

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **019255**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2014.02.28

(21) Номер заявки
200801037

(22) Дата подачи заявки
2006.10.09

(51) Int. Cl. **C07D 241/44** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ИНГИБИТОРЫ ФОСФАТИДИЛИНОЗИТ-3-КИНАЗЫ И СОДЕРЖАЩИЕ ИХ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ**

(31) **60/724,570; 60/812,690**

(32) **2005.10.07; 2006.06.08**

(33) **US**

(43) **2009.02.27**

(86) **PCT/US2006/039574**

(87) **WO 2007/044729 2007.04.19**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭКСЕЛИКСИС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Баджджалиех Уильям, Баннен Линн
Канне, Браун С. Дэвид, Керни Патрик,
Мак Моррисон Б., Мэрлоу Чарльз К.,
Насс Джон М., Тесфай Зером, Ванг
Йонг, Сью Вей (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) DATABASE REGISTRY, Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; 5 March 2001 (2001-03-05), XP002427000, Database accession no. 325765-56-8, 325765-07-9, Commercially available compounds, 325765-56-8 and 325765-07-9

DATABASE CHEMCATS, Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; 18 January 2005 (2005-01-18), XP002427001, Database accession no. 2005:1356357, 2005:1336105,

2005:1293112, Commercially available compounds, 840497-84-9, 714932-70-4 and 573932-22-6 & "Interchem Intermediates", 18 January 2005 (2005-01-18), INTERCHEM, MONTLUÇON, FRANCE

DATABASE REGISTRY, Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; 18 August 2003 (2003-08-18), XP002427002, Database accession no. 565199-13-5, 560996-02-3, 568570-58-1, 560995-76-8, Commercially available compounds, 565199-13-5, 560996-02-3, 568570-58-1 and 560995-76-8

BUDESINSKY Z. ET AL.: "SULFANILAMIDOQUINOXALINES", COLLECTION OF CZECHOSLOVAK CHEMICAL COMMUNICATIONS, INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY & BIOCHEMISTRY, PRAGUE, CZ, vol. 37, 1972, pages 887-895, XP009011416, ISSN: 0010-0765, page 890, line 1-line 3; compound V CS-B1-0156880

WO-A-2005021513

LORIGA M. ET AL.: "QUINOXALINE CHEMISTRY.PART 4". FARMACO, SOCIETA CHIMICA ITALIANA, PAVIA, IT, vol. 50, no. 5, 1995, pages 289-301, XP002100549, ISSN: 0014-827X, abstract; compounds 14-24

EP-A1-1243583

WO-A-2004007472

WO-A-2007023186

(57) Настоящее изобретение относится к имеющим небольшую молекулу ингибиторам фосфатидилинозит 3-киназы (PI3K), которая связана с рядом злокачественных опухолевых образований, таких как, в частности, рак яичников, рак шейки матки, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки и глиобластома. Соответственно, соединения по настоящему изобретению применяются для лечения, профилактики и/или замедления развития этих заболеваний.

B1**019255****019255 B1**

Область техники

Настоящее изобретение относится к области протеинкиназ и их ингибиторов. В частности, изобретение относится к ингибиторам сигнальных путей фосфатидилинозит 3-киназы (PI3K) и способам их применения.

Перекрестная ссылка на родственные заявки

На основании 35 U.S.C. 119(e) заявители просят установить приоритет заявки на данный патент по находящимся на одновременном рассмотрении предварительным заявкам № 60/724570, поданной 7 октября 2005 г., и № 60/812690, поданной 8 июня 2006 г., описания которых приведены в настоящем изобретении в качестве ссылок в полном объеме.

Уровень техники

Связь между патологическим фосфорилированием белка и причиной или следствием заболеваний была известна в течение более 20 лет. Таким образом, протеинкиназы стали весьма важной мишенью лекарственных препаратов. См. Cohen, *Nature*, 1:309-315 (2002). Различные ингибиторы протеинкиназы клинически применялись для лечения большого числа заболеваний, таких как рак и хронические воспалительные заболевания, включая диабет и инсульт. См. Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268:5001-5010 (2001).

