2.

Еще одну предпочтительную группу образуют соединения формулы 1, в которых R^8 является таким, как указано выше, а R^4 представляет собой $-(CR^1R^2)_iR^9$, где местом соединения с R^9 является атом углерода R^9 ; t равно целому числу от 0 до 2, и R^9 представляет собой 4-10-членную гетероциклическую группу, имеющую от 1 до 3 гетерогруппировок, как указано в формуле 1 выше, и где указанный R^9 возможно замещен группами R^{11} в количестве от 1 до 2.

Наиболее предпочтительные соединения по изобретению включают соединения, которые выбраны из группы, состоящей из

3-[4-(1-бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)хиназолин-6-ил]аллилового эфира уксусной кислоты;

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

(1-бензолсульфонил-1Н-индол-5-ил)-[6-(3-пирролидин-1-илпроп-1-инил)хиназолин-4-ил]амин;

4-[4-(1-бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-4-ола;

(1-бензолсульфонил-1Н-индол-5-ил)-(6-пиперидин-4-илэтинилхиназолин-4-ил)амин;

[6-(4-аминотетрагидропиран-4-илэтинил)хиназолин-4-ил]-(1-бензолсульфонил-1Н-индол-5-ил)амин;

1-метил-4-{4-[3-метил-4-(пиридин-2-илметокси)фениламино]хиназолин-6-илэтинил}пиперидин-4-ола;

1-[4-(1-бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)хиназолин-6-ил]-4-метилпент-1-ин-3-ола;

4-{4-[4-(1-фенилэтокси)-фениламино]хиназолин-6-илэтинил}тетрагидропиран-4-ола;

1-[4-(1-бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)хиназолин-6-ил]-4,4-диметилпент-1-ин-3-ола;

4,4-диметил-1-{4-[4-(1-фенилэтокси)фениламино]хиназолин-6-ил}пент-1-ин-3-ола;

3-{4-[1-(пропан-2-сульфонил)-1Н-индол-5-иламино]хиназолин-6-илэтинил}пиперидин-3-ола;

1-метил-3-[4-(4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ола;

3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ола;

3-[4-(3-хлор-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]-1-пирролидин-2-илпроп-2-ин-1-ола;

5-[4-(1-бензил-1Н-индазол-5-иламино)хиназолин-6-илэтинил]-4,4-диметилксазолидин-2-она;

4-амино-1-[4-(3-хлор-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]пент-1-ин-3-ола;

4-амино-1-[4-(3-хлор-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]-4-метилпент-1-ин-3-ола;

3-{2-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]этил}пиперидин-3-ола;

и фармацевтически приемлемых солей и сольватов вышеуказанных соединений.

В соответствии с настоящим изобретением наиболее предпочтительные соединения включают соединения, выбранные из группы, состоящей из

(+)-(3-метил-4-феноксифенил)-(6-пиперидин-3(R)-илэтинилхиназолин-4-ил)амин;

(-)-(3-метил-4-феноксифенил)-(6-пиперидин-3(S)-илэтинилхиназолин-4-ил)амин;

метиламида 3-(S)-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-1-карбоновой кислоты;

метиламида 3-(S)-[4-(3-метокси-4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-1-карбоновой кислоты;

(3-метил-4-феноксифенил)-(6-пирролидин-3-илэтинилхиназолин-4-ил)амин;

3-[4-(5-метил-6-феноксипиридин-3-иламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ола;

(-)-3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ола;

(+)-3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ола;

4-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]тетрагидропиран-4-ола;
 {6-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-3-илэтинил]хиназолин-4-ил}-(3-метил-4-феноксифенил)амин;
 [4-(2-фторфенокси)-3-метилфенил]-(6-пиперидин-3-илэтинилхиназолин-4-ил)амин;
 [4-(3-фторфенокси)-3-метилфенил]-(6-пиперидин-3-илэтинилхиназолин-4-ил)амин;
 (6-азетидин-3-илэтинилхиназолин-4-ил)-(3-метил-4-феноксифенил)амин;
 3-{4-[4-(2-фторфенокси)-3-метилфениламино]хиназолин-6-илэтинил}пиперидин-3-ола;
 3-{4-[4-(3-фторфенокси)-3-метилфениламино]хиназолин-6-илэтинил}пиперидин-3-ола;
 4-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-4-ола;
 (3-хлор-4-феноксифенил)-(6-пиперидин-3-илэтинилхиназолин-4-ил)амин;
 3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ола;
 (3-хлор-4-феноксифенил)-(6-пиперидин-4-илэтинилхиназолин-4-ил)амин;
 3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]пирролидин-3-ола;
 3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-7-илэтинил]пиперидин-3-ола;
 и фармацевтически приемлемых солей и сольватов вышеуказанных соединений.

Другие наиболее предпочтительные соединения включают соединения, выбранные из группы, состоящей из

N-{3-[4-(3-хлор-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил}ацетамида;
 N-{3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}ацетамида;
 (3-{3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил)метанола;
 метиламида 4-{3-[4-(3-метокси-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил}пиперазин-1-карбоновой кислоты;
 {6-[3-(1,1-диоксо-1-тиоморфолин-4-ил)проп-1-инил]хиназолин-4-ил}-(3-метил-4-феноксифенил)амин;

1-{3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил}пиперидин-4-ола;
 N-{1-метил-3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил}ацетамида;
 N-{3-[4-(3-хлор-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]-1-метилпроп-2-инил}ацетамида;
 N-{1,1-диметил-3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}ацетамида;
 4-[4-(1-бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)хиназолин-6-илэтинил]-1-метилпиперидин-4-ола;
 3-[4-(1-бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ола;
 3-[4-(3-бром-4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ола;
 3-[4-(4-бензолсульфонил-3-метилфениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ола;
 3-[4-(4-циклогексилокси-3-метилфениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ола;
 2-метил-4-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]бут-3-ин-2-ола;
 2-амино-4-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]бут-3-ин-1-ола;
 3-[4-(3-метил-4-фенилсульфанилфениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ола;
 и фармацевтически приемлемых солей и сольватов вышеуказанных соединений.

Другие наиболее предпочтительные соединения по настоящему изобретению включают соединения, выбранные из группы, состоящей из

3-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ола;
 3-[4-(3-этинилфениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ола;
 (3-метил-4-феноксифенил)-[6-(1-метилпиперидин-3-илэтинил)хиназолин-4-ил]амин;
 (3-метил-4-феноксифенил)-[6-(2-пиперидин-3-илэтил)хиназолин-4-ил]амин;
 3-{2-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]этил}пиперидин-3-ола;
 3-[4-(4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ола;
 и фармацевтически приемлемых солей и сольватов вышеуказанных соединений.

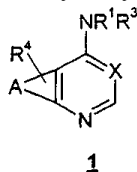
Данное изобретение также относится к способу лечения аномального роста клеток у млекопитающего, включая человека, при котором указанному млекопитающему вводят соединение формулы 1, как оно определено выше, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в количестве, которое эффективно в лечении аномального роста клеток.

В одном воплощении данного способа аномальный рост клеток представляет собой рак, включая, но не ограничиваясь ими, рак легкого, рак кости, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак матки, рак яичника, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, рак простаты, хроническую или острую лейкемию, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечноклеточный рак, карциному почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухоли позвоночника, глиому ствола мозга, аденому гипофиза или комбинацию одного или более чем одного из вышеупомянутых раков.

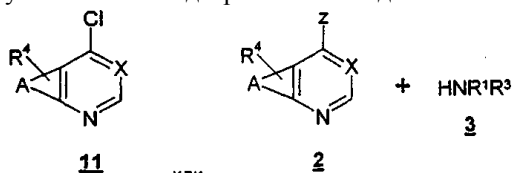
Данное изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения аномального

роста клеток у млекопитающего, включая человека, содержащей соединение формулы 1, как оно определено выше, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в количестве, которое эффективно в лечении аномального роста клеток, и фармацевтически приемлемый носитель.

Данное изобретение также относится к способу получения соединения формулы 1



и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, где A, X, R¹, R⁴ и R³ такие, как определено выше, при котором соединение формулы 11 или 2 подвергают взаимодействию с соединением формулы 3



где Z представляет собой уходящую группу, а A, X, R¹, R⁴ и R³ такие, как определено выше.

Используемый здесь термин «аномальный рост клеток» относится, если не указано иное, к росту клеток, который не зависит от нормальных регуляторных механизмов (например потеря контактного ингибирования). Этот термин охватывает аномальный рост: (1) опухолевых клеток (опухолей), которые пролиферируют в результате экспрессии мутированной тирозинкиназы или сверхэкспрессии рецепторной тирозинкиназы; (2) доброкачественных и злокачественных клеток других пролиферативных заболеваний, при которых имеет место активация aberrантной тирозинкиназы; (3) любых опухолей, которые пролиферируют благодаря рецепторным тирозинкиназам; (5) любых опухолей, которые пролиферируют благодаря активации aberrантной серин/треонинкиназы; и (6) доброкачественных и злокачественных клеток других пролиферативных заболеваний, при которых имеет место активация aberrантной серин/треонинкиназы.

Используемый здесь термин «лечение» ("treating") означает, если не указано иное, реверсию, облегчение, торможение прогрессирования или предупреждение расстройства или состояния, к которому такой термин применяется, или одного или более чем одного симптома такого расстройства или состояния. Используемый здесь термин «лечение» ("treatment") относится, если не указано иное, к акту лечения как оно определено непосредственно выше.

Указанный аномальный рост клеток может представлять собой доброкачественное пролиферативное заболевание, включая, но не ограничиваясь ими, псориаз, доброкачественную гипертрофию простаты или ретенноз.

При осуществлении способа лечения аномального роста клеток у млекопитающего по изобретению соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват можно вводить в комбинации с противоопухолевым агентом, выбранным из группы, состоящей из митотических ингибиторов, алкилирующих агентов, антиметаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов факторов роста, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического ответа, антител, цитотоксических агентов, антигормонов и антиандрогенов.

Используемый здесь термин «галогено» означает, если не указано иное, фторо, хлоро, бромо или иодо. Предпочтительными галогеногруппами являются фторо, хлоро и бромо.

Используемый здесь термин «алкил» охватывает, если не указано иное, насыщенные моновалентные углеводородные радикалы, имеющие прямые, разветвленные или циклические группировки (включая конденсированные и мостиковые бициклические и спироциклические группировки) или комбинацию вышеуказанных группировок. Чтобы иметь циклические группировки, алкильная группа должна содержать по меньшей мере три атома углерода.

Используемый здесь термин «алкенил» охватывает, если не указано иное, алкильные группировки, имеющие по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь, где алкил является таким, как определено выше, включая E и Z изомеры указанной алкенильной группировки.

Используемый здесь термин «алкинил» охватывает, если не указано иное, алкильные группировки, имеющие по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь, где алкил является таким, как определено выше.

Используемый здесь термин «алкокси» охватывает, если не указано иное, O-алкильные группы, где алкил является таким, как определено выше.

Используемый здесь термин «арил» относится, если не указано иное, к органическому радикалу, производному от ароматического углеводорода при удалении одного водорода, такому как фенил или нафтил.

Используемый здесь термин «4-10-членный гетероцикл» охватывает, если не указано иное, ароматический

тические и неароматические гетероциклические группы, содержащие от одного до четырех гетероатомов, каждый из которых выбран из O, S и N, причем каждая гетероциклическая группа имеет от 4 до 10 атомов в своей кольцевой системе, и при условии, что данное кольцо указанной группы не содержит два соседних атома O или S. Неароматические гетероциклические группы включают группы, имеющие только 4 атома в своей кольцевой системе, а ароматические гетероциклические группы должны иметь по меньшей мере 5 атомов в своей кольцевой системе. Гетероциклические группы включают бензо-конденсированные кольцевые системы. Примером 4-членной гетероциклической группы является азетидинил (производный от азетидина). Примером 5-членной гетероциклической группы является тиазолил, и примером 10-членной гетероциклической группы является хинолинил. Примерами неароматических гетероциклических групп являются пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротииенил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидротииопиранил, пиперидино, морфолино, тиоморфолино, тиоксанил, пиперазинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидротииенил, дигидрофуранил, пиразолидинил, имидазолидинил, имидазолинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, азабицикло[2.2.2]гексанил, 3Н-индолил и хинолизинил. Примерами ароматических гетероциклических групп являются пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил и фуропиридинил. Вышеупомянутые группы как производные от групп, перечисленных выше, могут быть С-присоединяемыми или N-присоединяемыми, если такое возможно. Например, группа, производная от пиррола, может представлять собой пиррол-1-ил (N-присоединяемый) или пиррол-3-ил (С-присоединяемый). Также, группа, производная от имидазола, может представлять собой имидазол-1-ил (N-присоединяемый) или имидазол-3-ил (С-присоединяемый). Примером гетероциклической группы, где 2 кольцевых атома углерода замещены оксо (=O) группировками, является 1,1-диоксотииоморфолинил.

Используемое здесь выражение «фармацевтически приемлемая(ые) соль(и)» охватывает, если не указано иное, соли кислотных или основных групп, которые могут присутствовать в соединениях формулы 1. Соединения формулы 1, которые являются основными по своей природе, способны к образованию широкого разнообразия солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые могут быть использованы для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот таких основных соединений формулы 1, представляют собой кислоты, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислот, то есть соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, такие как ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, кальцийэдат, камсилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигидрохлорид, эдтат, эдислат, эстолат, эзилат, этилсукцинат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексилресорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, иодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, олеат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, надацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтилодод и валерат. Поскольку одно соединение по настоящему изобретению может включать в себя более чем одну кислотную или основную группировку, соединения по настоящему изобретению могут включать в себя моно-, ди- или трисоли в одном соединении.

Те соединения по настоящему изобретению, которые являются кислотными по своей природе, способны к образованию солей с основаниями с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают в себя соли щелочных металлов или щелочноземельных металлов и в частности кальциевые, магниевые, натриевые и калиевые соли соединений по настоящему изобретению.

В соединениях формулы 1, где использованы такие термины, как $(CR^1R^2)_q$ или $(CR^1R^2)_t$, R^1 и R^2 могут варьировать с каждым повтором q или t выше 1. Например, если q или t равно 2, термины $(CR^1R^2)_q$ или $(CR^1R^2)_t$ могут соответствовать $-CH_2CH_2-$ или $-CH(CH_3)C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$, или любому числу подобных группировок, подпадающих под объем определений R^1 и R^2 . Далее, как отмечено выше, любые заместители, содержащие CH_3 (метильную), CH_2 (метиленовую) или CH (метиновую) группу, которая не связана с галогеном, SO или SO_2 группой, либо с атомом N, O или S, возможно несут на указанной группе заместитель, выбранный из гидроксильной, C_1 - C_4 алкокси и $-NR^1R^2$.

В вышеуказанных соединениях формулы 1, где R^4 представляет собой $-(CR^1R^2)_t-CR^1R^{11}R^{12}$, группа R^{12} предпочтительно присоединена по атому углерода, если это моноциклическое кольцо, и она может быть присоединена либо по атому углерода, либо по атому азота, если это бициклическое кольцо.

Некоторые соединения формулы 1 могут иметь асимметрические центры и, следовательно, существовать в различных энантиомерных формах. Все оптические изомеры и стереоизомеры соединений формулы 1 и их смеси следует считать входящими в объем данного изобретения. В отношении соединений формулы 1 данное изобретение охватывает применение рацемата, одной или более чем одной энантио-

мерной формы, одной или более чем одной диастереомерной формы, или их смесей. Соединения формулы 1 могут также существовать в виде таутомеров. Данное изобретение относится к применению всех таких таутомеров и их смесей.

Настоящее изобретение также охватывает меченные изотопами соединения, которые идентичны соединениям, перечисленным в формуле 1, за исключением того, что один или более чем один атом заменен атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от естественных атомной массы или массового числа. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl соответственно. Соединения по настоящему изобретению, их пролекарства и фармацевтически приемлемые соли указанных соединений или указанных пролекарств, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем настоящего изобретения. Некоторые меченные изотопами соединения по настоящему изобретению, например соединения, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , полезны в анализах на распределение лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Тритированные, то есть ^3H , и углерод-14, то есть ^{14}C , изотопы особенно предпочтительны из-за легкости их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, то есть ^2H , может дать некоторые терапевтические преимущества, являющиеся результатом большей метаболической стабильности, например увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке и, следовательно, могут быть предпочтительны в некоторых случаях. Меченные изотопами соединения формулы 1 по настоящему изобретению и их пролекарства в общем случае могут быть получены по методикам, описанным ниже на схемах и/или в примерах и получениях, путем замещения немеченого реагента легко доступным меченым реагентом.

Схема 1

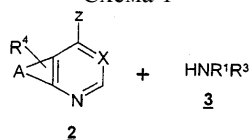
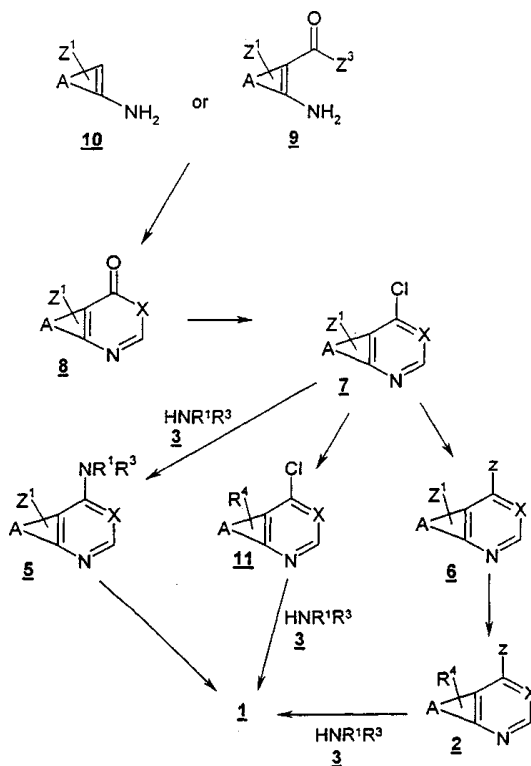


Схема 2



Подробное изложение сущности изобретения

Общие методы синтеза, на которые можно сослаться, для получения соединений по настоящему изобретению приведены в патенте США 5747498 (выдан 5 мая 1998), в заявке на патент США серийный номер 08/953078 (подана 17 октября 1997), в WO 98/02434 (опубликована 22 января 1998), в WO 98/02438 (опубликована 22 января 1998), в WO 96/40142 (опубликована 19 декабря 1996), в WO 96/09294 (опубликована 6 марта 1996), WO 97/03069 (опубликована 30 января 1997), в WO 95/19774 (опубликована 27 июля 1995) и в WO 97/13771 (опубликована 17 апреля 1997). Вышеупомянутые патенты и патентные заявки во всей своей полноте включены в данный документ посредством ссылки. Некоторые исходные материалы могут быть получены способами, известными специалистам в данной области, и некоторые модификации синтеза могут быть произведены методами, известными специалистам в данной области. Стандартная процедура получения 6-иодхиназолинона приведена в Stevenson, T.M., Kazmierczak, F., Leonard, N.J., J.Org.Chem. 1986, 51, 5, p. 616. Катализируемые палладием бороновокислотные взаимодействия описаны в Miyauga, N., Yanagi, T., Suzuki, A.Syn.Comm. 1981, 11, 7, p. 513. Катализируемые палладием взаимодействия по Хеку описаны в Heck et. al. Organic Reactions, 1982, 27, 345 или Cabri et. al. in Acc. Chem. Res. 1995, 28, 2. Примеры катализируемых палладием взаимодействий терминальных алкинов с арилгалогенидами см.: Castro et. al. J. Org. Chem. 1963, 28, 3136 или Sonogashira et. al. Synthesis, 1977, 777. Относительно образования алкил- и циклоалкилцинковых реагентов специалисты в данной области могут обратиться к Rieke, R.D., Hanson, M.V., Brown, J.D., Niu, Q.J., J. Org. Chem., 1996, 61, 8, p. 2726. Химические превращения с азетидинилцинком могут быть осуществлены способами, описанными в Billotte, S. Synlett, 1998, 379. Синтез терминального алкина может быть осуществлен с использованием соответствующим образом замещенных/защищенных альдегидов, как 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.

Альтернативно, терминальные алкины могут быть получены по двухстадийной методике: сначала литиевый анион триметилсилилацетилена присоединяют к соответственно замещенному/защищенному кетону или альдегиду, как описано в Nakatani, K. et. al. Tetrahedron, 49, 9, 1993, 1901, а затем снимают защиту с помощью основания с выделением промежуточного терминального алкина, как описано в Malakria, M., Tetrahedron, 33, 1977, 2813; или White, J. D. et. al. Tet. Lett., 31, 1, 1990, 59. Получение ариламинов, таких как феноксианилины, бензилоксианилины, фенилсульфонилиндолы, бензилиндолы или бензилиндазолы, может быть осуществлено путем восстановления соответствующих промежуточных нитросоединений. Восстановление ароматических нитрогрупп может быть осуществлено способами, приведенными в Brown, R. K., Nelson, 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. Нитрозамещенные N1-фенилсульфонилиндолы/индазолы могут быть получены способами, описанными 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. Нитрозамещенные N1-бензилиндолы/индазолы могут быть получены способами, описанными 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. Бензилокси-нитробензольные промежуточные соединения могут быть получены способами, описанными в WO 98/02434. Альтернативно, арилметокси- или арилокси-нитробензольные производные могут быть получены из галогено-нитробензольных предшественников путем нуклеофильного замещения галогенида с использованием соответствующего спирта, как 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.