Протеинкиназы представляют собой большое и многообразное семейство ферментов, которые катализируют фосфорилирование белка и играют определяющую роль в клеточной передаче сигнала. Протеинкиназы могут оказывать положительное или отрицательное регулирующее действие, в зависимости от мишеневого белка. Протеинкиназы входят в состав специфических сигнальных путей, которые контролируют клеточные функции, такие как, но ими не ограничиваясь, метаболизм, последовательность клеточного цикла, адгезия клеток, функция сосудов, апоптоз и ангиогенез. Нарушение функции передачи клеточного сигнала связывали с различными заболеваниями, наиболее характерные из которых включают рак и диабет. Регулирование сигнальной трансдукции цитокинами и связь сигнальных молекул с протонкогенами и генами-супрессорами опухолей были убедительно документально подтверждены. Аналогичным образом, была доказана связь между диабетом и связанными с ним состояниями и нерегулируемыми уровнями протеинкиназы. См., например, Sridhar et al. *Pharmaceutical Research*, 17 (11):1345-1353 (2000). Вирусные инфекции и связанные с ними состояния также связаны с регулированием протеинкиназы. Park et al. *Cell* 101 (7), 777-787 (2000).

Фосфатидилинозит 3-киназа (PI3K или PIK3CA) состоит из 85 кДа регуляторной субъединицы и 110 кДа каталитической субъединицы. Белок, кодируемый этим геном, представляет собой каталитическую субъединицу, которая использует АТФ для фосфорилирования PtdIns, PtdIns4P и PtdIns(4,5)P₂. PTEN, супрессор опухоли, который ингибирует клеточный рост с помощью различных механизмов, может дефосфорилировать PIP₃, основной продукт PIK3CA. PIP₃, в свою очередь, необходим для транслокации протеинкиназы В (AKT1, PKB) на клеточной мембране, где он фосфорилируется и активируется киназами на следующей стадии сигнального пути. Эффект PTEN на клеточную смерть опосредуется посредством пути PIK3CA/AKT1.

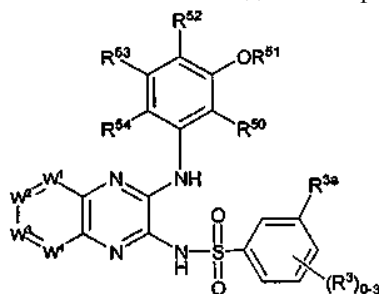
PI3Kα был вовлечен в контроль над реорганизацией цитоскелета, апоптоза, везикулярной миграции, пролиферации и дифференциации. Увеличение числа копий и экспрессия PIK3CA связана с рядом злокачественных опухолевых образований, таких как рак яичников (Campbell et al., *Cancer Res*, 2004, 64, 7678-7681; Levine et al., *Clin Cancer Res*, 2005, 11, 2875-2878; Wang et al., *Hum Mutat*, 2005, 25, 322; Lee et al., *Gynecol Oncol*, 2005, 97, 26-34), рак шейки матки, рак молочной железы (Bachman, et al. *Cancer Biol Ther*, 2004, 3, 772-775; Levine, et al., supra; Li et al., *Breast Cancer Res Treat*, 2006, 96, 91-95; Saal et al., *Cancer Res*, 2005, 65, 2554-2559; Samuels and Velculescu, *Cell Cycle*, 2004, 3, 1221-1224), рак прямой кишки (Samuels, et al. *Science*, 2004, 304, 554; Velho et al. *Eur J. Cancer*, 2005, 41, 1649-1654), рак эндометрия (Oda et al. *Cancer Res*, 2005, 65, 10669-10673), рак желудка (Byun et al., *Int J. Cancer*, 2003, 104, 318-327; Li et al., supra; Velho et al., supra; Lee et al., *Oncogene*, 2005, 24, 1477-1480), печеночно-клеточный рак (Lee et al., id.), мелкоклеточный и немелкоклеточный рак легкого (Tang et al., *Lung Cancer*, 2006, 51, 181-191; Massion et al., *Am J. Respir Crit Care Med*, 2004, 170, 1088-1094), рак щитовидной железы (Wu et al., *J. Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90, 4688-4693), острый миелобластный лейкоз (AML) (Sujobert et al., *Blood*, 1997, 106, 1063-1066), хронический миелолейкоз (CML) (Hickey и Cotter *J. Biol Chem*, 2006, 281, 2441-2450) и глиобластома (Hartmann et al. *Acta Neuropathol (Berl)*, 2005, 109, 639-642; Samuels et al., supra).

В свете важной роли PI3Kα в биологических процессах и болезненных состояниях крайней необходимы ингибиторы и/или модуляторы этой протеинкиназы.

Сущность изобретения

Нижеследующее только суммирует некоторые аспекты изобретения и не является ограничивающим по своему характеру. Эти аспекты и другие аспекты и варианты осуществления описаны ниже более подробно. Таким образом, все ссылки, указанные в этом описании, включены в качестве ссылки в полном объеме. В случае несоответствия между выражениями описания и цитируемыми документами, приведенными в качестве ссылок, следует руководствоваться выражениями описания.