Исходные вещества, синтез которых специально не описан выше, либо имеются в продаже, либо могут быть получены с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области.

В каждой из реакций, обсуждаемых или проиллюстрированных на схемах выше, давление не является критическим, если не указано иное. Давление от примерно 0,5 атмосфер до примерно 5 атмосфер обычно приемлемо, а давление окружающей среды, то есть примерно 1 атмосфера, предпочтительно с точки зрения удобства.

Когда соединение формулы HNR^1R^3 возможно замещено индольной или индолиновой группировкой, такие соединения могут быть получены в соответствии с одним или более чем одним способом, известным специалистам в данной области. Такие способы описаны в публикации международной патентной заявки WO 95/23141 и в W. C. Sumpter and F. M. Miller, "Heterocyclic Compounds with Indole and Carbazole Systems" in volume 8 of "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Interscience Publishers Inc., New York (1954). Возможные заместители могут быть включены до взаимодействия, проиллюстрированного на схеме 1 или после него, когда как подходит. Перед взаимодействием первичные и вторичные аминоклассификации (иные чем указанный амин формулы HNR^1R^3) предпочтительно защищают защитной группой для азота, известной специалистам в данной области. Такие защитные группы и их использование описаны в T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Second Edition, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Ссылаясь на схему 1, приведенную выше, соединение формулы 1 может быть получено взаимодей-

ствием соединения формулы 2, где X, A и R⁴ такие, как определено выше, а Z представляет собой уходящую группу, такую как замещенное феноксипроизводное (такие заместители могут включать галогено, циано, нитро и/или C₁-C₆алкильные группы) или хлоропроизводное, с амином формулы 3, где R¹ и R³ такие, как определено выше, в безводном растворителе, в частности в растворителе, выбранном из ДМФ (N,N-диметилформамид), ДМЭ (диметиловый эфир этиленгликоля), ДХЭ (дихлорэтан), трет-бутанола и фенола или смеси вышеупомянутых растворителей, при температуре в пределах от примерно 50 до 150°C в течение периода времени в пределах от 1 до 48 ч. Соединение формулы 3 может быть получено способами, известными специалистам в данной области, такими как восстановление нитрилов, восстановление иминов или енаминов, восстановление оксимов, первичных или вторичных амидов, восстановление нитрогруппы или восстановительное аминирование либо R¹NH₂ и R³CH(O), либо R³NH₂ и R¹CH(O). Соединение формулы 2, ссылаясь на схему 2, может быть получено путем обработки соединения формулы 4, где Z¹ является активирующей группой, такой как бром, иодо, -N₂ или -OTf (который представляет собой -OSO₂CF₃), или предшественником активирующей группы, таким как NO₂, NH₂ или OH, с партнером связывания, таким как терминальный алкин, терминальный алкен, винилгалогенид, винилстаннан, винилборан, алкилборан или алкил- или алкенилцинковый реагент.

Альтернативно, соединения формулы 1 могут быть получены в соответствии с синтезом, приведенным на схеме 2. На схеме 2 соединение формулы 8, где X представляет собой NH, может быть получено из соединения формулы 9, где A и Z¹ такие, как определено выше, а Z³ представляет собой NH₂, C₁-C₆алкокси или OH, по одной или более чем одной методике, описанной в WO 95/19774, а соединение формулы 8, где X представляет собой CH, может быть получено из соединения формулы 10, где A и Z¹ такие, как определено выше, по методике, описанной в WO 95/19774. Соединение формулы 8 может быть превращено в соединение формулы 7 путем обработки исходного соединения хлорирующим агентом, таким как POCl₃ или ClC(O)C(O)Cl/ДМФ, в галогенированном растворителе при температуре в пределах от примерно 60 до 150°C в течение периода времени в пределах от примерно 2 до 24 ч. Соединение формулы 7 может быть превращено в соединение формулы 6, где Z представляет собой замещенное феноксипроизводное, путем обработки исходного соединения соответствующим фенолятом металла, таким как фенолят натрия, в растворителе, таком как ДМФ или фенол, при температуре в пределах от примерно 0 до 100°C в течение периода времени в пределах от примерно 2 до 24 ч. Соединение формулы 6 может быть подвергнуто взаимодействию с партнером взаимодействия, таким как терминальный алкин, терминальный алкен, винилгалогенид, винилстаннан, винилборан, алкилборан или алкил- или алкенилцинковый реагент, с получением соединения формулы 2. Соединение формулы 2 может затем быть превращено в соединение формулы 1 путем взаимодействия с амином формулы 3. Альтернативно, соединение формулы 1 может быть получено путем взаимодействия терминального алкина, терминального алкена, винилгалогенида, винилстаннана, винилборана, алкилборана или алкил или алкенилцинкового реагента с соединением формулы 7 с получением промежуточного соединения формулы 11. Промежуточное соединение формулы 11 затем может быть связано с амином формулы 3 с получением соединения формулы 1. Еще один альтернативный способ синтеза производных формулы 1 включает в себя связывание хлорхи-назолина 7 с амином 3 с последующим взаимодействием промежуточного соединения 5 с терминальным алкином, терминальным алкеном, винилгалогенидом, винилстаннаном, винилбораном, алкилбораном или алкил или алкенилцинковым реагентом.

Соединения по настоящему изобретению могут иметь асимметрические атомы углерода. Диастереомерные смеси могут быть разделены на их индивидуальные диастереомеры на основе их физико-химических различий способами, известными специалистам в данной области, например хроматографией или фракционной кристаллизацией. Энантиомеры могут быть разделены путем превращения энантиомерных смесей в диастереомерную смесь при взаимодействии с соответствующим оптически активным соединением (например спиртом), разделения диастереомеров и превращения (например гидролизом) индивидуальных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Все такие изомеры, включая диастереомерные смеси и чистые энантиомеры, рассматриваются как часть изобретения.

Соединения формулы 1, которые являются основными по своей природе, способны к образованию широкого разнообразия различных солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Хотя такие соли должны быть фармацевтически приемлемыми для введения животным, на практике часто желательно первоначально выделить соединение формулы 1 из реакционной смеси в виде фармацевтически неприемлемой соли, а затем просто превратить последнее обратно в соединение-свободное основание путем обработки щелочным реагентом, а затем превратить свободное основание в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты. Соли присоединения кислоты основных соединений по настоящему изобретению легко получить путем обработки основного соединения по существу эквивалентным количеством выбранной минеральной или органической кислоты в среде водного растворителя или в подходящем органическом растворителе, таком как метанол или этанол. При осторожном выпаривании растворителя легко образуется желаемая твердая соль. Желаемая соль кислоты может быть также осаждена из раствора свободного основания в органическом растворителе путем добавления к этому раствору соответствующей минеральной или органической кислоты.

Соединения формулы 1, которые являются кислыми по своей природе, способны к образованию со-

лей с основаниями с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных металлов или щелочно-земельных металлов, и, в частности, соли натрия и калия. Все эти соли получают по стандартным методикам. Химические основания, которые используют в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых солей с основаниями по настоящему изобретению, представляют собой соли, которые образуют нетоксичные соли с основаниями кислотных соединений формулы 1. Такие нетоксичные соли с основаниями включают в себя соли, получаемые при взаимодействии с такими фармакологически приемлемыми катионами, как натрий, калий, кальций и магний и т.д. Эти соли легко могут быть получены путем обработки соответствующих кислотных соединений водным раствором, содержащим желаемые фармакологически приемлемые катионы, а затем упаривания полученного раствора до сухости, предпочтительно при пониженном давлении. Альтернативно, они могут быть получены также путем смешивания вместе раствора кислотного соединения в низшем спирте и алкилата желаемого щелочного металла, а затем упаривания полученного раствора до сухости таким же образом, как указано выше. В любом случае предпочтительно используют стехиометрические количества реагентов, чтобы гарантировать протекание реакции до конца и максимальные выходы целевого конечного продукта. Поскольку одно соединение по настоящему изобретению может включать в себя более чем одну кислотную или основную группировку, соединения по настоящему изобретению включают в себя моно, ди или три-соли в одном соединении.

Соединения по настоящему изобретению являются сильнодействующими ингибиторами онкогенных и протоонкогенных белковых тирозинкиназ семейства *erbB*, таких как рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), *erbB2*, HER3 или HER4, и, таким образом, все они пригодны для терапевтического применения в качестве антипролиферативных агентов (например противораковых) у млекопитающих, особенно у людей. В частности, соединения по настоящему изобретению полезны для предупреждения и лечения различных гиперпролиферативных расстройств у человека, таких как злокачественные и доброкачественные опухоли печени, почки, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, яичника, толстой кишки, простаты, поджелудочной железы, легкого, вульвы, щитовидной железы, злокачественные гепатомы, саркомы, глиобластомы, опухоли головы и шеи и другие гиперпластические состояния, такие как доброкачественная гиперплазия кожи (например псориаз) и доброкачественная гиперплазия простаты (ДГП). Кроме того, ожидается, что соединение по настоящему изобретению может обладать активностью против ряда лейкозий и лимфоидных злокачественностей.

Соединения по настоящему изобретению могут быть также полезны в лечении дополнительных расстройств, в которые вовлечены aberrантная экспрессия, взаимодействия лиганд/рецептор или активация или сигнальные события, связанные с различными белковыми тирозинкиназами. Такие расстройства могут включать расстройства нейрональной, глияльной, астроцитарной, гипоталамической и другой glandулярной, макрофагальной, эпителиальной, стромальной и бластокоэлической природы, в которые вовлечены aberrантное функционирование, экспрессия, активация или передача сигнала тирозинкиназ *erbB*. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут иметь терапевтическое применение при воспалительных, ангиогенных и иммунологических расстройствах, в которые вовлечены как идентифицированные, так и еще не идентифицированные тирозинкиназы, которые ингибируются соединениями по настоящему изобретению.

In vitro активность соединений формулы 1 может быть определена по следующей методике.

Анализ киназы *c-erbB2* аналогичен анализу, описанному ранее в Schrang et. al. Anal. Biochem. 211, 1993, p. 233-239. 96-Луночные планшеты Nunc MaxiSorp покрывают путем инкубации в течение ночи при 37°C с 100 мкл на лунку 0,25 мг/мл Poly (Glu, Tyr) 4:1 (PGT) (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) в ФСБ (фосфатно-солевой буфер). Избыток PGT удаляют путем аспирации, и планшет промывают три раза промывочным буфером (0,1% Tween 20 в ФСБ).

Киназную реакцию проводят в 50 мкл 50 мМ HEPES (pH 7,5), содержащего 125 мМ хлорида натрия, 10 мМ хлорида магния, 0,1 мМ ортованадата натрия, 1 мМ АТФ, 0,48 мг/мл (24 нг/лунку) внутриклеточного домена *c-erbB2*. Внутриклеточный домен тирозинкиназы *erbB2* (аминокислоты 674-1255) экспрессируется как GST белок слияния в бакуловирусе, и его очищают путем связывания с шариками, покрытыми глутатионом, и элюирования с них. Добавляют тестируемое соединение в ДМСО (диметилсульфоксид) с получением конечной концентрации в ДМСО примерно 2,5%. Фосфорилирование инициируют путем добавления АТФ (аденозин трифосфат) и продолжают в течение 6 мин при комнатной температуре при постоянном встряхивании. Киназную реакцию останавливают путем аспирации реакционной смеси с последующим промыванием промывочным буфером (см. выше). Фосфорилированный PGT измеряют к 25 мин инкубации с 50 мкл на лунку конъюгированного с пероксидазой хрена PY54 (Oncogene Science Inc. Uniondale, NY) антифосфотирозинового антитела, разбавленного до 0,2 мг/мл в блокирующем буфере (3% БСА (бычий сывороточный альбумин) и 0,05% Tween 20 в ФСБ). Антитело удаляют аспирацией, и планшет промывают 4 раза промывочным буфером. Колориметрический сигнал проявляют добавлением субстрата для пероксидазы TMB Microwell Peroxidase Substrate (Kirkegaard and Perry, Gaithersburg, MD), 50 мкл на лунку, и останавливают добавлением 0,09 М серной кислоты, 50 мкл на лунку. Фосфотирозин оценивают путем измерения поглощения при 450 нм. Сигнал для контролей составляет обычно 0,6-1,2 единиц поглощения, причем в лунках без PGT субстрата по существу отсутствует фон, и

сигнал пропорционален времени инкубации в течение 10 мин. Ингибиторы идентифицировали путем преобразования сигнала, относящегося к лункам без ингибитора, и определяли значения ИК₅₀, соответствующие концентрации соединения, требуемой для 50% ингибирования.

Активность соединений формулы 1 in vivo может быть определена по количеству ингибирования роста опухоли тестируемым соединением относительно контроля. Ингибирующие рост опухоли эффекты различных соединений измеряли в соответствии со способом Corbett T.H., et. al., "Tumor Induction Relationships in Development of Transplantable Cancers 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 небольшими модификациями. Опухоли индуцируют в левом боку путем подкожной (п.к.) инъекции 1-5 миллионов культивированных опухолевых клеток (мышинные клетки FRE-ErbB2 или человеческие клетки карциномы яичника SK-OV3), находящихся в фазе логарифмического роста, суспендированных в 0,1 мл среды RPMI 1640. После того, как прошло достаточно времени, чтобы опухоли стали пальпируемыми (100-150 мм³ по размеру/5-6 мм в диаметре), тестируемых животных (самки бестимусных мышей) обрабатывают тестируемым соединением (приготовленным в концентрации 10-15 мг/мл в 5 Gelucire) внутривентрально (в.б) или пероральным (п.о.) введением один раз или два раза в сутки в течение 7-10 последующих дней. Для того чтобы определить противоопухолевый эффект, опухоль измеряют в миллиметрах с помощью циркуля Вернера перекрестно по двум диаметрам и размер опухоли (мм³) вычисляют, используя формулу:

$$\text{размер опухоли (мм}^3\text{)} = (\text{длина} \times [\text{ширина}]^2) / 2,$$

согласно методу Geran, R.I., et. al. "Protocols for Screening Chemical Agents and Natural Products Against Animal Tumors and Other Biological Systems", Third Edition, *Cancer Chemother. Rep.*, 3, 1-104 (1972). Результаты выражают в виде процента ингибирования по формуле:

$$\text{ингибирование (\%)} = (\text{TuW}_{\text{control}} - \text{TuW}_{\text{test}}) / \text{TuW}_{\text{control}} \cdot 100\%.$$

Наружная кромка имплантации опухоли обеспечивает воспроизводимые эффекты доза/ответ для разнообразия химиотерапевтических агентов, и данный способ измерения (диаметр опухоли) является надежным способом оценки скорости опухолевого роста.

Введение соединений по настоящему изобретению (далее «активное(ые) соединение(я)»), можно осуществлять любым способом, который обеспечивает доставку этих соединений к месту их действия. Эти способы включают пероральные пути введения, интрадуоденальные пути введения, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, подкожную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузию), местное и ректальное введение.

Количество вводимого активного соединения будет зависеть от субъекта, которого лечат, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, распределения соединения и мнения лечащего врача. Однако эффективная дозировка находится в пределах от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг массы тела в сутки, предпочтительно от примерно 1 до примерно 35 мг/кг/сутки, в однократной или разделенной дозах. Для человека весом 70 кг это количество составляет от примерно 0,05 до примерно 7 г/сутки, предпочтительно от примерно 0,2 до примерно 2,5 г/сутки. В некоторых случаях уровни дозировки ниже нижней границы вышеупомянутых пределов могут быть более чем адекватными, а в других случаях еще более высокие дозы можно использовать без какого-либо вредного побочного эффекта при условии, что такие более высокие дозы сначала разделены на несколько небольших доз для введения в течение дня.

Активное соединение можно применять в качестве единственного средства лечения, или терапия может включать одно или более чем одно другое противоопухолевое средство, например средства, выбранные из, например, митотических ингибиторов, например винбластина; алкилирующих агентов, например цис-платина, карбоплатина и циклофосфамида; антиметаболитов, например 5-фторурацила, цитозинарабинозида и гидроксимочевина, или, например, одного из предпочтительных антиметаболитов, описанных в Европейский патентной заявке № 239362, такого как N-(5-[N-(3,4-дигидро-2-метил-4-оксохинолин-6-илметил)-N-метиламино]-2-теноил)-L-глутаминовая кислота; ингибиторов факторов роста; ингибиторов клеточного цикла; интеркалирующих антибиотиков, например адриамицина и блеомицина; ферментов, например интерферона; и антигормонов, например антиэстрогенов, таких как NolvadexTM (тамоксифен) или, например, антиандрогенов, таких как CasodexTM (4'-циано-3-(4-фторфенилсульфонил)-2-гидрокси-2-метил-3'-(трифторметил)пропионанилид). Такое совместное лечение можно осуществлять путем одновременного, последовательного или раздельного дозирования индивидуальных компонентов лечения.

Фармацевтическая композиция может быть например в форме, подходящей для перорального введения, в виде таблетки, капсулы, пилюли, порошка, препаратов пролонгированного высвобождения, раствора, суспензии, для парентеральной инъекции в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии, для местного введения в виде мази или крема, или для ректального введения в виде суппозитория. Фармацевтическая композиция может быть в стандартных лекарственных формах, подходящих для однократного введения точных дозировок. Фармацевтическая композиция включает в себя традиционный фармацевтический носитель или эксципиент и соединение по изобретению в качестве активного ингредиента. В дополнение, она может включать в себя другие медицинские или фармацевтические агенты,

носители, адьюванты и так далее.

Примерные формы для парентерального введения включают растворы или суспензии активных соединений в стерильных водных растворах, например водные пропиленгликолевые или декстрозные растворы. Такие лекарственные формы могут быть подходящим образом забуферены, если требуется.

Подходящие фармацевтические носители включают инертные разбавители или наполнители, воду и различные органические растворители. Фармацевтические композиции могут, если требуется, содержать дополнительные ингредиенты, такие как корригенты, связующие вещества, эксципиенты и тому подобное. Так, для перорального введения в таблетках, содержащих различные эксципиенты, такие как лимонная кислота, могут быть использованы различные разрыхлители, такие как крахмал, альгиновая кислота и некоторые комплексные силикаты, и связующие агенты, такие как сахароза, желатин и аравийская камедь. Дополнительно, смазывающие агенты, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк, часто используют в целях таблетирования. Твердые композиции подобного типа могут также быть использованы в мягких и твердых заполненных желатиновых капсулах. Предпочтительные материалы для них включают лактозу или молочный сахар и высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Когда для перорального введения желательны водные суспензии или эликсиры, активное соединение в них может быть объединено с различными подсластителями или корригентами, подкрашивающими веществами или красителями и, если требуется, с эмульгирующими агентами или суспендирующими агентами, вместе с такими разбавителями как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин или их комбинации.

Способы получения различных фармацевтических композиций с конкретным количеством активного соединения известны, или будут очевидны специалистам в данной области. Например, смотри Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975).

Примеры и получения, приведенные ниже, дополнительно иллюстрируют и служат примерами соединений по настоящему изобретению и способов получения таких соединений. Должно быть понятно, что объем настоящего изобретения в любом случае не ограничен рамками следующих ниже примеров и подготовительных примеров. В следующих ниже примерах молекулы с одним хиральным центром, если не указано иное, находятся в виде рацемической смеси. Молекулы с двумя или более чем двумя хиральными центрами, если не указано иное, находятся в виде рацемической смеси диастереомеров. Единственные энантиомеры/диастереомеры могут быть получены способами, известными специалистам в данной области.

Когда в получениях и примерах, приведенных ниже, ссылаются на ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография), используемые общие условия, если не указано иное, следующие. Используемая колонка представляет собой колонку ZORBAX™ RXC18 (производства компании Hewlett Packard) длиной 150 мм и внутренним диаметром 4,6 мм. Образцы прогоняют на системе Hewlett Packard-1100. Используют метод градиентного растворителя, прогоняя от 100-процентного буфера ацетат аммония/уксусная кислота (0,2М) до 100-процентного ацетонитрила за период времени 10 мин. Данную систему затем подвергают циклу промывки 100-процентным ацетонитрилом в течение 1,5 мин, а затем 100-процентным буферным раствором в течение 3 мин. Скорость потока в течение этого периода постоянная, 3 мл/мин.

В следующих примерах и плучениях «Et» означает этил, «Ac» значит ацетил, «Me» означает метил, и «Bu» означает бутил.

Получение 3-метил-4-фноксинитробензола.

Гидрид натрия (95% сухой порошок) (83,62 г, 3,31 моль, 1,3 экв.) загружали в атмосфере азота в чистую и сухую 12-литровую четырехгорлую колбу, снабженную конденсатором, капельной воронкой, механической мешалкой и двумя впускными-выпускными барботерами для азота (Предостережение: гидрид натрия является пирофорным веществом, избегайте контакта с водой или влагой). Реакционную колбу охлаждали до 0°C (ледяная баня), затем осторожно добавляли безводный ДМФ (1280 мл), используя капельную воронку. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, затем в течение 2 ч добавляли раствор фенола (263,5 г, 2,8 моль, 1,1 экв.) в безводном ДМФ (1280 мл), используя капельную воронку (Предостережение: экзотермический процесс с бурным выделением водорода). После окончания добавления реакцию смесь перемешивали в течение 40 мин при 0°C (реакционная смесь превращалась в белую суспензию), затем по каплям в течение 1 ч добавляли раствор 3-метил-4-фторнитробензола (390,0 г, 2,51 моль, 1,0 экв.) в безводном ДМФ (диметилформамид) (1280 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 15-22 ч (вязкий темно-коричневый раствор) до тех пор, пока весь исходный материал не превратился в феноксинитротолуол (ТСХ, 2% этилацетат в гексанах). Снова реакцию смесь охлаждали до 0°C (ледяная баня), затем осторожно гасили холодной водой (5000 мл) в течение 2 ч (Предостережение: экзотермический процесс с выделением водорода; первые 100 мл воды добавляли в течение 90 мин). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем переносили в две 50-литровые бутылки в оплетке, каждая из которых содержала 40 л воды. Содержимое перемешивали и оставляли стоять при комнатной температуре на 24 ч до получения феноксинитротолуола в виде желтого твердого вещества. Это желтое твердое вещество фильтровали, промывали избытком воды и сушили на воздухе с получением 3-метил-4-феноксинитробензола (552 г, 96% выход). По ¹H и ¹³C ЯМР спектрам было установлено, что неочищен-

ный 3-метил-4-феноксинитробензол является чистым, и его использовали как таковой в следующей реакции; т.пл. 51-52°C; ПФ-ИК (инфракрасная спектроскопия с преобразованием Фурье) (см^{-1}): 1582, 1509, 1480, 1339, 1242, 1204, 1091 и 796; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2.41 (s, 3H), 6.78 (d, 1H, $J = 8,7$ Гц), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.19-7.29 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.99 (dd, 1H, $J = 9,15$ Гц, 2,7 Гц); ^{13}C ЯМР (75,45 МГц, 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.

Получение гидрохлорида 3-метил-4-феноксанилина.

К перемешиваемому раствору 3-метил-4-феноксинитробензола (2) (548 г, 2,39 моль, 1,0 экв.) в метаноле (5 л) добавляли 10% Pd/C (100 г, влажность 50%, 46,98 моль, 0,02 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (60-80 фунт/кв.дюйм (~420-560 кПа)) в течение 15-16 ч при комнатной температуре в 2-х галлонном гидрогенизаторе Парра. Протекание процесса контролировали ТСХ (50% этилацетат в гексанах, $\text{sm Rf} = 0,69$, $\text{pr Rf} = 0,47$, УФ видимый). Затем реакционную смесь фильтровали через целит, и твердое вещество промывали избытком метанола. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-метил-4-феноксанилина в виде бледно-коричневой вязкой жидкости (451,0 г, 95%). По ^1H и ^{13}C ЯМР спектрам установлено, что 3-метил-4-феноксанилин является чистым, и как таковой его использовали в следующей реакции.

В охлажденный (0°C) и перемешиваемый раствор 3-метил-4-феноксанилина (451,0 г, 2,26 моль, 1,0 экв.) в безводном эфире (12 л) барботировали сухой газ HCl в течение 40-90 мин до тех пор, пока весь исходный материал не превратился в гидрохлоридную соль анилина. Не совсем белое твердое вещество фильтровали, промывали эфиром и сушили в вакуумном сушильном шкафу в течение 6 ч при 60°C с получением гидрохлорида 3-метил-4-феноксанилина (511,8 г, 96%); т.пл. 173-174°C; ПФ-ИК (см^{-1}): 3058, 3019, 2840, 2573, 1485, 1253, 1223 и 691; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2.22 (s, 3H), 6.81-6.9 (m, 3H), 7.04-7.11 (m, 1H), 7.25-7.37 (т, 3H), 7.43 (d, 1H, $J = 2,4$ Гц), 10.45 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75,45 МГц, 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; АРСІ (химическая ионизация при атмосферном давлении) (отрицательный FAB) 200,3 (100%); Анализ: Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNO}$: C, 66,24; H, 5,99; N, 5,94. Найдено: C, 60,05; H, 6,01; N, 5,98.

Примерами других аминов, полученных вышеописанными способами, являются:

3-хлор-4-феноксифениламин,
3-метокси-4-феноксифениламин,
4-фенокси-3-трифторметилфениламин,
3-фтор-4-феноксифениламин,
5-амино-2-феноксibenзонитрил,
4-(2-метоксифенокси)-3-метилфениламин,
4-(3-метоксифенокси)-3-метилфениламин,
4-(4-метоксифенокси)-3-метилфениламин,
4-(2-фторфенокси)-3-метилфениламин,
4-(3-фторфенокси)-3-метилфениламин,
4-(4-фторфенокси)-3-метилфениламин,
4-(2-метилфенокси)-3-метилфениламин,
4-(3-метилфенокси)-3-метилфениламин,
4-(4-метилфенокси)-3-метилфениламин,
4-(2,6-дифторфенокси)-3-метилфениламин,
3,5-дихлор-4-феноксифениламин,
3-метил-4-фенилсульфанилфениламин,
4-фенилсульфанилфениламин,
4-циклогексилокси-3-метилфениламин,
4-циклопентилокси-3-метилфениламин,
4-циклобутилокси-3-метилфениламин,
2-фтор-4-феноксиамин,
4-фтор-2-феноксиамин,
3-бром-4-феноксифениламин,
4-(2-хлорфенокси)-3-метилфениламин,
4-(2-метоксифенокси)-3-метилфениламин,
4-(2-этилфенокси)-3-метилфениламин,
4-(2-трифторметилфенокси)-3-метилфениламин,
1-(5-амино-2-феноксифенил)этанол,

(+/-)-4-Бензолсульфинил-3-метилфениламин, (+/-)-4-бензолсульфинилфениламин, 4-бензолсульфонил-3-метилфениламин, 4-бензолсульфонилфениламин были получены из 3-метил-4-фенилсульфанилфениламина и 4-фенилсульфанилфениламина методами окисления, известными специалистам в данной области.

3-Этил-4-феноксифениламин.

К раствору 1-(5-амино-2-феноксифенил)этанола (0,5 г, 2,20 ммоль) в ТГФ (тетрагидрофуран) (15

мл) добавляли боргидрид натрия (0,4 г, 10,5 ммоль) и AlCl_3 (безводный) (0,803 г, 6,02 ммоль) в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Эту смесь затем охлаждали и добавляли ледяную воду. Полученную смесь экстрагировали EtOAc и сушили над Na_2SO_4 . Удаление растворителя дало коричневатый остаток, который хроматографировали с использованием смеси гексан/EtOAc в соотношении 4:1 с получением (15 мг, 10%) продукта 3-этил-4-феноксифениламина.

3-Гидрокси-4-феноксифениламин.

3-Метокси-4-феноксинитробензол (2 г, 8,15 ммоль) обрабатывали 48% HBr (20 мл) и HOAc (20 мл). Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 24 ч, а затем выливали на лед и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Удаление растворителя дало коричневатый остаток 5-нитро-2-феноксифенола, который переносили на следующую стадию без дальнейшей очистки (почти количественный выход). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7.91 (d, 1H, 2,7 Гц), 7.72 (dd, 1H, $J_1=8,8$ Гц, $J_2=2,4$ Гц), 7.43 (t, 2H, $J=7,9$ Гц), 7.28 (d, 1H, 7,9 Гц), 7.10 (d, 1H, $J=8,3$ Гц), 6.78 (d, 2H, $J=8,9$ Гц).

Этокси-4-феноксифениламин.

К раствору 5-нитро-2-феноксифенола (500 мг, 2,16 ммоль) в ацетоне (20 мл) добавляли бромэтан (0,353 г, 3,26 ммоль) и карбонат калия (0,447 г, 3,26 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 4 ч. Добавляли воду, и водный слой экстрагировали EtOAc (3x30 мл), органический слой промывали соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Удаление растворителя дало (0,3 г, 53%) 3-этоксифеноксинитробензола. Данный продукт подвергали гидрогенизации над 10% Pd-C в метаноле с получением (0,1 г, 38%) 3-этоксифеноксифениламина; m/z , 230,0. ^1H ЯМР (CDCl_3): 7.91 (d, 1H, 2,7 Гц), 7.72 (dd, 1H, $J_1=8,8$ Гц, $J_2=2,4$ Гц), 7.43 (приблизит, t, 2H, $J=7,9$ Гц), 7.28 (d, 1H, 7,9 Гц), 7.10 (d, 1H, $J=8,3$ Гц), 6.78 (d, 2H, $J=8,9$ Гц), 4.17 (dd, 2H, $J_1=13,9$ Гц, $J_2=7,1$ Гц), 1.42 (t, 3H, $J=7,1$ Гц).

По вышеприведенному протоколу алкилирования также был получен 3-изопропокси-4-феноксифениламин.

3-Фенил-1H-индазол-6-иламин.

К раствору 2-хлор-5-нитробензофенона (1,0 г) в ТГФ (15 мл) добавляли безводный гидразин (120 мг). Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2-4 ч. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток растворяли в EtOAc, промывали водой и соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Удаление растворителя дало (0,8 г, 88%) продукт 6-нитро-3-фенил-1H-индазол (5). 6-Нитро-3-фенил-1H-индазол гидрогенизировали над H_2/Pd с получением 0,5 г 3-фенил-1H-индазол-6-иламина (71,5%); m/z , 210,0. ^1H ЯМР (CD_3OD): 7.86 (d, 2H, $J=7,9$ Гц), 7.47 (t, $J=8,1$ Гц), 7.35 (t, 3H, $J=8,7$ Гц), 7.01 (d, 1H, $J=8,7$ Гц).

Общая методика присоединения 1-литий-2-триметилсилилацетилена к карбонилу

Холодный (-78°C), перемешиваемый раствор (триметилсилил)ацетилена (1,2 экв.) в безводном ТГФ обрабатывали H-BuLi (1,2 экв.) в атмосфере азота (в случае трет-бутилоксикарбонил (BOC)-защищенных аминоксидов, содержащих свободный NH количество (триметилсилил)ацетилена и H-BuLi удваивается). Бесцветный раствор перемешивали в течение 30-40 мин последующим добавлением карбонильных соединений (1,0 экв.) в безводном ТГФ. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 2-4 ч и гасили водой. После удаления ТГФ остаток распределяли между эфиром или EtOAc и водой. Отделенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного триметилсилил (TMS)-защищенного пропаргилового спирта. Затем смесь неочищенного пропаргилового спирта (1,0 экв.) и K_2CO_3 (2,0 экв.) в метаноле перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5-1 ч. Твердые вещества отфильтровывали и промывали эфиром. Фильтрат концентрировали, растворяли в эфире, промывали водой и соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Удаление растворителя дало неочищенный терминальный ацетиленовый продукт, который очищали перегонкой или хроматографией (этилацетат/гексаны). Общие выходы для этой методики находятся в пределах 62-97%.

Примерами терминальных алкинов, полученных вышеописанным способом, являются следующие:

- трет-бутиловый эфир 3-этинил-3-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты,
- трет-бутиловый эфир 4-этинил-4-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты,
- трет-бутиловый эфир 3-этинил-3-гидроксипирролидин-1-карбоновой кислоты,
- трет-бутиловый эфир эндо- α -3-этинил-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоновой кислоты,
- трет-бутиловый эфир экзо- β -3-этинил-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоновой кислоты,
- трет-бутиловый эфир 2-(1-гидрокси-проп-2-инил)пирролидин-1-карбоновой кислоты,
- 1-циклобутил-проп-2-ин-1-ол,
- пент-1-ин-3-ол,
- 4-амино-пент-1-ин-3-ол,
- 1-(3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил)проп-2-ин-1-ол,
- 4-этинилтетрагидропиран-4-ол,

трет-бутиловый эфир (4-этинилтетрагидропиран-4-ил)карбаминовой кислоты,
 трет-бутиловый эфир 2-(1-гидрокси-проп-2-инил)пиперидин-1-карбоновой кислоты,
 трет-бутиловый эфир 3-(1-гидрокси-проп-2-инил)пиперидин-1-карбоновой кислоты,
 4-этинил-1-метил-пиперидин-4-ол,
 трет-бутиловый эфир (2-гидрокси-бут-3-инил)метилкарбаминовой кислоты,
 трет-бутиловый эфир (2-этинил-2-гидроксициклогексил)карбаминовой кислоты,
 R- и S-3-этинил-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ол.

Общая методика гомологизации альдегидов до терминальных алкинов

К холодному (-78°C), перемешиваемому раствору ЛДА (диизопропиламид лития) (1,3 экв.) в безводном ТГФ по каплям добавляли раствор (триметилсилил)диазометана в гексане (1,3 экв.) в атмосфере азота (в случае ВОС-защищенных amino альдегидов, содержащих свободный NH, количество (триметилсилил)диазометана и ЛДА удваивается). Через 1 ч вводили альдегид (1,0 экв.) в безводном ТГФ, и охлаждающую баню убирают. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1-2 ч, гасили водой, концентрировали и распределяли между эфиром и водой. Отделенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем перегонки или хроматографии (этилацетат/гексаны). Общие выходы для этой методики находятся в пределах 37-72%.

Примерами терминальных алкинов, полученных этим способом, являются следующие:

трет-бутиловый эфир 4-этинилпиперидин-1-карбоновой кислоты,
 трет-бутиловый эфир 3(S)-этинилпиперидин-1-карбоновой кислоты,
 трет-бутиловый эфир 3(R)-этинилпиперидин-1-карбоновой кислоты,
 трет-бутиловый эфир 2-этинилпиперидин-1-карбоновой кислоты,
 трет-бутиловый эфир 3-этинилпирролидин-1-карбоновой кислоты,
 трет-бутиловый эфир 3-этирилазетидин-1-карбоновой кислоты,
 трет-бутиловый эфир (4-этинилтетрагидропиран-4-ил)карбаминовой кислоты,
 трет-бутиловый эфир [1-(трет-бутилдиметилсиланил)оксиметил]проп-2-инил]карбаминовой кислоты.

ты.

трет-Бутиловый эфир 4-проп-2-инилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

К раствору N-трет-бутоксикарбонилпиперазина (5,0 г, 26,8 ммоль) в ацетоне (40 мл) добавляли карбонат калия (3,70 г, 26,8 ммоль). К вышеуказанной реакционной смеси по каплям добавляли пропаргилбромид (2,39 мл, 26,8 ммоль) в ацетоне (10 мл). Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду, водный слой экстрагировали эфиром, и объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением трет-бутилового эфира 4-проп-2-инил-пиперазин-1-карбоновой кислоты, который в виде неочищенного материала переносили на стадию реакции Pd связывания с соответствующим анилинхинозолином.

Примерами терминальных алкинов, полученных этим способом, являются следующие:

1-проп-2-инилпирролидин,
 трет-бутиловый эфир 3-метил-4-проп-2-инилпиперазин-1-карбоновой кислоты,
 трет-бутиловый эфир 3,5-диметил-4-проп-2-инилпиперазин-1-карбоновой кислоты,
 1-метил-4-проп-2-инилпиперазин,
 4-проп-2-инилморфолин,
 (3-проп-2-инил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил)метанол,
 1-проп-2-инилпиперидин-4-ол,
 1-проп-2-инилпиперидин-3-ол,
 1-проп-2-инилпирролидин-3-ол,
 (1-проп-2-инилпиперидин-4-ил)метанол,
 (1-проп-2-инилпиперидин-3-ил)метанол,
 (1-проп-2-инилпиперидин-2-ил)метанол,
 (1-проп-2-инилпирролидин-2-ил)метанол,
 2-(1-проп-2-инилпиперидин-4-ил)этанол,
 2-(4-проп-2-инилпиперазин-1-ил)этанол,
 4,4-диметокси-1-проп-2-инилпиперидин,
 1-проп-2-инилпиперидин-4-иламин,
 2-(метил-проп-2-иниламино)-этанол,
 метиламид 4-проп-2-инилпиперазин-1-карбоновой кислоты,
 1-(4-проп-2-инилпиперазин-1-ил)-этанол,
 4-проп-2-инилпиперазин-1-карбоксамид,
 1-метансульфонил-4-проп-2-инилпиперазин.
 2-Хлор-N-проп-2-инилацетамид.

Пропаргиламин (250 мг; 0,34 мл; 4,6 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и охлаждали до 0°C. К этому раствору добавляли по каплям хлорацетилхлорид (256 мг; 0,18 мл; 2,3 ммоль), и этот рас-

твор перемешивали в течение 30 мин и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Раствор промывали $2\text{-H}_2\text{O}$, сушили над Na_2SO_4 , и растворитель удаляли. 2-Хлор-N-проп-2-инилацетамид (385 мг) был получен в виде белых кристаллов. ^1H ЯМР (400 МГц ; CDCl_3) δ 2.27 (1H, m), 4.07 (2H, s), 4.09 (2H, q, $J = 2,5\text{ Гц}$), 6.78 (1H, br s).

Примерами терминальных ацетиленов, полученных этим способом, являются следующие:

N-проп-2-инилацетамид,
N-проп-2-инилпропионамид,
проп-2-иниламид циклопропанкарбоновой кислоты,
2,2-диметил-N-проп-2-инилпропионамид,
N-проп-2-инилметансульфонамид,
N-метил-N-проп-2-инилацетамид,
N-(1-метил-проп-2-инил)ацетамид,
N-(1,1-диметил-проп-2-инил)ацетамид,
2-метокси-N-проп-2-инилацетамид.
2-(трет-Бутоксикарбониламино)-2-метил-1-пропанол.

Смесь 2-амино-2-метил-1-пропанола (8,9 г, 0,1 моль), ди-трет-бутилдикарбоната (22,0 г, 0,1 моль) и Na_2CO_3 (21,0 г, 0,2 моль) в смеси вода/ТГФ (150 мл/150 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. После удаления ТГФ остаток распределяли между эфиром (200 мл) и водой (150 мл). Отделенный органический слой промывали соевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 17,97 г (95%) 2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метил-1-пропанола в виде воскообразного белого твердого вещества: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.23 (s, 6H), 1.41 (s, 9H), 3.56 (s, 2H).

2-(трет-Бутоксикарбониламино)-2-метилпропиональдегид.

К раствору 2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метил-1-пропанола (5,7 г, 30,0 ммоль) в триэтиламин (42 мл) добавляли смесь комплекса триоксид серы-пиридин (14,3 г, 90,0 ммоль) в безводном ДМСО (50 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч в атмосфере азота и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (200 мл), промывали водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного 2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метил пропиональдегида в виде желтого масла. Очистка путем перегонки дала 4,90 г (87%) воскообразного белого твердого вещества: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.30 (s, 6H), 1.41 (s, 9H), 4.97 (br, 1H), 9.40 (s, 1H).

4,4-Диметил-5-триметилсилилэтинил-2-оксазолидинон.

Холодный (-78°C), перемешиваемый раствор (триметилсилил)ацетилена (4,42 г, 45,0 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) обрабатывали $n\text{-BuLi}$ (18 мл, 45,0 ммоль) в атмосфере азота. Бесцветный раствор перемешивали в течение 30 мин с последующим добавлением 2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метил пропиональдегида (2,80 г, 15 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 2 ч и гасили водой. После удаления ТГФ остаток распределяли между эфиром (150 мл) и водой (100 мл). Отделенный органический слой промывали соевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного 4,4-диметил-5-триметилсилилэтинил-2-оксазолидинона (100%) в виде желтого масла, которое переносили на следующую стадию.

4,4-Диметил-5-этинил-2-оксазолидинон.

Смесь 4,4-диметил-5-триметилсилилэтинил-2-оксазолидинона (15,0 ммоль) и K_2CO_3 (4,1 г, 30,0 ммоль) в метаноле (30,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Твердое вещество отфильтровывали и промывали эфиром. Фильтрат концентрировали, растворяли в эфире (100 мл), промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл) и сушили над сульфатом натрия. Удаление растворителя дало 1,10 г (53%) 4,4-диметил-5-этинил-2-оксазолидинона в виде желтого масла: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.37 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 2.68 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 6.00 (br s, 1H).

Получение амида 4-этинил-4-гидрокситетрагидропиран-2-карбоновой кислоты.

Этиловый эфир 4-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиран-2-карбоновой кислоты: ZnCl_2 (0,63 г, 4,6 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (15 мл) и добавляли к раствору 1-метокси-3-(триметилсилилокси)-1,3-бутадиена (7,94 г, 46,0 ммоль) и этилглиоксала (7,05 г, 69,0 ммоль) в толуоле (30 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 30 мин добавляли воду (30 мл) и ТФУ (трифторуксусную кислоту) (2 мл), и эту смесь энергично перемешивали в течение 20 мин. После концентрирования остаток распределяли между EtOAc (200 мл) и водой (100 мл). Отделенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 8,0 г (100%) коричневого масла, которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (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).

Этиловый эфир 4-оксотетрагидропиран-2-карбоновой кислоты. Смесь этилового эфира 4-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиран-2-карбоновой кислоты (8,0 г, 46,0 ммоль) и Pd/C (10%, 0,20 г) в EtOAc (70 мл) встряхивали в склянке Парра с водородом при 50 фунт/кв.дюйм ($\sim 350\text{ кПа}$) в течение ночи и фильтровали через

слой целита. Фильтрат концентрировали, и остаток перегоняли с получением 2,62 г (33%) желтоватого масла: ^1H ЯМР (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).