Изобретение касается соединений формулы Ia, которые ингибируют Р1ЗК, и их фармацевтических композиций. Первый аспект изобретения относится к соединению формулы Ia



Ia

или его таутомеру, индивидуальному стереоизомеру, рацемату, смеси энантиомеров и диастереомеров или его геометрическому изомеру и, необязательно, в виде его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где

W^1 , W^2 , W^3 и W^4 представляют собой $-C(H)=$;

R^{50} представляет собой водород;

R^{51} представляет собой метил;

R^{52} представляет собой водород;

R^{53} представляет собой водород и C_{1-6} алкокси;

R^{54} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси или галоген; или

R^{53} и R^{54} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероарил, содержащий N, S, O в качестве гетероатома;

R^3 представляет собой один галоген, метил или метокси;

R^{3a} представляет собой $-N(R^7)C(O)-C_{1-6}$ алкилен- $N(R^{7a})(R^{7b})$, где R^7 представляет собой водород, R^{7a} и R^{7b} представляют собой, независимо, водород, C_{1-6} алкил, амино- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} алкил или ди(C_{1-6} алкил)амино- C_{1-6} алкил; или $-NR^9C(O)R^{9a}$, где R^9 представляет собой водород или C_{1-6} алкил, R^{9a} представляет собой водород, C_{3-6} циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил.

Во втором аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, обладающей ингибирующей сигнальные пути фосфатидилинозит 3-киназы (Р1ЗК) активностью, содержащей соединение формулы Ia или его таутомер, индивидуальный стереоизомер, рацемат, смесь энантиомеров и диастереомеров или его геометрический изомер и, необязательно, в виде его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, и фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель.

Подробное описание изобретения

Сокращения и определения.

Следующие сокращения и термины имеют указанные значения по всему настоящему документу:

Сокращение	Значение
ушир.	уширенный
°C	градус Цельсия
CBZ	карбобензокси = бензилоксикарбонил
д	дублет
дд	двойной дублет
дт	двойной триплет
EI	ионизация электронным ударом
Et	этил
г	грамм (ы)
ГХ	газовая хроматография
ч	час (ы)
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
л	литр (ы)

М	молярный или молярность
м	мультиплет
мг	миллиграмм (ы)
МГц	мегагерц (частота)
Мин	минута (ы)
мл	миллилитр (ы)
мМ	миллимолярный
ммоль	миллимоль (и)
моль	моль (и)
МС	масс-спектрометрия
н	нормальный или нормальность
нМ	наномолярный
ЯМР	ядерная магнитно-резонансная спектроскопия
кв	квартет
кт	комнатная температура
с	синглет
втор-	вторичный
трет-	третичный
т или тр	триплет
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
мкл	микролитр (ы)
мкМ	микромоль (и) или микромолярный

Символ "-" обозначает одинарную связь, "=" обозначает двойную связь, "≡" обозначает тройную связь и "---" обозначает одинарную связь и необязательно двойную связь. Когда химические структуры изображены или описаны, если не указано иного, предполагается, что все атомы углерода замещены водородом и имеют соответствующую валентность, равную четырем.

"Введение" и его варианты (например, "введение" соединения) относительно соединения по изобретению обозначает введение соединения или пролекарства соединения в организм животного, нуждающегося в лечении. Когда соединение по изобретению или его пролекарство предусмотрено в сочетании с одним или несколькими другими более активными веществами (например, хирургическая операция, облучение, химиотерапия и т.д.), ясно, что "введение" и его варианты включают совместное и последовательное введение соединения или его пролекарства и другие вещества.

"Алкенил" или "низший алкенил" обозначает прямой или разветвленный углеводородный радикал, имеющий от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь, и включает этенил, пропенил, 1-бут-3-енил-, 1-пент-3-енил-, 1-гекс-5-енил- и т.д.

"Алкенилкарбонил" обозначает группу C(O)R, где R представляет собой алкенил, как определено в настоящем документе.

"Алкенилокси" или "низший алкенилокси" обозначает группу -OR, где R представляет собой алкенил, как определено в настоящем документе. Иллюстративные примеры включают метокси, этокси, 1-метоксипроп-1-ен-3-ил, пропокси, изопропокси, циклопропилокси, циклогексилокси и т.д.