Этиловый эфир 4-гидрокси-4-триметилсиланилэтинилтетрагидропиран-2-карбоновой кислоты.

Холодный (-78°C), перемешиваемый раствор (триметилсилил)ацетилена (1,80 г, 18,24 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл) обрабатывали $n\text{-BuLi}$ (7,3 мл в гексане, 18,24 ммоль) в атмосфере азота. Бесцветный раствор перемешивали в течение 30 мин, а затем добавляли этиловый эфир 4-оксотетрагидропиран-2-карбоновой кислоты (2,62 г, 15,2 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 2 ч и гасили водой (30 мл). После удаления ТГФ продукт экстрагировали EtOAc (2 x 60 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 2,50 г (61%) желтого масла: ^1H ЯМР (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).

Амид 4-этинил-4-гидрокситетрагидропиран-2-карбоновой кислоты.

Этиловый эфир 4-гидрокси-4-триметилсиланилэтинилтетрагидропиран-2-карбоновой кислоты (2,50 г, 9,25 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл) в реакционной пробирке под давлением, и газ NH_3 пропускали через раствор в течение 10 мин при перемешивании. Пробирку плотно закрывали, и реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней. После удаления растворителя получили 1,53 г (97%) желтого масла: ^1H ЯМР (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).

Получение 2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-4-этинилтетрагидропиран-4-ола.

2-Гидроксиметилтетрагидропиран-4-ол.

К охлажденной (0°C), перемешиваемой суспензии LiAlH_4 (3,42 г, 90,0 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) по каплям добавляли раствор этилового эфира 4-оксотетрагидропиран-2-карбоновой кислоты (5,17 г, 30,0 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь гасили медленным добавлением последовательно воды (3,4 мл), 15% NaOH (3,4 мл) и воды (10,0 мл). Неорганическую соль отфильтровали и экстрагировали повторно EtOAc , поскольку продукт абсорбировался на твердом веществе. Удаление растворителя дало 2,42 г (61%) желтого масла. Неочищенную смесь переносили на следующую стадию без очистки.

2-(трет-Бутил-диметилсиланилоксиметил)тетрагидропиран-4-ол.

К раствору 2-гидроксиметилтетрагидропиран-4-ола (2,42 г, 18,3 ммоль), ДМАП (4-диметиламинопиридин) (90 мг, 0,74 ммоль) и Et_3N (2,04 г, 20,1 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (50 мл) добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (2,76 г, 18,3 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи реакционный раствор гасили соевым раствором (30 мл), и отделенный водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (40 мл). Объединенный органический экстракт сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очистка на силикагелевой колонке с использованием 30% EtOAc в гексане дала 2,27 г (50%) бесцветного масла: ^1H ЯМР (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-Бутилдиметилсиланилоксиметил)тетрагидропиран-4-он.

Раствор 2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)тетрагидропиран-4-ола (2,27 г, 9,21 ммоль) в безводном $\text{DMCO}/\text{Et}_3\text{N}$ (15/13 мл) обрабатывали порциями комплекса триоксид серы-пиридин (7,33 г, 46,1 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали, и остаток распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (50 мл). Отделенный органический слой промывали соевым раствором (70 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очистка на силикагелевой колонке с использованием 10-20% EtOAc в гексане дала 1,48 г (66%) бесцветного масла: ^1H ЯМР (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-Бутилдиметилсиланилоксиметил)-4-триметилсиланилэтинилтетрагидропиран-4-ол.

Холодный (-78°C), перемешиваемый раствор (триметилсилил)ацетилена (1,01 г, 10,3 ммоль) в безводном ТГФ (25 мл) обрабатывали $n\text{-BuLi}$ (4,12 мл в гексане, 10,3 ммоль) в атмосфере азота. Бесцветный раствор перемешивали в течение 30 мин, а затем добавляли 2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)тетрагидропиран-4-он (1,48 г, 6,06 ммоль) в безводном ТГФ (25 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 2 ч и гасили водой (30 мл). После удаления ТГФ продукт экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 1,75 г (84%) желтого масла: ^1H ЯМР (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-Бутилдиметилсиланилоксиметил)-4-этинилтетрагидропиран-4-ол.

Смесь 2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-4-триметилсиланилэтинилтетрагидропиран-4-ола

(1,75 г, 5,1 ммоль) и K_2CO_3 (1,4 г, 10,2 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После концентрирования остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (30 мл), и отделенный водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 1,33 г (96%) светло-желтого масла: 1H ЯМР ($CDCl_3$) 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-Иод-4-хиназолинон.

Раствор 2-амино-5-иодбензойной кислоты (26,3 г, 100 ммоль) и ацетата формамидина (13,5 г, 130 ммоль) в этаноле (400 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 20 ч. После охлаждения до 0°C твердый продукт собирали фильтрацией. Дополнительное высушивание в вакууме дало 6-иод-4-хиназолинон (22,0 г, 81%) в виде серого кристаллического твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц; $DMCO-d_6$) δ : 12.38 (br. s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.05-8.10 (m, 2H), 7.43 (dd, 1H). МСНР (Масс-спектрометрия низкого разрешения): 272,9 (MH⁺).

6-Иод-4-хлорхиназолин (12).

К перемешиваемому раствору ДМФ (6,3 мл) в ДХЭ (20 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли раствор оксалилхлорида (60 мл 2М раствора в ДХЭ). После того, как добавление было завершено, охлаждающую баню убирали и 6-иод-3Н-хиназолинон (10 г, 36,8 ммоль) добавляли в виде твердого вещества. Полученную смесь нагревали до температуры дефлегмации в атмосфере азота в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь осторожно гасили H_2O . Добавляли CH_2Cl_2 и бислой переносили в делительную воронку. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (2 x 50 мл), и объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4). Растворитель удаляли в вакууме с получением желтого твердого вещества, которое растирали с диэтиловым эфиром для удаления любых оставшихся примесей. ЯМР показал, что полученное желтое твердое вещество, полученное в результате фильтрации, является чистым. 1H ЯМР ($CDCl_3$; 400 МГц): δ : 9.05 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H).

6-Иод-4-феноксихиназолин (13).

Суспензию NaH (отмытого от минерального масла) в ДМФ (40 мл) охлаждали до 0°C и по каплям добавляли раствор фенола (5,65 г, 60 ммоль) в ДМФ (20 мл). После того, как добавление было завершено, небольшими порциями добавляли 6-иод-4-хлорхиназолин (14,6 г, 50,3 ммоль) в виде твердого вещества. Охлаждающую баню убирали, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Эту смесь затем гасили водой (200 мл), разбавляли EtOAc (300 мл) и переносили в делительную воронку. Органический слой промывали разбавленным водным NaOH, водой и соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Фильтрация твердых веществ и удаление растворителя дало хиназолин 13 (17,2 г, 98%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц; $CDCl_3$): 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).

Способ А. (1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-ил)-[6-(3-имидазол-1-ил-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]амин (15).

(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-ил)-(6-иодхиназолин-4-ил)амин (14).

6-Иод-4-хлорхиназолин (2,38 г, 8,20 ммоль) и 5-амино-1-бензолсульфонилиндол (2,46 г, 9,00 ммоль) объединяли в ДХЭ (20 мл) и трет-бутаноле (20 мл). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 18 ч до образования прозрачной желтой суспензии. После охлаждения твердые вещества фильтровали и промывали CH_2Cl_2 и помещали под высокий вакуум для удаления всего избытка растворителя. Хиназолин 14 (3,23 г, 75%) получили в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР ($DMCO-d_6$; 400 МГц): δ : 9.24 (s, 1H, NH), 8.84 (s, 1H), 8.33 (dd, 1H, 8,9 Гц, 1,7 Гц), 8.01 (m, 4H), 7.90 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.60 (m, 3H), 6.92 (dd, 1H, J = 3,7 Гц, 0,6 Гц).

(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-ил)-[6-(3-имидазол-1-илпроп-1-инил)хиназолин-4-ил]амин (15).

Хиназолин 14 (150 мг, 0,28 ммоль), 1-N-2-пропинилимидазол (200 мг, 1,89 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (4 мг, 0,016 ммоль) и PPh_3 (9 мг, 0,033 ммоль) смешивали в NEt_3 (1,25 мл) и ДМФ (0,5 мл). Эту смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 16 ч. После охлаждения черную суспензию концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли в MeOH. Добавляли силикагель (1 г), и метанол удаляли в вакууме. Полученный силикагель помещали на силикагелевую (40 г) колонку, которую затем элюировали 200 мл смеси CH_2Cl_2 :MeOH в соотношении 50:1, 300 мл CH_2Cl_2 25:1 с получением алкина 15 (72 мг, 51%) в виде желтой пены. 1H ЯМР ($CDCl_3$; 400 МГц): 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 Гц), 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 Гц), 5.01 (s, 2H).

Способ А'. (3-Метил-4-феноксифенил)-[6-(3-пиперазин-1-илпроп-1-инил)хиназолин-4-ил]амин.

(6-Иодхиназолин-4-ил)-(3-метил-4-феноксифенил)амин.

4-Хлор-6-иодхиназолин (5,0 г, 17,2 ммоль) и 3-метил-4-феноксанилин (17,2 ммоль) смешивали вместе в смеси дихлорэтана и трет-бутанола в соотношении 1:1 (50 мл). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 4 ч, при этом наблюдалось образование желтого осадка. Реакционную смесь охлаждали, и осадок собирали с получением (6-иодхиназолин-4-ил)-(3-метил-4-феноксифенил)амин (8,0 г, 94%); m/z, 454. 1H ЯМР (CD_3OD): δ : 9.12 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7.63 (d, 1H, J = 8,8

Гц), 7.55 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 7.35 (dd, 1H, J₁=J₂ = 8,5 Гц), 7.28 (t, 2H, J = 8,1 Гц), 7.05 (t, J = 8,5 Гц), 6.87 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 3.81 (s, 3H).

(3-Метил-4-феноксифенил)-[6-(3-пиперазин-1-илпроп-1-инил)хиназолин-4-ил]амин.

трет-Бутиловый эфир 4-проп-2-инилпиперазин-1-карбоновой кислоты (2,37 г, неочищенный) и (6-иодхиназолин-4-ил)-(3-метил-4-феноксифенил)амин (800 мг, 1,76 ммоль), Pd(OAc)₂ (23,7 мг, 0,105 ммоль), PPh₃ (55,3 мг, 0,21 ммоль) в Et₃N (8 мл) и ДМФ (3 мл) смешивали вместе. Полученную реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. После охлаждения к реакционной смеси добавляли метиленхлорид, и темную смесь промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли, а остаток хроматографировали на силикагеле (1:1 гексан + этилацетат) с получением продукта 2. 2 растворяли в метиленхлориде, и через этот раствор барботировали газ HCl в течение 5 мин. Осадок собирали с получением (400 мг, 46,7%) продукта (3-метил-4-феноксифенил)-[6-(3-пиперазин-1-илпроп-1-инил)хиназолин-4-ил]амина.

m/z, 450, ¹H ЯМР (ДМСО), δ (млн⁻¹), 9.52 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H, J₁=8,7 Гц, J₂ = 1,3 Гц), 7.99 (d, 1H, J = 2,5 Гц), 7.60 (dd, J₁=8,7 Гц, J₂ = 2,7 Гц), 7.36 (видимый t, 2H, J = 8,5 Гц), 7.11 (t, 1H, J = 7,5 Гц), 6.92 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 6.91 (d, 1H, J = 7,9 Гц), 3.55 (br, 4H), 3.44 (br, 4H), 3.30 (s, 2H), 2.19 (s, 3H).

Способ Б. (6-Циклобутилхиназолин-4-ил)-(4-феноксифенил)амин (17).

6-Циклобутил-4-феноксихиназолин (16).

К перемешиваемому раствору нафталина (3,85 г, 30 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) при комнатной температуре небольшими порциями добавляли тонко нарезанный металлический литий (0,21 г, 30 ммоль). Смесь становилась темно-зеленой, и перемешивание продолжали в течение 2 ч. Затем посредством шприца по каплям добавляли раствор ZnCl₂ (33 мл 0,5М раствора в ТГФ, 16,5 ммоль), придающего черный цвет. Через 3 ч перемешивание прекращали и давали возможность осесть мелкому порошку Zn. Супернатант (~ 40 мл) удаляли с помощью сухой пипетки и заменяли свежим ТГФ (10 мл). Затем добавляли циклобутилбромид (2,0 г, 14,8 ммоль), и полученную темную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Перемешивание снова останавливали, и надосадочный цинкорганический реагент использовали непосредственно в следующей реакции.

К раствору 6-иод-4-феноксихиназолина (1,75 г, 5,03 ммоль), Pd₂(dba)₃ [трис(дибензилиденацетамид)дипалладий(0)] (90 мг, 0,1 ммоль) и трифурилфосфина (185 мг, 0,8 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли циклобутилцинк, полученный как указано выше. Полученную смесь перемешивали в течение 6 ч, затем разбавляли ТГФ (30 мл) и гасили насыщенным раствором NH₄Cl (40 мл). Два слоя разделяли, и органический слой промывали водой и солевым раствором, затем сушили (Na₂SO₄). Удаление твердых веществ и удаление растворителя в вакууме дали коричневое масло. Очистка хроматографией на силикагеле, элюируя смесью EtOAc:гексаны в соотношении 1:1 дала 6-циклобутил-4-феноксихиназолин (0,78 г, 56%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц; CDCl₃): 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-Циклобутилхиназолин-4-ил)-(4-феноксифенил)амин (17).

Хиназолин 16 (50 мг, 0,18 ммоль) объединяли с 4-феноксианилином (67 мг, 0,36 ммоль) в феноле (0,45 г). Эту смесь нагревали при 100°C в общем в течение 17 ч. Избыток фенола удаляли путем перегонки при пониженном давлении до получения остатка, который растирали с CH₂Cl₂ с получением целевого хиназолина 17 (20 мг, 30%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 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).

Способ В. Этиловый эфир цис- и транс-3-[4-(1-бензолсульфонил-1H-индол-5-иламино)хиназолин-6-ил]циклобутанкарбоновой кислоты (19а/19б).

Этиловый эфир цис- и транс-3-(4-феноксихиназолин-6-ил)циклобутанкарбоновой кислоты (18а/б): К раствору нафталина (1,92 г, 15 ммоль) в сухом ТГФ в атмосфере N₂ небольшими порциями добавляли тонко нарезанный металлический Li (104 мг, 15 ммоль), что дало в результате зеленую смесь, которую перемешивали в течение 2 ч. Затем посредством шприца по каплям добавляли хлорид цинка (16 мл 0,5М раствора в ТГФ, 8 ммоль) и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Перемешивание прекращали и супернатант удаляли и заменяли раствором этилового эфира 3-йодциклобутан-1-карбоновой кислоты (790 мг, 3 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение 20 часов, затем перемешивание прекращали и оставшемуся металлическому Zn давали возможность осесть. Оставшийся раствор переносили в сухую колбу, содержащую хиназолин 13 (520 мг, 1,5 ммоль), Pd₂(dba)₃ (27 мг, 0,03 ммоль) и три-2-фурилфосфин (56 мг, 0,24 ммоль). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали, и остаток растворяли в EtOAc (30 мл) и промывали насыщенным водным NH₄Cl, солевым раствором и H₂O и сушили (Na₂SO₄). Растворитель удаляли в вакууме, и полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением циклобутиловых эфиров 18а и 18б в виде смеси цис и транс изомеров (300 мг, 57%). МСНР: 349,2 (МН⁺). ВЭЖХ: 7,31 мин (28%); 7,44 мин (72%).

Этиловый эфир цис- и транс-3-[4-(1-бензолсульфонил-1H-индол-5-иламино)хиназолин-6-ил]-циклобутанкарбоновой кислоты (19а,б):

Эфиры 18а и 18б (300 мг, 0,86 ммоль) объединяли с 5-амино-1-фенилсульфонил-индолом (270 мг, 1,0 ммоль) и фенолом (1,0 г). Эту смесь нагревали до 100°C в течение 48 ч. Избыток фенола удаляли путем перегонки, а остаток растворяли в CH_2Cl_2 , переносили в делительную воронку и промывали H_2O и соевым раствором. Органический слой сушили (Na_2SO_4) и растворитель удаляли с получением темного остатка, который очищали с помощью препаративной ТСХ, элюируя EtOAc , с получением эфиров 19а и 19б (0,20 г, 44%) в виде воскообразного твердого вещества. МСНР: 527,2 (МН⁺). ВЭЖХ: 7,54 мин (16%); 7,64 мин (84%).

Способ Г. цис- и транс-{3-[4-(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)хиназолин-6-ил]циклобутил} метанол (20а,б).

К холодному (-78°C), перемешанному раствору этиловых эфиров 19а/19б (70 мг, 0,13 ммоль) в безводном толуоле (5 мл) по каплям с помощью шприца добавляли 0,78 мл DIBAL-H (гидрид диизобутилламина) (1М в толуоле). Реакционную смесь нагревали до 0°C, перемешивали в течение 3 часов, затем гасили путем разбавления водным NH_4Cl . Смесь переносили в делительную воронку и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили (Na_2SO_4), твердые вещества удаляли и оставшийся фильтрат концентрировали с получением масла, которое очищали с помощью препаративной ТСХ (элюирование этилацетатом) с получением 7 мг (11%) спиртов 20а/20б в виде желтого твердого вещества; МС т/г (МН⁺) 485,2; ВЭЖХ: 5,97 мин.

Способ Д. цис- и транс-{3-[4-(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)хиназолин-6-ил]циклобутил}пирролидин-1-ил-метанол (21 а,б).

Этиловые эфиры 19а/19б (60 мг, 0,11 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч до превращения этилового эфира в метиловый эфир. После удаления метанола остаток растворяли в пирролидине (5 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 20 ч. Удаление пирролидина дало маслянистый коричневый продукт, который очищали препаративной ТСХ (элюирование этилацетатом) с получением 22 мг (36%) амидов 21а/21б в виде воскообразного желтого твердого вещества: МС т/г (МН⁺) 552,2; ВЭЖХ: 6,447 мин.

Способ Е. 4-[4-(1-Бензил-1Н-индол-5-иламино)хиназолин-6-илэтинил]-1-метилпиперидин-4-ол (23). 1-Метил-4-(4-феноксихиназолин-6-илэтинил)пиперидин-4-ол (22).

В 100-миллилитровую круглодонную колбу в атмосфере азота добавляли хиназолин 13 (1,32 г, 3,80 ммоль), 4-этинил-1-метилпиперидин-4-ол (1,06 г, 7,6 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (51 мг, 0,23 ммоль), PPh_3 (120 мг, 0,46 ммоль) и триэтиламин (18 мл). Колбу оснащали обратным холодильником, и смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. Темный раствор затем охлаждали, и триэтиламин удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли EtOAc (75 мл) и H_2O (25 мл) и переносили в делительную воронку. Органический слой промывали последовательно H_2O (2 x 25 мл), и объединенные водные промывочные жидкости снова экстрагировали EtOAc (25 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO_4) и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученную черную пену очищали на силикагеле (50 г), элюируя 250 мл смеси CH_2Cl_2 : MeOH в соотношении 30:1, затем 400 мл смеси CH_2Cl_2 : MeOH : NEt_3 в соотношении 30:1:1, с получением целевого продукта в виде желтой пены (930 мг, 68%). ¹Н ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ : 8.71 (s, 1H), 8.36 (d, 1H, J = 1,9 Гц), 7.89 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7.80 (dd, 1H, J = 8,7 Гц, 1,9 Гц), 7.45 (t, 2H, J = 8,3 Гц), 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-1Н-индол-5-иламино)хиназолин-6-илэтинил]-1-метилпиперидин-4-ол (23).

В 1-миллилитровом сосуде Витона хиназолин 22 (80 мг, 0,22 ммоль) объединяли с 5-амино-1-бензилиндолом (54 мг, 0,24 ммоль), гидрохлоридом пиридиния (5 мг, 0,04 ммоль) и фенолом (104 мг, 1,11 ммоль). Сосуд закрывали и нагревали при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения содержимое сосуда Витона растворяли в минимальном количестве EtOAc и помещали на силикагелевую (5 г) колонку. Элюирование колонки смесью гексаны: EtOAc / NEt_3 в соотношении 1:1:0,1 привело к удалению примесей с высоким R_f . Целевой продукт 23 (R_f 0,05, смесь CH_2Cl_2 : MeOH в соотношении 10:1) элюировали смесью CH_2Cl_2 : MeOH в соотношении 10:1 с получением желтого твердого вещества (65 мг, 60%). ¹Н ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$; 400 МГц): δ : 9.88 (s, 1H, NH), 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.92 (d, 1,7 Гц), 7.76 (d, 1H, J = 8,5 Гц), 7.67 (d, 1H, J = 8,5 Гц), 7.50 (d, 1H, J = 3,1 Гц), 7.42 (d, 1H, J = 8,9 Гц), 7.35 (dd, 1H, J = 8,9 Гц, 1,9 Гц), 7.31-7.18 (m, 6H), 6.48 (dd, 1H, J = 3,1 Гц, 0,8 Гц), 5.41 (s, 2H), 2.97 (br, 2H), 2.67 (br, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.92 (br, 2H), 1.82 (br, 2H). МСНР: 488,2 (МН⁺); 126,1.

Способ Ж. 3-[4-(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)хиназолин-6-ил]аллиловый эфир уксусной кислоты (27).

Метиловый эфир 3-(4-феноксихиназолин-6-ил)-акриловой кислоты (24): В сосуд, предназначенный для работы под давлением, загружали хиназолин 13 (3,5 г, 10,0 ммоль), метилакрилат (6,0 г, 70,0 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (140 мг, 0,62 ммоль), PPh_3 (320 мг, 1,22 ммоль), ДМФ (4 мл) и NEt_3 (15 мл). Сосуд продували азотом, герметизировали и нагревали при 110°C при перемешивании в течение 3 ч. Смесь охлаждали, разбавляли EtOAc и переносили в делительную воронку, затем промывали H_2O и соевым раствором и сушили (MgSO_4). После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества, которое перекристаллизовывали (EtOAc) с получением эфира 24 в виде

бледно-желтого твердого вещества (2,2 г, 72%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8.76 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.87 (dd, $J = 16$ Гц, 1 Гц), 7.48 (t, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.60 (d, $J = 16$ Гц, 1 Гц), 3.83 (s, 3H).

3-(4-Феноксихиназолин-6-ил)проп-2-ен-1-ол (25).

К раствору эфира 24 (1,35 г, 4,41 ммоль) в толуоле (60 мл) в атмосфере N_2 при -78°C по каплям добавляли DIBAL-H (8,8 мл 1 М раствора в толуоле, 8,8 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали до 0°C и перемешивали в течение 30 мин, затем гасили 30 мл насыщенным раствором сегнетовой соли, и эту смесь перемешивали в течение ночи. Бислой переносили в делительную воронку, и органический слой промывали H_2O и соевым раствором и сушили (MgSO_4). После фильтрования органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла, которое очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексаны:EtOAc в соотношении 1:1, затем EtOAc. Аллиловый спирт 25 (900 мг, 73%) выделяли в виде бледно-желтого масла. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 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-Феноксихиназолин-6-ил)аллиловый эфир уксусной кислоты (26): К спирту 25 (900 мг, 3,23 ммоль) и пиридину (0,8 мл, 10 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (15 мл) при 0°C добавляли ацетилхлорид (0,3 мл, 4,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч, разбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) и 5% HCl (10 мл). Эту смесь переносили в делительную воронку, и органический слой промывали H_2O и соевым раствором. Органический слой сушили (Na_2SO_4), твердые вещества фильтровали, и растворитель удаляли в вакууме с получением целевого ацетата 26 в виде желтого воскообразного твердого вещества (1,04 г, 100%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ : 8.72 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, $J = 1,7$ Гц), 7.98 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.84 (d, 1H, $J = 16,0$ Гц), 6.46 (m, 1H), 4.79 (dd, 2H, $J = 6,2$ Гц, 1,2 Гц), 2.11 (s, 3H).

3-[4-(1-Бензолсульфонил-1H-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-аллиловый эфир уксусной кислоты (27): Смесь эфира 26 (630 мг, 1,97 ммоль) и 5-амино-1-фенилсульфонилиндола в феноле (3,0 г) нагревали при 100°C в течение 20 ч. Избыток фенола удаляли путем перегонки, и полученное коричневое масло очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетат:гексаны в соотношении 1:1, затем этилацетатом. Хиназолин 27 (430 мг, 43%) получили в виде не совсем белого воскообразного твердого вещества. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 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).

Способ Ж'. Метилловый эфир 3-[4-(1-бензил-1H-индазол-5-иламино)хиназолин-6-ил]акриловой кислоты (28) и 3-[4-(4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-ен-1-ол (29).

Для превращения 4-феноксихиназолиновых промежуточных соединений 24 и 25 в их соответствующие 4-ариламинохиназолиновые производные 28 и 29 соответственно использовали методику, идентичную методике, которую использовали для превращения промежуточного соединения 26 в 27.

Способ 3. {6-[3-(6-Амино-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)пропенил]хиназолин-4-ил}-(1-бензолсульфонил-1H-индол-5-ил)амин (30).

Смесь ацетата палладия (6 мг, 0,027 ммоль) и $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-мета-SO}_3\text{Na})_3$ (30 мг, 0,053 ммоль) в воде (0,3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего добавляли аллилацетат 16 (150 мг, 0,30 ммоль) и (1a,5a,6a)-6-трет-бутилоксикарбониламино-3-азабицикло[3.1.0]гексан (полученный как изложено в Brighty, et. al. Synlett 1996, pp. 1097-1099) (71 мг, 0,36 ммоль) в CH_3CN (3 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч, растворяли в этилацетате (10 мл) и промывали водным NH_4Cl и водой. Отделенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением коричневого масла. Очистка препаративной ТСХ (элюирование этилацетатом) дала 31 мг желтого твердого вещества. Полученный ВОС-защищенный продукт растворяли в метаноле (5 мл) и с него снимали защиту, пропуская газ HCl через раствор при перемешивании. После концентрирования и высушивания под высоким вакуумом был получен амин 30 в виде его гидрохлоридной соли (18 мг, 11%): MS m/z (MH^+) 537,2; ВЭЖХ 4,423 мин.

Способ И. Гидрохлорид 4-[4-(4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]тетрагидропиран-4-ола (32).

4-(4-Хлорхиназолин-6-илэтинил)тетрагидропиран-4-ол (31). Смесь 4-этинил-4-гидрокситетрагидропирана (70 мг, 0,55 ммоль), 4-хлор-6-иодхиназолина (145 мг, 0,50 ммоль), хлорида бис(трифенилфосфин) палладия(II) (24 мг, 7 мол. %), иодида меди(I) (6,6 мг, 7 мол.%) и диизопропиламина (56 мг, 0,55 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) продували N_2 и перемешивали в течение 2 ч в атмосфере N_2 . После разбавления этилацетатом (30 мл) эту смесь промывали водным NH_4Cl , H_2O и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества. Кристаллизация из смеси этилацетат/гексан дала 0,13 г (90%) рыжевато-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (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).

Гидрохлорид 4-[4-(4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]тетрагидропиран-4-ола (32). Смесь 4-(4-хлорхиназолин-6-илэтинил)тетрагидропиран-4-ола (43 мг, 0,15 ммоль) и 4-феноксанилина (28 мг, 0,15 ммоль) в 2 мл смеси трет-БуОН/1,2-дихлорэтан (1:1) нагревали при 90°C при перемешивании

в реакционном сосуде в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли CH_2Cl_2 , и продукт собирали путем фильтрования с получением 52 мг (73%) 32 в виде желтого твердого вещества: ^1H ЯМР (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 Гц, 2H), 7.38 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7.69 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 7.81 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8.07 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8.75 (s, 2H); ВЭЖХ: 6,36 мин.

Способ К. (3-Метокси-4-феноксифенил)-(6-пиперидин-4-илэтинилхиназолин-4-ил)амин.

трет-Бутиловый эфир 4-(4-хлорхиназолин-6-илэтинил)пиперидин-1-карбоновой кислоты. Смесь трет-бутилового эфира 4-этинилпиперидин-1-карбоновой кислоты (1,12 г, 5,35 ммоль), 4-хлор-6-иодхиназолина (1,35 г, 4,65 ммоль), дихлорбис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,16 г, 0,23 ммоль), иодида меди(I) (0,044 г, 0,23 ммоль) и диизопропиламина (0,47 г, 4,65 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 ч. После концентрирования остаток растворяли в CH_2Cl_2 (100 мл), промывали водным NH_4Cl и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением сырого продукта в виде коричневого масла. Очистка на силикагелевой колонке с использованием 20% EtOAc в гексане дала 1,63 г (94%) вязкого желтого масла: ^1H ЯМР (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-феноксифенил)-(6-пиперидин-4-илэтинилхиназолин-4-ил)амин.

Раствор трет-бутилового эфира 4-(4-хлорхиназолин-6-илэтинил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (131 мг, 0,304 ммоль) и гидрохлорида 3-метокси-4-феноксифениламина (77 мг, 0,306 ммоль) в смеси трет-БуОН/ $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (1,0/1,0 мл) нагревали в плотно закрытом реакционном сосуде при 90°C в течение 30 мин. После охлаждения желтую смесь разбавляли MeOH и газ HCl пропускали через эту смесь в течение 10 мин. После перемешивания в течение 2 ч добавляли EtOAc для дополнительного осаждения твердого вещества, которое собирали путем фильтрования с вакуум-отсосом, промывали EtOAc, а затем сушили с получением 105 мг (66%) желтого твердого вещества: ^1H ЯМР (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); МС m/z (MH^+) 451,3.

Способ Л. (3-Метил-4-феноксифенил)-[6-(1-пропилпиперидин-3-илэтинил)хиназолин-4-ил]амин.

(3-Метил-4-феноксифенил)-[6-(1-пропилпиперидин-3-илэтинил)хиназолин-4-ил]амин.

(3-Метил-4-феноксифенил)-(6-пиперидин-3-илэтинилхиназолин-4-ил)амин (114 мг, 0,2 ммоль) и пропиональдегид (116 мг, 2,0 ммоль) растворяли в MeOH/ H_2O (5/0,5 мл) и pH доводили до 5 AcOH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи с последующим добавлением NaBH_3CN (13 мг, 0,2 ммоль) в течение периода 1 ч. После перемешивания в течение еще одного часа реакционную смесь концентрировали, и остаток распределяли между CH_2Cl_2 (30 мл) и насыщенным Na_2CO_3 (20 мл). Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очистка препаративной ТСХ с использованием 10% MeOH в EtOAc дала продукт-свободное основание, который превращали в гидрохлоридную соль в виде желтого твердого вещества с выходом 42 мг (38%): ^1H ЯМР (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); МС m/z (MH^+) 477,1.

Способ Л'. {6-[1-(2-Аминоэтил)пиперидин-3-илэтинил]хиназолин-4-ил}-(3-метил-4-феноксифенил)амин.

{6-[1-(2-Аминоэтил)пиперидин-3-илэтинил]хиназолин-4-ил}-(3-метил-4-феноксифенил)амин.

(3-Метил-4-феноксифенил)-(6-пиперидин-3-илэтинилхиназолин-4-ил)-амин (114 мг, 0,2 ммоль) и трет-бутиловый эфир N-(2-оксоэтил)карбаминовой кислоты (320 мг, 2,0 ммоль) растворяли в MeOH/ H_2O (5/0,5 мл), и pH доводили до 5 AcOH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего добавляли NaBH_3CN (13 мг, 0,2 ммоль) в течение периода 1 ч. После перемешивания в течение еще одного часа реакционную смесь концентрировали, и остаток распределяли между CH_2Cl_2 (30 мл) и насыщенным Na_2CO_3 (20 мл). Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очистка на силикагелевой колонке с использованием 5% MeOH в EtOAc дала свободное основание, которое растворяли в MeOH. Газ HCl пропускали через этот раствор в течение 5 мин, и продукт, с которого снята защита, осаждали в виде гидрохлоридной соли. Эту смесь разбавляли EtOAc, и твердое вещество собирали путем фильтрования с вакуум-отсосом, промывали EtOAc, а затем сушили с получением 83 мг (71%) желтого твердого вещества: ^1H ЯМР (CD_3OD) 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); МС m/z (MH^+) 476,1.

Способ М. 3-{2-[4-(3-Метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]этил}пиперидин-3-ол.

3-{2-[4-(3-Метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]этил}пиперидин-3-ол. Смесь дигидрохлорида 3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ола (100 мг, 0,19 ммоль) и Pd/C (10%, 6 мг) встряхивали в склянке Парра с водородом при 50 фунт/кв.дюйм (~350 кПа) в течение ночи и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали до небольшого объема и по каплям

добавляли в EtOAc при перемешивании. Твердое вещество собирали путем фильтрования с вакуум-отсосом, промывали EtOAc, а затем сушили с получением 89 мг (89%) желтого твердого вещества: ^1H ЯМР (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); МС m/z (MH^+) 455,2.

Способ Н. N-{3-[4-(3-Метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил}-2-морфолин-4-илацетамид.

2-Хлор-N-[3-(4-хлорхиназолин-6-ил)проп-2-инил]ацетамид. 2-Хлор-N-проп-2-инилацетамид (385 мг, 2,93 ммоль) и 4-хлор-6-иодхиназолин (850 мг; 1 экв.) растворяли в сухом ТГФ и диизопропиламин (296 мг; 0,41 мл; 1 экв.). К этой смеси добавляли 0,04 эквивалента иодида меди (22 мг) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (82 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи (~20 ч). Растворитель затем удаляли в вакууме, и остаток растворяли в CH_2Cl_2 . Этот раствор переносили в делительную воронку и промывали 1 х насыщенный NH_4Cl , солевой раствор, сушили над Na_2SO_4 , и растворитель удаляли в вакууме. Продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексан/EtOAc в соотношении 1:1 и собирая фракции с $R_f = 0,25$. Это привело к получению 2-хлор-N-[3-(4-хлорхиназолин-6-ил)проп-2-инил]ацетамида в виде не совсем белого твердого вещества (454 мг; 53%): ^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3) δ 4.12 (2H, s), 4.40 (2H, d, $J = 5,2$ Гц), 7.91-7.93 (1H, dd, $J = 2; 6,8$ Гц), 8.00 (1H, d, $J = 8,4$ Гц), 8.34 (1H, d, $J = 1,6$ Гц), 9.03 (1H, s), МСНР (M^+) 294,0; 296,0; 298,1.

2-Хлор-N-{3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил}ацетамид. Раствор 2-хлор-N-[3-(4-хлорхиназолин-6-ил)проп-2-инил]ацетамида (50 мг; 0,17 ммоль) и 3-метил-4-феноксанилина (36 мг; 0,9 экв.) в 1,2-дихлорэтане (1 мл) и трет-бутаноле (1 мл) нагревали при 87°C в течение 30 мин. Эту смесь затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом для дополнительного облегчения осаждения. Раствор затем фильтровали с получением продукта взаимодействия в виде желтого порошка (73 мг; 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, $J = 2,6; 6$ Гц), 7.63 (1H, d, $J = 2,4$ Гц), 7.78 (1H, d, $J = 8$ Гц), 8.06-8.08 (1H, dd, $J = 1,4; 7,2$ Гц), 8.68 (1H, d, $J = 1,2$ Гц), 8.75 (1H, s). МСНР (M^+): 457,0; 459,1; (N-): 455,7; 419,6.

N-{3-[4-(3-Метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил}-2-морфолин-4-илацетамид.

К раствору 2-хлор-N-{3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил}ацетамида (63 мг, 0,12 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли 3 эквивалента морфолина (31 мг), и эту смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, соли морфолина отфильтровывали, а растворитель удаляли из фильтрата. Остаток повторно растворяли в CH_2Cl_2 с небольшим количеством метанола, и газ HCl барботировали через раствор в течение 2-3 минут. Раствор затем концентрировали до 2-3 мл, разбавляли этилацетатом и фильтровали с получением N-{3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил}-2-морфолин-4-илацетамида в виде желтого/коричневого твердого вещества (65 мг; 94%): ^1H ЯМР (400 МГц; 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, $J = 7,4$ Гц), 7.34 (2H, t, $J = 8$ Гц), 7.54 (1H, dd), 7.65 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J = 8,8$ Гц), 8.06 (1H, d, $J = 8,4$ Гц), 8.76 (1H, s), 8.80 (1H, s). МСНР (M^+): 508,0; (M-): 506,0.

Способ О. (3-Метил-4-феноксифенил)-(6-пиперидин-4-илэтинилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амин.

4,6-Дихлорпиридо[3,4-d]пиримидин: ДМФ (0,1 мл) добавили к 6-хлор-3Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ону (1,82 г, 10 ммоль), после чего добавляли по каплям тионилхлорид (10 мл). На колбе устанавливали конденсатор и осушающую трубку, и содержимое нагревали до температуры дефлегмации в течение ~20 минут. При этом твердые вещества растворялись. Нагревание продолжали в течение еще 1 ч, а затем охлаждали. Для промывки стенок колбы добавляли толуол, и растворители выпаривали в вакууме. Азеотропную перегонку с толуолом повторяли дважды, и полученный таким образом неочищенный продукт переносили на следующую стадию.

(6-Хлорпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-(3-метил-4-феноксифенил)амин.

4,6-Дихлорпиридо[3,4-d]пиримидин, полученный на предыдущей стадии, растворяли в диоксане (50 мл), добавляли гидрохлорид 3-метил-4-феноксанилина (2,8 г, 12 ммоль) и содержимое нагревали до наружной температуры бани $\sim 80^\circ\text{C}$ в течение 3 ч, при этом происходило выпадение желтого осадка. Добавляли дополнительное количество диоксана (20 мл) и содержимое нагревали при $\sim 75^\circ\text{C}$ в течение 12 ч. Раствор затем фильтровали, и желтое твердое вещество помещали под вакуум до получения целевого гидрохлорида (6-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-(3-метил-4-феноксифенил)амин (3,6 г, -100%). ^1H ЯМР (CD_3OD ; 400 МГц) δ 9.05 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7.58 (dd, $J = 8,7; 2,5$ Гц, 1H), 7.35 (dd, $J = 8,7; 7,5$ Гц, 2H), 7.10 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6.94 (d, $J = 8,7$ Гц, 3H), 2.29 (s, 3H). МС m/z (MH^+): 363,2.

(3-Метил-4-феноксифенил)-(6-пиперидин-4-илэтинилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амин.

В высушенную в пламени колбу грушевидной формы загружали гидрохлорид (6-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-(3-метил-4-феноксифенил)амин (200 мг, 0,5 ммоль), трет-бутиловый эфир 4-этинил-

пиперидин-1-карбоновой кислоты (314 мг, 1,5 ммоль), $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ (19 мг, 0,05 ммоль), 1,4-бис(дифенилфосфин)бутан (32 мг, 0,075 ммоль) и CuI (4,8 мг, 0,025 ммоль). Добавляли диоксан (5 мл), и к этой перемешанной суспензии в атмосфере аргона (Ar) добавляли диизопропиламин (0,32 мл, 2,28 ммоль), при этом большая часть твердого вещества растворялась. Колбу (оснащенную конденсатором) затем помещали в предварительно нагретую масляную баню и нагревали при температуре бани 104°C в течение 14 ч, при этом ЖХ/МС (жидкостная хроматография/масс-спектрометрия) показала исчезновение исходного материала. Реакционную смесь затем фильтровали через набивку из силикагеля, концентрировали и хроматографировали, используя градиентное элюирование смесью 20-80% EtOAc -гексаны, с получением целевого продукта взаимодействия в виде твердого вещества (165 мг, 62%). Это твердое вещество растворяли в CH_2Cl_2 (и небольшом количестве MeOH для облегчения растворения), HCl (газ) барботировали через раствор, после чего добавляли эфир, при этом осаждалось твердое вещество, которое фильтровали и помещали под вакуум до получения целевого (3-метил-4-феноксифенил)-(6-пиперидин-4-илэтинил-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-амина в виде дигидрохлоридной соли. ^1H ЯМР (CDCl_3 ; 400 МГц) δ 9.12 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7.58 (dd, $J = 8,7$; 2,5 Гц, 1H), 7.34 (dd, $J = 8,3$; 7,5 Гц, 2H), 7.10 (видимый t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6.94 (d, $J = 8,7$ Гц, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.19 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.0 (m, 2H). МС m/z (MH^+): 436,3.

Способ П. 4-Амино-4-метил-1-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол. 5-(4-Хлорхиназолин-6-илэтинил)-4,4-диметилксазолидин-2-он.

Смесь 4,4-диметил-5-этинил-2-оксазолидинона (1,10 г, 7,90 ммоль), 4-хлор-6-иодхиназолина (1,63 г, 5,60 ммоль), дихлорбис(трифенилфосфин)палладия (II) (200 мг, 0,28 ммоль), иодида меди (53 мг, 0,28 ммоль) и диизопропиламина (0,57 г, 5,60 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 4 ч. После концентрирования остаток растворяли в CH_2Cl_2 (80 мл), промывали водным NH_4Cl и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Очистка на колонке с силикагелем с использованием 50-70% EtOAc в гексане дала 1,22 г (72%) желтого твердого вещества: ^1H ЯМР (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, $J = 8,8$ Гц), 8.38 (d, 1H, $J = 2,0$ Гц), 9.05 (s, 1H).

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

Раствор 5-(4-хлорхиназолин-6-илэтинил)-4,4-диметилксазолидин-2-она (151 мг, 0,5 ммоль) и гидрхлорида 3-метил-4-феноксанилина (130 мг, 0,55 ммоль) в смеси трет-БуОН/ $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (1:1, 2,0 мл) нагревали в плотно закрытом реакционном сосуде при 90°C в течение 30 мин. После охлаждения желтую смесь разбавляли EtOAc для дополнительного осаждения твердого вещества, которое собирали путем фильтрования с вакуум-отсосом, промывали EtOAc , а затем сушили с получением 215 мг (86%) желтого твердого вещества. Этот материал (215 мг, 0,43 ммоль) сразу объединяли с КОН (0,51 г, 9,0 ммоль) в $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (9/3 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 20 ч. После охлаждения реакционную смесь нейтрализовали 0,60 г (10,0 ммоль) AcOH и концентрировали. Остаток суспендировали в CH_2Cl_2 и очищали на колонке с силикагелем, используя 20% MeOH в CH_2Cl_2 . Очищенное свободное основание превращали в HCl соль с получением 46 мг (22%) желтого твердого вещества: ^1H ЯМР (CD_3OD) 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); МС m/z (MH^+) 439,2.

Приведенные ниже соединения были получены с использованием способов, описанных выше. В таблице, приведенной ниже, термин «мин» означает "минуты". Номера примеров в следующей ниже таблице не соответствуют номерам соединений, на которые ссылаются в предыдущем экспериментальном разделе.

Таблица

Пример	Способ получения	Название согласно ИЮПАК	МСНР (МН+)	ВЭЖХ Время удерживания (мин)
1	И	2-Метил-4-[4-(4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-бут-3-ин-2-ол	396,1	6,88
2	Ж'	3-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-(Е)-проп-2-ен-1-ол	370,1	6,06
3	Б	6-(Циклобутил-хиназолин-4-ил)-(4-фенокси-фенил)-амин	368,2	8,35
4	Б	6-(Циклопропил-хиназолин-4-ил)-(4-фенокси-фенил)-амин	354,2	7,62
5	И	1-Метокси-2-метил-4-[4-(4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-бут-3-ин-2-ол	426,1	6,66
6	И	4-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-2-пиридин-4-ил-бут-3-ин-2-ол	459,0	6,56
7	И	1-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-циклогексанол	436,1	7,80
8	Ж	N-Метил-3-[4-(4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-акриламид	397,2	5,81
9	Ж'	3-[4-(4-Бензил-фениламино)-хиназолин-6-ил]-(Е)-проп-2-ен-1-ол	368,2	6,20

10	Ж	N,N-Диэтил-3-[6-(3-гидрокси-(Е)-пропенил)-хиназолин-4-иламино]-бензамид	377,2	4,28
11	И	4-[4-(4-Бензилокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-1-метил-пиперидин-4-ол	465,1	4,88
12	И	4-[4-(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илэтинил]-1-метил-пиперидин-4-ол	538,2; 445,0	4,86
13	И	4-[4-(4-Бензил-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-1-метил-пиперидин-4-ол	449,2; 356,2	5,11
14	И	1-Метил-4-[4-(4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-4-ол	451,2; 143,2	4,89
15	Б	3-(6-Циклобутил-хиназолин-4-иламино)-N,N-диэтилбензамид	375,3	6,24
16	Б	(4-Бензил-фенил)-(6-циклобутил-хиназолин-4-ил)-амин	366,3	8,49
17	Б	(6-Циклобутил-хиназолин-4-ил)-(1Н-индол-5-ил)-амин	315,3	5,63
18	Б	(4-Бензилокси-фенил)-(6-циклобутил-хиназолин-4-ил)-амин	382,2	7,98
19	Ж	3-[4-(1Н-Индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-(Е)-проп-2-ен-1-ол	317,3	3,66
20	Ж	3-[4-(4-Бензилокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-(Е)-проп-2-ен-1-ол	384,3	5,85

21	И	4-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-тетрагидро-пиран-4-ол	438,1	6,34
22	И	4-[4-(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-2-метил-бут-3-ин-2-ол	483,2	6,55
23	И	4-[4-(1Н-Индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-2-метил-бут-3-ин-2-ол	343,2	4,61
24	И	4-[4-(4-Бензил-фениламино)-хиназолин-6-ил]-2-метил-бут-3-ин-2-ол	394,2	7,06
25	В	Этиловый эфир 3-[4-(4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-циклобутанкарбоновой кислоты	440,2	7,93/7,83
26	Б	(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-ил)-(6-циклобутил-хиназолин-4-ил)-амин	455,2	7,80
27	И	4-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-2-пиридин-3-ил-бут-3-ин-2-ол	459,2	6,64
28	И	4-[4-(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-2-пиридин-3-ил-бут-3-ин-2-ол	546,2	6,27
29	Ж'	3-[4-(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-(Е)-проп-2-ен-1-ол	457,2	5,80
30	Ж'	3-[4-(1-Бензил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-(Е)-проп-2-ен-1-ол	407,3	5,72

31	Ж'	3-[4-(1-Бензил-1Н-индазол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-(Е)-проп-2-ен-1-ол	408,2	5,15
32	И	4-[4-(1-Бензил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илэтинил]-1-метил-пиперидин-4-ол	488,2	4,84
33	И	4-[4-(4-Бензил-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-тетрагидро-пиран-4-ол	525,1	6,11
34	И	4-[4-(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илэтинил]-тетрагидро-пиран-4-ол	436,2	6,56
35	А	(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-ил)-[6-(3-имидазол-1-ил-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин	505,2	5,80
36	И	5-Метокси-3,5-диметил-1-[4-(4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-гекс-1-ин-3-ол	468,3	8,01
37	И	1-[4-(4-Бензил-фениламино)-хиназолин-6-ил]-5-метокси-3,5-диметил-гекс-1-ин-3-ол	466,3	8,21
38	И	1-[4-(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-5-метокси-3,5-диметил-гекс-1-ин-3-ол	555,2	7,55
39	И	4-[4-(4-Бензил-фениламино)-хиназолин-6-ил]-2-пиридин-3-ил-бут-3-ин-2-ол	457,4	6,79
40	И	4-[4-(4-Бензил-фениламино)-хиназолин-6-ил]-2-пиридин-4-ил-бут-3-ин-2-ол	457,3	6,71

41	А	(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-ил)-{6-(3-диметиламино-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин	482,2	5,16
42	Ж	3-[4-(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-(Е)-аллиловый эфир уксусной кислоты	499,2	7,01
43	В	Этиловый эфир 3-[4-(1-бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-циклобутанкарбоновой кислоты	527,2	7,54/7,64
44	И	1-Метил-4-{4-[1-(пропан-2-сульфонил)-1Н-индол-5-иламино]-хиназолин-6-илэтинил}-пиперидин-4-ол	504,3	4,41
45	З	{6-[3-(6-Амино-3-аза-бицикло[3.1.0]гекс-3-ил(1а,5а,6а))-пропенил]-хиназолин-4-ил}-(1-бензолсульфонил-1Н-индол-5-ил)-амин	537,2	4,42
46	И	2-Метил-4-{4-[1-(пропан-2-сульфонил)-1Н-индол-5-иламино]-хиназолин-6-ил}-бут-3-ин-2-ол	449,2	6,11
47	И	4-[4-(4-Бензилокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-2-метил-бут-3-ин-2-ол	410,3	6,63
48	И	N,N-Диэтил-3-[6-(3-гидрокси-3-метил-бут-1-инил)-хиназолин-4-иламино]-бензамид	403,3	5,06

49	И	4-[4-(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-2-пиридин-4-ил-бут-3-ин-2-ол	546,3	6,26
50	Г	{3-[4-(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-циклобутил}-метанол	485,2	5,97
51	А	(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-ил)-{6-[3-(2-метокси-этиламино)-проп-1-инил]-хиназолин-4-ил}-амин	512,2	5,11
52	А	(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-ил)-{6-[3-(2-пиперидин-1-ил-этиламино)-проп-1-инил]-хиназолин-4-ил}-амин	563,2	5,23
53	Д	{3-[4-(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-циклобутил}-пирролидин-1-ил-метанол	552,2	6,45/6,64
54	А	(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-ил)-[6-(3-морфолин-4-ил-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин	524,2	6,45
55	А	(1-Бензолсульфонил-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	А	(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-ил)-[6-(3-метиламино-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин	468,2	4,89
57	А	(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-ил)-{6-[3-(2-морфолин-4-ил-этиламино)-проп-1-инил]-хиназолин-4-ил}-амин	567,2	5,05

58	А	(1-Бензолсульфонил-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	А	(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-ил)-[6-(3-пирролидин-1-ил-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин	508,3	5,21
60	И	4-[4-(1-Бензил-1Н-индазол-5-иламино)-хиназолин-6-илэтинил]-тетрагидро-пиран-4-ол	476,2	5,55
61	И	4-[4-(1-Бензил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илэтинил]-тетрагидро-пиран-4-ол	475,2	6,16
62	И	4-[4-(1-Циклопропилметил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-илэтинил]-тетрагидро-пиран-4-ол	439,3	5,82
63	И	4-[4-(1-Этансульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илэтинил]-тетрагидро-пиран-4-ол	477,2	5,34
64	И	4-[4-(1-Метансульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илэтинил]-тетрагидро-пиран-4-ол	463,2	4,99
65	Ж	Метилловый эфир 3-[4-(1-бензил-1Н-индазол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-(Е)-акриловой кислоты	436,2	6,59
66	И	1-[4-(1-Бензил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илэтинил]-циклогексанол	473,3	7,51

67	И	1-[4-(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илэтинил]-циклогексанол	523,3	7,37
68	И	4-[4-(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-1-метокси-2-метил-бут-3-ин-2-ол	513,3	6,37
69	И	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	И	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	К	4-[4-(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-4-ол	524,2	4,78
72	К	(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-ил)-(6-пиперидин-4-илэтинил-хиназолин-4-ил)-амин	508,1	5,67
73	К	[6-(4-Амино-тетрагидро-пиран-4-илэтинил)-хиназолин-4-ил]-(1-бензолсульфонил-1Н-индол-5-ил)-амин	524,3	5,00
74	И	4-[4-(4-Бензилокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-тетрагидро-пиран-4-ол	452,3	6,26
75	И	4-{4-[3-Метил-4-(пиридин-2-илметокси)-фениламино]-хиназолин-6-илэтинил}-тетрагидро-пиран-4-ол	467,3	5,24

76	И	1-Метил-4-{4-[3-метил-4-(пиридин-2-илметокси)-фениламино]-хиназолин-6-илэтинил}-пиперидин-4-ол	480,3	4,07
77	К	3-[4-(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	524,2	5,6
78	И	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	И	1-Циклопропил-3-[4-(4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-ин-1-ол	408,2	7,00
80	И	4-Метил-1-[4-(4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	410,3	7,48
81	И	1-[4-(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-4-метил-пент-1-ин-3-ол	497,2	7,09
82	И	1-[4-(1-Бензил-1Н-индазол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-4-метил-пент-1-ин-3-ол	448,3	6,58
83	И	4-Метил-1-[4-[1-(пропан-2-сульфонил)-1Н-индол-5-иламино]-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	463,2	6,69
84	И	1-[4-(4-Бензилокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-4-метил-пент-1-ин-3-ол	424,2	7,31

85	И	4-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-4-ол	437,2	4,81
86	И	4-{4-[4-(1-Фенил-этокси)-фениламино]-хиназолин-6-илэтинил}-тетрагидро-пиран-4-ол	466,2	6,46
87	И	1-[4-(1-Бензил-1Н-индазол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-4,4-диметил-пент-1-ин-3-ол	462,3	7,00
88	И	4,4-Диметил-1-[4-(4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	424,2	7,89
89	И	4,4-Диметил-1-{4-[1-(пропан-2-сульфонил)-1Н-индол-5-иламино]-хиназолин-6-ил}-пент-1-ин-3-ол	477,2	7,12
90	И	1-[4-(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-4,4-диметил-пент-1-ин-3-ол	511,2	7,51
91	И	1-[4-(4-Бензилокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-4,4-диметил-пент-1-ин-3-ол	438,2	7,74
92	И	4,4-Диметил-1-{4-[4-(1-фенил-этокси)-фениламино]-хиназолин-6-ил}-пент-1-ин-3-ол	452,3	7,95
93	К	3-[4-(1-Бензил-1Н-индазол-5-иламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	475,2	4,42
94	К	N,N-Диэтил-3-[6-(3-гидрокси-пиперидин-3-илэтинил)-хиназолин-4-иламино]-бензамид	444,3	3,74

95	К	3-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	437,2	4,97
96	К	3-[4-(4-Бензилокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	451,3	4,94
97	К	3-[4-(3-Хлор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	471,2	5,38
98	К	3-[4-(4-Бензил-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	435,2	5,16
99	К	3-[4-(1Н-Индол-5-иламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	384,2	3,22
100	И	3-[4-(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-1-циклобутил-проп-2-ин-1-ол	509,1	7,21
101	И	1-Циклобутил-3-[4-[1-(пропан-2-сульфонил)-1Н-индол-5-иламино]-хиназолин-6-ил]-проп-2-ин-1-ол	475,2	6,81
102	И	3-[4-(3-Хлор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-циклобутил-проп-2-ин-1-ол	456,2	8,11
103	И	1-Циклобутил-3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-ин-1-ол	436,2	7,95
104	И	3-[4-(1-Бензил-1Н-индазол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-1-циклобутил-проп-2-ин-1-ол	460,2	6,69

105	И	1-Циклобутил-3-[4-(4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-ин-1-ол	422,2	7,59
106	К	3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-пирролидин-2-ил-проп-2-ин-1-ол	451,2	5,26
107	И	3-[4-(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илэтинил]-1-метил-пиперидин-3-ол	538,2	4,92
108	К	3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пирролидин-3-ол	437,2	5,08
109	К	3-[4-(1-Бензил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-1-пирролидин-2-ил-проп-2-ин-1-ол	474,2	5,00
110	И	5-[4-(4-Бензил-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-4,4-диметил-оксазолидин-2-он	449,2	7,03
111	И	4,4-Диметил-5-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-оксазолидин-2-он	465,2	7,17
112	И	5-[4-(3-Хлор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-4,4-диметил-оксазолидин-2-он	485,1	7,34
113	И	5-[4-(1-Бензил-1Н-индазол-5-иламино)-хиназолин-6-илэтинил]-4,4-диметил-оксазолидин-2-он	489,2	6,00

114	И	5-[4-(1-Бензил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илэтинил]-4,4-диметил-оксазолидин-2-он	488,2	6,58
115	И	5-[4-(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илэтинил]-4,4-диметил-оксазолидин-2-он	538,1	6,21
116	К	3-[4-(3-Хлор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пирролидин-3-ол	457,1	5,27
117	К	3-[4-(1-Бензил-1Н-индазол-5-иламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пирролидин-3-ол	461,2	4,31
118	К	3-[4-[1-(Пропан-2-сульфонил)-1Н-индол-5-иламино]-хиназолин-6-илэтинил]-пирролидин-3-ол	476,1	4,35
119	К	3-[4-(3-Бензилокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пирролидин-3-ол	437,2	4,85
120	К	3-[4-(3-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пирролидин-3-ол	423,2	4,87
121	К	3-[4-(1-Бензил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пирролидин-3-ол	460,0	4,81
123	К	3-[4-(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пирролидин-3-ол	510,2	4,82
124	К	3-[4-(1-Бензил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	474,2	4,92

125	К	3-{4-[3-Метил-4-(пиридин-2-илметокси)-фениламино]-хиназолин-6-илэтинил}-пиперидин-3-ол	466,2	4,14
126	К	3-{4-[1-(Пропан-2-сульфонил)-1Н-индол-5-иламино]-хиназолин-6-илэтинил}-пиперидин-3-ол	490,1	4,46
127	К	3-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-пирролидин-2-ил-проп-2-ин-1-ол	437,2	5,08
128	К	3-[4-(1-Бензил-1Н-индазол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-1-пирролидин-2-ил-проп-2-ин-1-ол	475,2	4,45
129	К	3-{4-[1-(Пропан-2-сульфонил)-1Н-индол-5-иламино]-хиназолин-6-ил}-1-пирролидин-2-ил-проп-2-ин-1-ол	490,2	4,52
130	К	3-[4-(4-Бензилокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-пирролидин-2-ил-проп-2-ин-1-ол	451,2	4,99
131	К	3-[4-(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-1-пирролидин-2-ил-проп-2-ин-1-ол	524,2	4,94
132	П	4-Амино-1-[4-(3-хлор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-4-метил-пент-1-ин-3-ол	459,1	5,41
133	К	3-[4-(3-Фтор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	455,2	5,19

134	К	3-[4-(4-Фенокси-3-трифторметил-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	505,1	5,61
135	К	4-Амино-1-[4-(1-бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	498,1	4,82
136	К	3-[4-[4-(3-Метокси-фенокси)-3-метил-фениламино]-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	481,2	5,15
137	К	3-[4-(3-Метил-4-м-толилокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	465,1	5,56
138	К	3-[4-[4-(2-Метокси-фенокси)-3-метил-фениламино]-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	481,1	4,94
139	К	3-[4-(3-Метил-4-о-толилокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	465,2	5,50
140	М	3-[2-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-этил]-пиперидин-3-ол	455,2	4,93
141	К	3-[4-[3-Хлор-4-(пиридин-2-илметокси)-фениламино]-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	486,0	4,38
142	К	3-[4-(5-Метил-6-фенокси-пиридин-3-иламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	452,0	4,70
143	М	3-[2-[4-(4-Бензил-фениламино)-хиназолин-6-ил]-этил]-пиперидин-3-ол	439,2	4,81

144	И	5-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-4,4-диметил-оксазолидин-2-он	481,2	6,64
145	И	1-Метил-3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	465,2	5,34
146	М	3-{2-[4-(1H-Индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-этил}-пиперидин-3-ол	388,3	2,86
147	И	3-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-1-метил-пиперидин-3-ол	481,1	4,96
148	И	3-[4-(3-Хлор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-1-метил-пиперидин-3-ол	485,1	5,48
149	К	Эндо- α -3-[4-(3-Хлор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-3-ол	497,1	5,47
150	К	Эндо- α -3-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-3-ол	493,2	4,95
151	К	Эндо- α -3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-3-ол	477,2	5,29

152	К	Экзо-β-3-[4-(3-Хлор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-3-ол	497,1	5,35
153	К	Экзо-β-3-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-3-ол	493,2	4,86
154	К	Экзо-β-3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-3-ол	477,2	5,21
155	К	Экзо-β-3-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-3-ол	463,2	4,96
156	К	(-)-3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	451,2	5,22
157	К	(+)-3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	451,2	5,22
158	К	Эндо-α-3-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-3-ол	463,2	5,02
159	К	4-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-4-ол	467,2	4,77
160	К	4-[4-(3-Хлор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-4-ол	471,1	5,26

161	К	4-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-4-ол	451,2	5,09
162	И	4-[4-(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-7-илэтинил]-тетрагидро-пиран-4-ол	525,1	6,02
163	И	4-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-7-илэтинил]-тетрагидро-пиран-4-ол	438,1	6,25
164	К	1-(3-Аза-бицикло[3.1.0]гекс-6-ил(1 α ,5 α ,6 α))-3-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-ин-1-ол	479,1	5,73
165	К	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	К	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	К	3-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-7-илэтинил]-пиперидин-3-ол	437,2	5,09
168	К	3-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-7-илэтинил]-пиперидин-3-ол	467,2	4,97
169	К	3-[4-(3-Хлор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-7-илэтинил]-пиперидин-3-ол	471,1	5,48

170	К	3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-7-илэтинил]-пиперидин-3-ол	451,2	5,35
171	П	4-Амино-1-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-4-метил-пент-1-ин-3-ол	455,2	4,91
172	П	4-Амино-4-метил-1-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	439,2	5,26
173	К	3-[4-(3-Этинил-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	369,2	4,11
174	К	3-[4-(3-Хлор-4-фтор-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	397,1	4,43
175	К	[6-(4-Амино-тетрагидро-пиран-4-илэтинил)-хиназолин-4-ил]-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин	451,2	5,43
176	К	[6-(4-Амино-тетрагидро-пиран-4-илэтинил)-хиназолин-4-ил]-(4-фенокси-фенил)-амин	437,2	5,15
177	К	[6-(4-Амино-тетрагидро-пиран-4-илэтинил)-хиназолин-4-ил]-(3-метокси-4-фенокси-фенил)-амин	467,2	5,00
178	К	(3-Метокси-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-2-илэтинил-хиназолин-4-ил)-амин	451,0	5,25
179	К	(3-Метил-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-2-илэтинил-хиназолин-4-ил)-амин	435,0	5,71

180	К	(4-Фенокси-фенил)-(6-пиперидин-2-илэтинил-хиназолин-4-ил)-амин	421,2	5,32
181	К	(3-Хлор-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-2-илэтинил-хиназолин-4-ил)-амин	455,0	5,84
182	К	3-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-пиперидин-2-ил-проп-2-ин-1-ол	451,2	5,16
183	К	3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-пиперидин-2-ил-проп-2-ин-1-ол	465,2	5,44
184	К	3-[4-(3-Хлор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-пиперидин-2-ил-проп-2-ин-1-ол	485,1	5,58
185	К	3-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-пиперидин-2-ил-проп-2-ин-1-ол	481,2	5,05
186	К	(4-Фенокси-фенил)-(6-пиперидин-3-илэтинил-хиназолин-4-ил)-амин	421,2	5,27
187	К	(3-Метокси-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-3-илэтинил-хиназолин-4-ил)-амин	451,2	5,21
188	К	(3-Хлор-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-3-илэтинил-хиназолин-4-ил)-амин	455,0	5,79
189	К	3-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-пиперидин-3-ил-проп-2-ин-1-ол	451,0	5,00

190	К	3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-пиперидин-3-ил-проп-2-ин-1-ол	465,0	5,26
191	К	3-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-пиперидин-3-ил-проп-2-ин-1-ол	481,0	4,86
192	К	3-[4-(3-Хлор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-пиперидин-3-ил-проп-2-ин-1-ол	485,0	5,34
193	И	1-Метил-4-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-4-ол	465,0	5,18
194	И	4-[4-(3-Хлор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-1-метил-пиперидин-4-ол	485,0	5,34
195	И	4-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-1-метил-пиперидин-4-ол	481,0	4,81
196	И	N,N-Диэтил-3-[6-(4-гидрокситетрагидро-пиран-4-илэтинил)-хиназолин-4-иламино]-бензамид	445,3	4,66
197	А	(3-{3-[4-(1-Бензолсульфонил-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	И	4-[4-[1-(Пропан-2-сульфонил)-1Н-индол-5-иламино]-хиназолин-6-илэтинил]-тетрагидро-пиран-4-ол	491,2	5,66

199	И	4-[4-(1Н-Индол-5-иламино)-хиназолин-6-илэтинил]-тетрагидро-пиран-4-ол	385,2	4,22
200	А	1-Метил-3-[4-(4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	451,3	5,04
201	К	3-[4-(3-Хлор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-пирролидин-2-ил-проп-2-ин-1-ол	471,0	5,40
202	И	1-[4-(1-Бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	430,1	7,57
203	И	1-[4-[1-(Пропан-2-сульфонил)-1Н-индол-5-иламино]-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	449,2	6,28
204	И	1-[4-(3-Хлор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	430,1	7,57
205	И	1-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	410,2	7,39
206	И	1-[4-(1-Бензил-1Н-индазол-5-иламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	434,2	6,16
207	И	1-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	396,2	7,04
208	И	3-[4-[4-(3-Фтор-фенокси)-3-метил-фениламино]-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	469,1	5,32
209	К	3-[4-[4-(4-Метокси-фенокси)-3-метил-фениламино]-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	481,2	5,10

210	К	4-Амино-1-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	425,2	5,13
211	К	4-Амино-1-[4-(4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	410,3	4,86
212	К	4-Амино-1-[4-(3-хлор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	445,2	5,27
213	К	4-Амино-1-[4-[1-(пропан-2-сульфонил)-1Н-индол-5-иламино]-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	464,1	4,37
214	К	4-Амино-1-[4-[4-(3-фтор-фенокси)-3-метил-фениламино]-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	443,2	5,25
215	К	3-[4-[4-(4-Фтор-фенокси)-3-метил-фениламино]-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	469,2	5,28
216	К	3-[4-[4-(2-Фтор-фенокси)-3-метил-фениламино]-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	469,2	5,22
217	К	3-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	467,2	4,85
218	К	3-[4-[1-(3-Фтор-бензил)-1Н-индазол-5-иламино]-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	493,2	4,23
219	К	3-[4-[1-(3-Метокси-бензил)-1Н-индазол-5-иламино]-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	505,11	4,41

220	К	3-{4-[1-(3-Метил-бензил)-1Н-индазол-5-иламино]-хиназолин-6-илэтинил}-пиперидин-3-ол	489,2	4,70
221	К	3-{4-[1-(2-Фтор-бензил)-1Н-индазол-5-иламино]-хиназолин-6-илэтинил}-пиперидин-3-ол	493,2	4,47
222	К	2-Хлор-N,N-диэтил-4-[6-(3-гидрокси-пиперидин-3-илэтинил)-хиназолин-4-иламино]-бензамид	478,2	4,08
223	К	3-[4-(3-Бром-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	516,0	5,41
224	К	3-[4-(3,5-Дихлор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	506,1	5,64
225	К	3-[4-(3-Метил-4-фенилсульфанил-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	467,2	5,64
226	К	3-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пирролидин-3-ол	453,2	4,76
227	К	4-Амино-1-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	441,2	4,78
228	К	1-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-пент-1-ин-3-ол	426,2	6,83
229	К	3-[4-(4-Бензолсульфонил-3-метил-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	483,1	4,08

230	К	3-[4-(4-Бензолсульфонил-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	485,1	4,49
231	К	3-[4-(4-Бензолсульфинил-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	469,1	3,89
232	К	3-[4-(4-Бензолсульфонил-3-метил-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	499,1	4,65
233	К	3-[4-(4-Циклопентилокси-3-метил-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	443,2	5,30
234	К	3-[4-(4-Циклобутокси-3-метил-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	429,2	4,97
235	К	5-[6-(3-Гидрокси-пиперидин-3-илэтинил)-хиназолин-4-иламино]-2-фенокси-бензонитрил	462,2	4,86
236	К	3-[4-(4-Циклогексилокси-3-метил-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	457,3	5,62
237	К	3-[4-(4-Фениламино-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	436,2	4,58
238	К	3-[4-(3-Фенил-1Н-индазол-6-иламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	461,2	3,86
239	И	4-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-2-метил-бут-3-ин-2-ол	410,2	7,22

240	И	4-[4-(3-Хлор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-2-метил-бут-3-ин-2-ол	430,1	7,39
241	И	4-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-2-метил-бут-3-ин-2-ол	426,2	6,67
242	И	[6-(3-Метил-бут-1-инил)-хиназолин-4-ил]-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин	394,2	9,08
243	И	(3-Метокси-4-фенокси-фенил)-[6-(3-метил-бут-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин	410,2	8,47
244	И	(3-Хлор-4-фенокси-фенил)-[6-(3-метил-бут-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин	414,1	9,21
245	К	3-[4-(4-Бензил-3-метил-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	449,2	5,37
246	К	[6-(3-Амино-3-метил-бут-1-инил)-хиназолин-4-ил]-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин	395,2	5,13
247	К	[6-(3-Амино-3-метил-бут-1-инил)-хиназолин-4-ил]-(4-фенокси-фенил)-амин	409,2	5,45
248	К	[6-(3-Амино-3-метил-бут-1-инил)-хиназолин-4-ил]-(3-метокси-4-фенокси-фенил)-амин	425,2	5,04
249	К	[6-(3-Амино-3-метил-бут-1-инил)-хиназолин-4-ил]-(3-хлор-4-фенокси-фенил)-амин	429,1	5,56

250	K	[6-(3-Амино-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-(4-фенокси-фенил)-амин	367,2	4,78
251	K	[6-(3-Амино-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин	381,2	5,09
252	K	[6-(3-Амино-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-(3-метокси-4-фенокси-фенил)-амин	397,2	4,72
253	K	[6-(3-Амино-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-(3-хлор-4-фенокси-фенил)-амин	401,1	5,28
254	K	[6-(3-Метиламино-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-(4-фенокси-фенил)-амин	381,2	5,05
255	K	[6-(3-Метиламино-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин	395,2	5,32
256	K	(3-Метокси-4-фенокси-фенил)-[6-(3-метиламино-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин	411,2	4,87
257	K	(3-Хлор-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	K	3-[4-(3-Этил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	465,2	5,54

260	К	3-[4-(3-Метил-4-л-толилокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	465,2	5,52
261	К	3-[4-(3-Гидрокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	453,1	4,34
262	К	2-Амино-4-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-бут-3-ин-1-ол	411,2	4,95
263	К	2-Амино-4-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-бут-3-ин-1-ол	427,1	4,60
264	К	3-[4-(3-Этоксид-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	481,1	5,59
265	К	3-[4-(3-Изопропокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	495,2	5,40
266	К	3-[4-(2-Фтор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	455,2	4,9
267	К	3-[4-(4-Фтор-2-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	455,2	4,61
268	К	3-[4-(4-Пиридин-2-илметил-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	436,2	3,59
269	К	2-Амино-1-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-циклогексанол	465,1	5,45

270	К	2-Амино-1-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-циклогексанол	481,2	5,10
271	К	1-Метиламино-4-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-бут-3-ин-2-ол	425,2	5,08
272	К	4-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1-метиламино-бут-3-ин-2-ол	441,2	4,76
273	А'	(3-Метил-4-фенокси-фенил)-[6-(3-пиперазин-1-ил-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин	450,0	5,25
274	А	(3-Метил-4-фенокси-фенил)-[6-(3-пирролидин-1-ил-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин	435,0	5,95
275	А'	(3-Метокси-4-фенокси-фенил)-[6-(3-пиперазин-1-ил-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин	466,3	4,95
276	И	3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-1-аза-бицикло[2.2.2]октан-3-ол	477,2	5,31
277	К	3-[4-[4-(2,6-Дифтор-фенокси)-3-метил-фениламино]-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	487,0	5,22
278	А'	{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)-проп-1-инил]-хиназолин-4-ил}-амин	464,0	5,60
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}-пирролидин-3-ол	451,3	5,38
286	Л	(3-Метил-4-фенокси-фенил)-[6-(1-метил-пиперидин-3-илэтинил)-хиназолин-4-ил]-амин	449,5	5,86

287	A	(1-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пирролидин-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-4-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)-этанол	439,1	5,45
291	A'	3-Метил-2-{3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-иниламино}-бутан-1-ол	467,4	5,72
292	A	(3-Метил-4-фенокси-фенил)-[6-(2-пиперидин-3-ил-этил)-хиназолин-4-ил]-амин	439,3	5,33
293	A	4-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-тетрагидро-пиран-4-ол	452,1	6,76
294	A	4-[4-(3-Хлор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-тетрагидро-пиран-4-ол	471,9	6,94
295	Л	4-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-тетрагидро-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	4,94
298	A	Метиловый эфир 1-{3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пирролидин-2-карбоновой кислоты	493,3	7,90
299	Л	(3-Метил-4-фенокси-фенил)-[6-(1-пропил-пиперидин-3-илэтинил)-хиназолин-4-ил]-амин	477,1	6,24
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	Л'	{6-[1-(2-Амино-этил)-пиперидин-3-илэтинил]-хиназолин-4-ил}-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин	478,1	5,84
302	A	Метиловый эфир 1-{3-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пирролидин-2-карбоновой кислоты	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	А	(1-{3-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперидин-4-ил)-метанол	495,3	4,99
305	А	{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	А	{6-[3-(3-Диметиламино-пирролидин-1-ил)-проп-1-инил]-хиназолин-4-ил}-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин	478,3	5,85
307	А	2-(1-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперидин-4-ил)-этанол	493,1	5,50
308	Л'	{6-[1-(2-Амино-пропил)-пиперидин-3-илэтинил]-хиназолин-4-ил}-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин	492,4	6,28
309	Л	2-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-1-ил}-этанол	479,3	5,66
310	К	3-[4-(4-Бром-2-фтор-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	442,9; 440,9	4,26
311	К	3-[4-(4-Бром-2,6-дифтор-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	460,9; 459,1	4,24

312	Л	{6-[1-(2-Метокси-этил)-пиперидин-3-илэтинил]-хиназолин-4-ил}-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин	493,1	6,05
314	К	6-Гидроксиметил-3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-3-ол	424,2	8,64
315	А'	{6-[3-(2,5-Диаза-бицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-проп-1-инил]-хиназолин-4-ил}-(3-метокси-4-фенокси-фенил)-амин	478,2	4,92
316	А	{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	К	Амид 5-гидрокси-5-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-2-карбоновой кислоты	494,0	5,11
318	А	2-(4-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперазин-1-ил)-этанол	494,4	5,17
319	А	2-(4-{3-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперазин-1-ил)-этанол	510,1	4,89

320	К	3-Гидроксиметил-4-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-4-ол	481,0	4,94
321	К	3-Гидроксиметил-4-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-4-ол	497,0	4,63
322	А	1-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперидин-4-он	463,1	7,17
323	К	(3-Метил-4-фенокси-фенил)-[6-(3-тиоморфолин-4-ил-проп-1-инил)-хиназолин-4-ил]-амин	467,3	8,06
324	К	5-Гидроксиметил-3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пирролидин-3-ол	466,9	5,04
325	К	5-Гидроксиметил-3-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пирролидин-3-ол	482,9	4,72
326	А	Оксим 1-{3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперидин-4-она	478,3	6,43
327	К	2-Гидроксиметил-3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-тетрагидро-пиран-3-ол	482,0	6,13

328	А	Этиловый эфир 4-{3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперазин-1-карбоновой кислоты	522,1	7,78
329	А	Этиловый эфир 4-{3-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперазин-1-карбоновой кислоты	538,3	7,16
330	К	Амид 4-гидрокси-4-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пирролидин-2-карбоновой кислоты	496,1	4,70
331	К	Амид 4-[4-(3-хлор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоновой кислоты	500,2	5,21
332	К	Амид 4-гидрокси-4-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пирролидин-2-карбоновой кислоты	480,3	5,03
333	А	N-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-метансульфонамид	459,0	6,85
334	А	1-(4-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперазин-1-ил)-этанон	492,3	6,39

335	И	Амид 4-гидрокси-4-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-тетрагидро-пиран-2-карбоновой кислоты	495,3	5,90
336	К	Амид 4-гидрокси-4-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-тетрагидро-пиран-2-карбоновой кислоты	511,1	5,49
337	К	Амид 4-[4-(3-хлор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-4-гидрокси-тетрагидро-пиран-2-карбоновой кислоты	515,2	6,09
338	А	N-{3-[4-(3-Метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-метансульфонамид	475,1	6,40
339	А	{6-[3-(4-Метансульфонил-пиперазин-1-ил)-проп-1-инил]-хиназолин-4-ил}-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин	528,1	7,08
340	А	Метиламид 4-{3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперазин-1-карбоновой кислоты	507,3	6,12
341	А	Метиламид 4-{3-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперазин-1-карбоновой кислоты	523,2	5,64

342	А	{6-[3-(4-Метансульфонил-пиперазин-1-ил)-проп-1-инил]-хиназолин-4-ил}-(3-метокси-4-фенокси-фенил)-амин	544,1	6,54
343	К	2-Гидроксиметил-4-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-тетрагидро-пиран-4-ол	482,3	5,85
344	К	2-Гидроксиметил-4-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-тетрагидро-пиран-4-ол	498,3	5,43
345	К	4-[4-(3-Хлор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-2-гидроксиметил-тетрагидро-пиран-4-ол	502,2	6,04
346	А	{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	А	{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	И	N-{3-[4-(4-Фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид	409,0	6,03
349	И	N-{3-[4-(3-Хлор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид	442,9	6,55

350	А	{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	А	Этиловый эфир 4-{3-[4-(3-метил- 4-фенокси-фениламино)- хиназолин-6-ил]-проп-2- иниламино}-пиперидин-1- карбоновой кислоты	536,6	6,04
352	А	Этиловый эфир 4-{3-[4-(3- метокси-4-фенокси- фениламино)-хиназолин-6-ил]- проп-2-иниламино}-пиперидин-1- карбоновой кислоты	552,3	5,97
353	К	N-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси- фениламино)-хиназолин-6-ил]- проп-2-инил}-изобутирамид	451,3	7,09
354	К	[4-(2-Фтор-фенокси)-3-метил- фенил]-(6-пиперидин-3- илэтинил-хиназолин-4-ил)-амин	453,4	5,55
355	К	[4-(3-Фтор-фенокси)-3-метил- фенил]-(6-пиперидин-3- илэтинил-хиназолин-4-ил)-амин	453,4	5,75
356	И	N-Метил-N-{3-[4-(4-фенокси- фениламино)-хиназолин-6-ил]- проп-2-инил}-ацетамид	423,3	6,53
357	И	N-Метил-N-{3-[4-(3-метил-4- фенокси-фениламино)- хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}- ацетамид	437,3	6,86
358	И	N-{3-[4-(3-Хлор-4-фенокси- фениламино)-хиназолин-6-ил]- проп-2-инил}-N-метил-ацетамид	457,3	7,05

359	И	2,2-Диметил-N-{3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пропионамид	465,0	7,57
360	К	(3-Метил-4-фенокси-фенил)-(6-пирролидин-3-илэтинил-хиназолин-4-ил)-амин	421,3	5,43
361	К	[4-(2-Фтор-фенокси)-3-метил-фенил)-(6-пирролидин-3-илэтинил-хиназолин-4-ил)-амин	439,0	5,39
362	К	(3-Хлор-4-фенокси-фенил)-(6-пирролидин-3-илэтинил-хиназолин-4-ил)-амин	441,0	5,61
363	К	(3-Метокси-4-фенокси-фенил)-(6-пирролидин-3-илэтинил-хиназолин-4-ил)-амин	437,1	5,06
364	И	2-Хлор-N-{3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид	457,0	7,00
365	И	{3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-амид циклопропанкарбоновой кислоты	449,1	6,97
366	И	N-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пропионамид	437,1	6,74
367	И	2-Метокси-N-{3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид	453,2	6,69

368	H	N-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-2-морфолин-4-ил-ацетамид	508,0	6,49
369	A'	Метиловый эфир 1-{3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперазин-2-карбоновой кислоты	508,0	5,66
370	A	Амид 4-{3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-пиперазин-1-карбоновой кислоты	493,5	5,87
371	K	(-)-(3-Метил-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-3(S)-илэтинил-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}-пирролидин-3-ол	480,3	4,95
373	K	Метиламид 4-гидрокси-4-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пирролидин-2-карбоновой кислоты	494,0	5,18
374	O	(3-Метил-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-3-илэтинил-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-амин	436,3	5,40
375	O	(3-Метил-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-4-илэтинил-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-амин	436,3	5,32

376	К	(3-Метокси-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-4-илэтинил-хиназолин-4-ил)-амин	451,3	5,17
377	К	(3-Хлор-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-4-илэтинил-хиназолин-4-ил)-амин	455,0	5,73
378	К	(3-Метил-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-4-илэтинил-хиназолин-4-ил)-амин	435,1	5,56
379	А	Метиламид 3(S)-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-1-карбоновой кислоты	492,3	7,15
380	И	Метиламид 3(S)-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пиперидин-1-карбоновой кислоты	509,4	6,65
381	И	N-{1,1-Диметил-3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-2,2,2-трифтор-ацетамид	505,0	8,15
382	К	(+)-(3-Метил-4-фенокси-фенил)-(6-пиперидин-3(R)-илэтинил-хиназолин-4-ил)-амин	435,3	5,61
383	И	N-{1,1-Диметил-3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид	451,2	7,00

384	И	N-{3-[4-(3-хлор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-1,1-диметил-проп-2-инил}-ацетамид	471,1	7,22
385	К	[4-(2-Хлор-фенокси)-3-метил-фенил]-(6-пиперидин-3-илэтинил-хиназолин-4-ил)-амин	469,0	5,97
386	К	[4-(2-Метокси-фенокси)-3-метил-фенил]-(6-пиперидин-3-илэтинил-хиназолин-4-ил)-амин	465,1	5,31
387	К	[3-Метил-4-(2-трифторметил-фенокси)-фенил]-(6-пиперидин-3-илэтинил-хиназолин-4-ил)-амин	503,0	6,17
388	К	[4-(2-Этил-фенокси)-3-метил-фенил]-(6-пиперидин-3-илэтинил-хиназолин-4-ил)-амин	463,0	6,38
389	К	(6-Азетидин-3-илэтинил-хиназолин-4-ил)-(3-метил-4-фенокси-фенил)-амин	407,3	5,31
390	И	N-{1-Метил-3-[4-(3-хлор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид	456,9	6,84
391	И	N-{1-Метил-3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид	437,1	6,65
392	И	N-{3-[4-(3-Метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-ил]-проп-2-инил}-ацетамид	422,8	6,36

С использованием способа И и соответствующих исходных материалов (полученных в соответствии с методологией, известной из данной области техники) могут быть получены следующие соединения (и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты), которые составляют часть настоящего изобретения:

- 1-{3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-азетидин-1-ил} этанон,
- 1-{3-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-азетидин-1-ил} этанон,
- 1-{3-[4-(3-хлор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-азетидин-1-ил} этанон,
- [6-(1-метансульфонил-азетидин-3-илэтинил)-хиназолин-4-ил]-(3-метил-4-фенокси-фенил)амин,
- [6-(1-метансульфонил-азетидин-3-илэтинил)-хиназолин-4-ил]-(3-метокси-4-фенокси-фенил)амин,
- [6-(1-метансульфонил-азетидин-3-илэтинил)-хиназолин-4-ил]-(3-хлор-4-фенокси-фенил)амин,
- [6-(1-метансульфонил-пирролидин-3-илэтинил)-хиназолин-4-ил]-(3-метил-4-фенокси-фенил)амин,
- [6-(1-метансульфонил-пирролидин-3-илэтинил)-хиназолин-4-ил]-(3-метокси-4-фенокси-фенил)амин,
- [6-(1-метансульфонил-пирролидин-3-илэтинил)-хиназолин-4-ил]-(3-хлор-4-фенокси-фенил)амин,
- 1-{3-[4-(3-метил-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пирролидин-1-ил} этанон,
- 1-{3-[4-(3-метокси-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пирролидин-1-ил} этанон,
- 1-{3-[4-(3-хлор-4-фенокси-фениламино)-хиназолин-6-илэтинил]-пирролидин-1-ил} этанон,

[illegible]

фенил)амин,

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

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

N-{1,1-диметил-3-[4-(3-хлор-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил}ацетамид,

N-{1,1-диметил-3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил}метансульфо-

фонамид,

N-{1,1-диметил-3-[4-(3-метокси-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил}метансульфо-

намид,

N-{1,1-диметил-3-[4-(3-хлор-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил}метансульфо-

намид,

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

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

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

N-{1-метил-3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил}метансульфонамид,

N-{1-метил-3-[4-(3-метокси-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил}метансульфона-

мид,

N-{1-метил-3-[4-(3-хлор-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил}метансульфонамид,

1-{3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил}пиперидин-2-он,

1-{3-[4-(3-метокси-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил}пиперидин-2-он,

1-{3-[4-(3-хлор-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил}пиперидин-2-он,

1-{3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил}пирролидин-2-он,

1-{3-[4-(3-метокси-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил}пирролидин-2-он,

1-{3-[4-(3-хлор-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил}пирролидин-2-он.

С использованием способа К и соответствующих исходных материалов, (полученных в соответствии с методологией, известной из области техники), могут быть получены следующие соединения (и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты), которые являются частью настоящего изобретения:

(7-метокси-6-пиперидин-3-илэтинилхиназолин-4-ил)-(3-метил-4-феноксифенил)амин,

(3-хлор-4-феноксифенил)-(7-метокси-6-пиперидин-3-илэтинилхиназолин-4-ил)амин,

(3-метокси-4-феноксифенил)-(7-метокси-6-пиперидин-3-илэтинилхиназолин-4-ил)амин,

[7-(2-метоксиэтокси)-6-пиперидин-3-илэтинилхиназолин-4-ил]-(3-метил-4-феноксифенил)амин,

(3-хлор-4-феноксифенил)-[7-(2-метоксиэтокси)-6-пиперидин-3-илэтинилхиназолин-4-ил]амин,

[7-(2-метоксиэтокси)-6-пиперидин-3-илэтинилхиназолин-4-ил]-(3-метокси-4-феноксифенил)амин,

3-[7-(2-метоксиэтокси)-4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ол,

3-[7-(2-метоксиэтокси)-4-(3-хлор-4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ол,

3-[7-(2-метоксиэтокси)-4-(3-метокси-4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ол,

3-[7-метокси-4-(3-хлор-4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ол,

3-[7-метокси-4-(3-хлор-4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ол,

3-[7-метокси-4-(3-метокси-4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ол,

(6-азетидин-3-илэтинилхиназолин-4-ил)-(3-метокси-4-феноксифенил)амин,

(3-метил-4-феноксифенил)-(6-морфолин-2-илэтинилхиназолин-4-ил)амин,

(3-метокси-4-феноксифенил)-(6-морфолин-2-илэтинилхиназолин-4-ил)амин,

(3-хлор-4-феноксифенил)-(6-морфолин-2-илэтинилхиназолин-4-ил)амин,

(3-метил-4-феноксифенил)-[6-(1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-илэтинил)хиназолин-4-ил]амин,

(3-метокси-4-феноксифенил)-[6-(1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-илэтинил)хиназолин-4-ил]амин,

(3-хлор-4-феноксифенил)-[6-(1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-илэтинил)хиназолин-4-ил]амин,

(3-метил-4-феноксифенил)-[6-(1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-илэтинил)хиназолин-4-ил]амин,

(3-метокси-4-феноксифенил)-[6-(1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-илэтинил)хиназолин-4-ил]амин,

(3-хлор-4-феноксифенил)-[6-(1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-илэтинил)хиназолин-4-ил]амин,

(3-метил-4-феноксифенил)-[6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-илэтинил)хиназолин-4-ил]амин,

(3-метокси-4-феноксифенил)-[6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-илэтинил)хиназолин-4-ил]амин,

(3-хлор-4-феноксифенил)-[6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-илэтинил)хиназолин-4-ил]амин,

[6-(3-амино-3-метил-бут-1-инил)хиназолин-4-ил]-(3-метил-4-феноксифенил)амин,

[6-(3-амино-3-метил-бут-1-инил)хиназолин-4-ил]-(3-метокси-4-феноксифенил)амин,

[6-(3-амино-3-метил-бут-1-инил)хиназолин-4-ил]-(3-хлор-4-феноксифенил)амин,

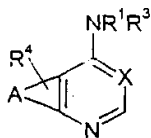
[6-(3-амино-бут-1-инил)хиназолин-4-ил]-(3-метил-4-феноксифенил)амин,

[6-(3-амино-бут-1-инил)хиназолин-4-ил]-(3-метил-4-феноксифенил)амин,

[6-(3-амино-бут-1-инил)хиназолин-4-ил]-(3-метил-4-феноксифенил)амин.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы 1



1

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват,

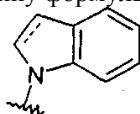
где X представляет собой N;

A представляет собой конденсированное 6-членное углеродное кольцо, содержащее в сумме 3 двойные связи, включая связь в пиримидиновом кольце, с которым оно конденсировано, и где указанная группировка A возможно замещена группами R⁵ в количестве от 1 до 3;

каждый R¹ и R² независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил;

R³ представляет собой -(CR¹R²)_m-R⁸, где m равно 0 или 1;

или R¹ и R³, взятые вместе, образуют группу формулы



причем указанная группа возможно замещена группами R⁵ в количестве от 1 до 3;

R⁴ представляет собой -(CR¹R²)_m-C≡C-(CR¹R²)_n-R⁹, -(CR¹R²)_m-C=C-(CR¹R²)_t-R⁹, -C=NOR¹² или -X¹-R¹², где m равно целому числу от 0 до 3, t равно целому числу от 0 до 5 и X¹ представляет собой двухвалентную группу, производную от азетидина, оксетана или C₃-C₄карбоциклической группы;

либо R⁴ представляет собой -(CR¹R²)_m-C≡C-(CR¹R²)_k-R¹³ или -(CR¹R²)_m-C=C-(CR¹R²)_k-R¹³, где k равно целому числу от 1 до 3, а m равно целому числу от 0 до 3;

либо R⁴ представляет собой -(CR¹R²)_t-R⁹, где t равно целому числу от 0 до 5, а местом соединения с R⁹ является атом углерода группы R⁹;

каждый R⁵ независимо выбран из галогено, гидроксид, -NR¹R², C₁-C₆алкила, трифторметила, C₁-C₆алкокси, трифторметокси, -C(O)R⁶, -CO₂R⁶, -NR⁶C(O)R¹, -C(O)NR⁶R⁷, -SO₂NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)NR⁷R¹ и -NR⁶C(O)OR⁷;

каждый R⁶ и R⁷ независимо выбран из H, C₁-C₆алкила, -(CR¹R²)_t(C₆-C₁₀арил) и -(CR¹R²)_t(4-10-членный гетероцикл), где t равно целому числу от 0 до 5, при этом 1 или 2 кольцевых атома углерода гетероциклической группы возможно замещены оксо(=O) группировкой, а алкильные, арильные и гетероциклические группировки вышеупомянутых групп R⁶ и R⁷ возможно замещены заместителями в количестве от 1 до 3, независимо выбранными из галогено, циано, нитро, -NR¹R², трифторметила, трифторметокси, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, гидроксид и C₁-C₆алкокси;

R⁸ независимо выбран из -(CR¹R²)_t(C₆-C₁₀арил) и -(CR¹R²)_t(4-10-членный гетероцикл), где t равно целому числу от 0 до 5, при этом 1 или 2 кольцевых атома углерода гетероциклической группы возможно замещены оксо(=O) группировкой, а каждая из вышеупомянутых групп R⁸ возможно замещена группами R¹⁰ в количестве от 1 до 5;

R⁹ представляет собой неароматическое моноциклическое кольцо, конденсированное или мостиковое бициклическое кольцо или спироциклическое кольцо, причем указанное кольцо содержит от 3 до 12 атомов углерода, в числе которых от 0 до 3 атомов углерода возможно заменены гетерогруппировкой, независимо выбранной из N, O, S(O)_j, где j равно целому числу от 0 до 2, и -NR¹²-, при условии что два атома O, две группировки S(O)_j, атом O и группировка S(O)_j, атом N и атом S или атом N и атом O не связаны непосредственно друг с другом в пределах указанного кольца, и при этом атомы углерода указанного кольца возможно замещены группами R¹¹ в количестве от 1 до 2;

каждый R¹⁰ независимо выбран из галогено, циано, нитро, трифторметокси, трифторметила, азида, гидроксид, C₁-C₆алкокси, C₁-C₁₀алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, -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-C₆алкил), где j равно целому числу от 0 до 2, -(CR¹R²)_t(C₆-C₁₀арил), -(CR¹R²)_t(4-10-членный гетероцикл), -(CR¹R²)_qC(O)(CR¹R²)_t(C₆-C₁₀арил), -(CR¹R²)_qC(O)(CR¹R²)_t(4-10-членный гетероцикл), -(CR¹R²)_tO(CR¹R²)_q(C₆-C₁₀арил), -(CR¹R²)_tO(CR¹R²)_q(4-10-членный гетероцикл), -(CR¹R²)_qS(O)_j(CR¹R²)_t(C₆-C₁₀арил) и -(CR¹R²)_qS(O)_j(CR¹R²)_t(4-10-членный гетероцикл), где j равно 0, 1 или 2, q и t, каждый независимо, равен целому числу от 0 до 5, при этом 1 или 2 кольцевых атома углерода гетероциклических группировок вышеупомянутых групп R¹⁰ возможно замещены оксо(=O) группировкой, а алкильные, алкенильные, алкинильные, арильные и гетероциклические группировки вышеупомянутых групп R¹⁰ возможно замещены заместителями в количестве от 1 до 3, независимо выбранными из галогено, циано, нитро, трифторметила, трифторметокси, азида, -OR⁶, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -NR⁶C(O)R⁷, -C(O)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶OR⁷, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, -(CR¹R²)_t(C₆-C₁₀арил) и -(CR¹R²)_t(4-10-

членный гетероцикл), где t равно целому числу от 0 до 5;

каждый R^{11} независимо выбран из $-R^{12}$, $-OR^{12}$, $-NR^6R^{12}$, $-NR^6C(O)R^7$, $-NR^6C(O)NR^7R^1$, $-NR^6C(O)OR^7$ и $-NR^6SO_2NR^7R^1$, либо R^{11} заменяет два атома водорода на углероде с образованием оксо ($C=O$) группы;

R^{12} представляет собой 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} представляет собой $-NR^1R^{12}$ или $-OR^{12}$;

и где любой из вышеупомянутых заместителей, содержащих CH_3 (метильную), CH_2 (метиленовую) или CH (метиновую) группу, которая не связана с галогеном, группой SO или SO_2 или с атомом N , O или S , возможно несет на указанной группе заместитель, выбранный из гидроксильной, галогеной, C_1 - C_4 алкильной, C_1 - C_4 алкоксильной и $-NR^1R^2$.

2. Соединение по п.1, где R^4 представляет собой $-(CR^1R^2)_m-C\equiv C-(CR^1R^2)_tR^9$, где m равно целому числу от 0 до 3, а t равно целому числу от 0 до 5.

3. Соединение по п.1, где R^4 представляет собой $-(CR^1R^2)_m-C=C-(CR^1R^2)_tR^9$ и m равно целому числу от 0 до 3, а t равно целому числу от 0 до 5.

4. Соединение по п.1, где R^4 представляет собой $-(CR^1R^2)_m-C\equiv C-(CR^1R^2)_kR^{13}$ или $-(CR^1R^2)_m-C=C-(CR^1R^2)_kR^{13}$, где m равно целому числу от 0 до 3, а k равно целому числу от 1 до 3.

5. Соединение по п.1, где R^4 представляет собой $-C=NOR^{12}$ или $-X^1-R^{12}$, где X^1 представляет собой двухвалентную группу, производную от азетидина, оксетана или C_3 - C_4 карбоциклической группы; либо R^4 представляет собой $-(CR^1R^2)_tR^9$, где местом соединения с R^9 является атом углерода R^9 .

6. Соединение по п.2, где R^8 выбран из $-(CR^1R^2)_t$ (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), где t равно целому числу от 0 до 5, и каждая из вышеупомянутых групп R^8 возможно замещена группами R^{10} в количестве от 1 до 5.

7. Соединение по п.3, где R^8 выбран из $-(CR^1R^2)_t$ (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), где t равно целому числу от 0 до 5, и каждая из вышеупомянутых групп R^8 возможно замещена группами R^{10} в количестве от 1 до 5.

8. Соединение по п.4, где R^8 выбран из $-(CR^1R^2)_t$ (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), где t равно целому числу от 0 до 5, и каждая из вышеупомянутых групп R^8 возможно замещена группами R^{10} в количестве от 1 до 5.

9. Соединение по п.3, где R^8 выбран из $-(CR^1R^2)_t$ (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), где t равно целому числу от 0 до 5, и каждая из вышеупомянутых групп R^8 возможно замещена группами R^{10} в количестве от 1 до 5.

10. Соединение по п.6, где переменная m в группе R^4 равна 0, t в группе R^8 равно целому числу между 0 и 2 и R^9 представляет собой 4-10-членную гетероциклическую группу, имеющую от 1 до 3 гетероатомов, как указано в п.1, и где указанный R^9 возможно замещен группами R^{11} в количестве от 1 до 2.

11. Соединение по п.8, где R^4 представляет собой $-(CR^1R^2)_m-C\equiv C-(CR^1R^2)_kR^{13}$, где m равно 0, а k равно целому числу от 1 до 2.

12. Соединение по п.9, где R^4 представляет собой $-(CR^1R^2)_tR^9$, где местом соединения с R^9 является атом углерода R^9 ; t равно целому числу от 0 до 2, и R^9 представляет собой 4-10-членную гетероциклическую группу, имеющую от 1 до 3 гетероатомов, как указано в п.1, и где указанный R^9 возможно замещен группами R^{11} в количестве от 1 до 2.

13. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из

3-[4-(1-бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)хиназолин-6-ил]аллилового эфира уксусной кислоты;

(1-бензолсульфонил-1Н-индол-5-ил)-{6-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)проп-1-инил]хиназолин-4-ил} амина;

(1-бензолсульфонил-1Н-индол-5-ил)-[6-(3-пирролидин-1-ил-проп-1-инил)хиназолин-4-ил]амина;

4-[4-(1-бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-4-ола;

(1-бензолсульфонил-1Н-индол-5-ил)-(6-пиперидин-4-илэтинил)хиназолин-4-ил амина;

[6-(4-аминотетрагидропиран-4-илэтинил)хиназолин-4-ил]-(1-бензолсульфонил-1Н-индол-5-ил)амина;

1-метил-4-{4-[3-метил-4-(пиридин-2-илметокси)фениламино]хиназолин-6-илэтинил} пиперидин-4-ола;

1-[4-(1-бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)хиназолин-6-ил]-4-метилпент-1-ин-3-ола;

4-{4-[4-(1-фенилэтокси)фениламино]хиназолин-6-илэтинил} тетрагидропиран-4-ола;

1-[4-(1-бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)хиназолин-6-ил]-4,4-диметилпент-1-ин-3-ола;

4,4-диметил-1-{4-[4-(1-фенилэтокси)фениламино]хиназолин-6-ил} пент-1-ин-3-ола;

3-{4-[1-(пропан-2-сульфонил)-1Н-индол-5-иламино]хиназолин-6-илэтинил} пиперидин-3-ола;

1-метил-3-[4-(4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ола;

3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ола;
 3-[4-(3-хлор-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]-1-пирролидин-2-ил-проп-2-ин-1-ола;
 5-[4-(1-бензил-1Н-индазол-5-иламино)хиназолин-6-илэтинил]-4,4-диметилотксазолидин-2-она;
 4-амино-1-[4-(3-хлор-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]пент-1-ин-3-ола;
 4-амино-1-[4-(3-хлор-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]-4-метилпент-1-ин-3-ола;
 3-{2-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]этил} пиперидин-3-ола
 и фармацевтически приемлемых солей и сольватов вышеуказанных соединений.

14. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из
 (+)-(3-метил-4-феноксифенил)-(6-пиперидин-3(R)-илэтинилхиназолин-4-ил)амин;
 (-)-(3-метил-4-феноксифенил)-(6-пиперидин-3(S)-илэтинилхиназолин-4-ил)амин;
 метиламида 3-(S)-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-1-карбо-
 вой кислоты;
 метиламида 3-(S)-[4-(3-метокси-4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-1-карбо-
 новой кислоты;
 (3-метил-4-феноксифенил)-(6-пирролидин-3-илэтинилхиназолин-4-ил)амин;
 3-[4-(5-метил-6-феноксипиридин-3-иламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ола;
 (-)-3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ола;
 (+)-3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ола;
 4-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]тетрагидропирин-4-ола;
 {6-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-3-илэтинил]хиназолин-4-ил}-(3-метил-4-феноксифенил)амин;
 [4-(2-фторфенокси)-3-метилфенил]-(6-пиперидин-3-илэтинилхиназолин-4-ил)амин;
 [4-(3-фторфенокси)-3-метилфенил]-(6-пиперидин-3-илэтинилхиназолин-4-ил)амин;
 (6-азетидин-3-илэтинилхиназолин-4-ил)-(3-метил-4-феноксифенил)амин;
 3-{4-[4-(2-фторфенокси)-3-метилфениламино]хиназолин-6-илэтинил} пиперидин-3-ола;
 3-{4-[4-(3-фторфенокси)-3-метилфениламино]хиназолин-6-илэтинил} пиперидин-3-ола;
 4-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-4-ола;
 (3-хлор-4-феноксифенил)-(6-пиперидин-3-илэтинилхиназолин-4-ил)амин;
 3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ола;
 (3-хлор-4-феноксифенил)-(6-пиперидин-4-илэтинил-хиназолин-4-ил)амин;
 3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]пирролидин-3-ола;
 3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-7-илэтинил]пиперидин-3-ола
 и фармацевтически приемлемых солей и сольватов вышеуказанных соединений.

15. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из
 N-{3-[4-(3-хлор-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил}ацетамида;
 N-{3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил}ацетамида;
 (3-{3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-
 ил)метанола;
 метиламида 4-{3-[4-(3-метокси-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил} пиперазин-1-
 карбоновой кислоты;
 {6-[3-(1,1-диоксо-1-тиоморфолин-4-ил)проп-1-инил]хиназолин-4-ил}-(3-метил-4-
 феноксифенил)амин;
 1-{3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил} пиперидин-4-ола;
 N-{1-метил-3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил}ацетамида;
 N-{3-[4-(3-хлор-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]-1-метилпроп-2-инил}ацетамида;
 N-{1,1-диметил-3-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]проп-2-инил}ацетамида;
 4-[4-(1-бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)хиназолин-6-илэтинил]-1-метилпиперидин-4-ола;
 3-[4-(1-бензолсульфонил-1Н-индол-5-иламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ола;
 3-[4-(3-бром-4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ола;
 3-[4-(4-бензолсульфонил-3-метилфениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ола;
 3-[4-(4-циклогексилокси-3-метилфениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ола;
 2-метил-4-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]бут-3-ин-2-ола;
 2-амино-4-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]бут-3-ин-1-ола;
 3-[4-(3-метил-4-фенилсульфанилфениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ола
 и фармацевтически приемлемых солей и сольватов вышеуказанных соединений.

16. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из
 3-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ола;
 3-[4-(3-этинилфениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ола;
 (3-метил-4-феноксифенил)-[6-(1-метилпиперидин-3-илэтинил)хиназолин-4-ил]амин;
 (3-метил-4-феноксифенил)-[6-(2-пиперидин-3-илэтил)хиназолин-4-ил]амин;
 3-{2-[4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил]этил} пиперидин-3-ола;
 3-[4-(4-феноксифениламино)хиназолин-6-илэтинил]пиперидин-3-ола;
 и фармацевтически приемлемых солей и сольватов вышеуказанных соединений.

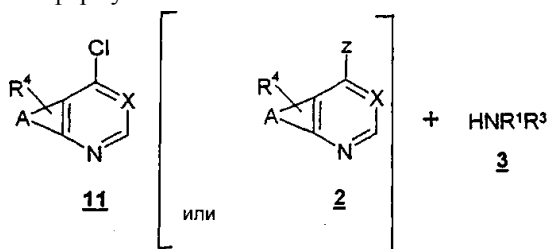
17. Способ лечения аномального роста клеток у млекопитающего, при котором указанному млекопитающему вводят соединение по п.1 в количестве, которое эффективно в лечении аномального роста клеток.

18. Способ по п.17, где аномальный рост клеток представляет собой рак.

19. Способ по п.18, где указанный рак выбран из рака легкого, рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, кожной или внутриглазной меланомы, рака матки, рака яичника, рака прямой кишки, рака анальной области, рака желудка, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака матки, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища, карциномы вульвы, болезни Ходжкина, рака пищевода, рака тонкого кишечника, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечника, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака полового члена, рака простаты, хронической или острой лейкемии, лимфоцитарных лимфом, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточника, почечноклеточного рака, карциномы почечной лоханки, новообразований центральной нервной системы (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, опухолей позвоночника, глиомы ствола мозга, аденомы гипофиза или комбинации одного или более чем одного из вышеупомянутых раков.

20. Фармацевтическая композиция для лечения аномального роста клеток у млекопитающего, содержащая соединение по п.1 в количестве, которое эффективно в лечении аномального роста клеток, и фармацевтически приемлемый носитель.

21. Способ получения соединения по п.1, при котором соединение формулы 11 или 2 подвергают взаимодействию с соединением формулы 3



где A, X, R¹, R⁴ и R³ такие, как определено выше,
Z представляет собой уходящую группу.