"Алкокси" или "низший алкокси" обозначает группу -OR, где R представляет собой алкил, как определено в настоящем документе. Иллюстративные примеры включают метокси, этокси, 1-метоксипроп-1-ен-3-ил, пропокси, изопропокси, циклопропилокси, циклогексилокси и т.д.

"Алкоксиалкил" обозначает алкильную группу, как определено в настоящем документе, замещенную одной, двумя или тремя алкоксигруппами, как определено в настоящем документе.

"Алкоксикарбонил" обозначает -C(O)OR группу, где R представляет собой алкил, как определено в настоящем документе.

"Алкоксикарбонилалкил" обозначает алкильную группу, как определено в настоящем документе, замещенную одной, двумя или тремя алкоксикарбонил группами, как определено в настоящем документе.

"Алкил" или "низший алкил" обозначает прямую или разветвленную углеводородную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода. Примеры низших алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, трет-бутил, изобутил, пентил, гексил и т.д. "C₀алкил" (как в случае "C₀-C₆-алкил") представляет собой ковалентную связь. "C₆алкил" относится, например, к н-гексилу, изогексилу и т.д.

"Алкиламино" обозначает радикал -NHR, где R представляет собой алкил, как определено в на-

стоящем документе, или его N-оксидное производное, например метиламино, этиламино, н-, изо-пропиламино, н-, изо-, трет-бутиламино или метиламино-N-оксид и т.д.

"Алкиламиноалкил" обозначает алкильную группу, замещенную одним или двумя алкиламино группами, как определено в настоящем документе.

"Алкиламиноалкилокси" обозначает группу -OR, где R представляет собой алкиламиноалкил, как определено в настоящем документе.

"Алکیلкарбонил" обозначает группу C(O)R, где R представляет собой алкил, как определено в настоящем документе.

"Алکیلкарбониламино" обозначает группу -NRC(O)R', где R представляет собой водород или алкил, как определено в настоящем документе, и R' представляет собой алкил, как определено в настоящем документе.

"Алкилен" относится к прямой или разветвленной дивалентной углеводородной, не содержащей ненасыщенные связи и содержащей от двух до восьми атомов углерода. Примеры алкилена включают эт-диил (-CH₂CH₂-), проп-1,3-диил (-CH₂CH₂CH₂-), 2,2-диметилпроп-1,3-диил (-CH₂C(CH₃)₂CH₂-) и т.д.

"Алкілсульфонил" обозначает группу -S(O)₂R, где R представляет собой алкил, как определено в настоящем документе.

"Алкілтио" обозначает группу -SR, где R представляет собой алкил, как определено в настоящем документе. Примеры алкілтио включают метилтио, этилтио и т.д.

"Алкілтиоалкіл" обозначает алкильную группу, замещенную одним или двумя алкілтио группами, как определено в настоящем документе, например 2-(метилтио)этил и 2-(этилтио)этил.

"Алкинил" или "низший алкинил" обозначает прямой или разветвленный углеводородный радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную связь и включает этинил, пропирил, бутинил, пентин-2-ил и т.д.

"Амино" обозначает -NH₂.

"Аминоалкил" обозначает алкильную группу, замещенную по меньшей мере одной, в частности одной, двумя или тремя амино группами.

"Аминоалкилокси" обозначает группу -OR, где R представляет собой аминоалкил, как определено в настоящем документе.

"Арил" обозначает моновалентное 6-14-членное, моно- или бикарбоциклическое кольцо, где моноциклическое кольцо является ароматическим и по меньшей мере одно из колец в бициклическом ядре является ароматическим. Иллюстративные примеры включают фенил, нафтил, инданил и т.д.

"Арилалкил" обозначает алкильную группу, как определено в настоящем документе, замещенную одной или двумя арильными группами, как определено в настоящем документе. Примеры включают бензил, фенетил, фенилвинил, фенилаллил и т.д.

"Арилокси" обозначает группу -OR, где R представляет собой арил, как определено в настоящем документе.

"Арилалкилокси" обозначает группу -OR, где R представляет собой арилалкил, как определено в настоящем документе.

"Арилсульфонил" обозначает группу -SO₂R, где R представляет собой арил, как определено в настоящем документе.

"Карбоксиалкил" обозначает алкильную группу, как определено в настоящем документе, замещенную одной, двумя или тремя -C(O)OH группами.

"Карбоксиэфир" обозначает группу -C(O)OR, где R представляет собой низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, циклоалкил, арил или арилалкил, каждый из которых определен в настоящем документе. Иллюстративные примеры включают метоксикарбонил, этоксикарбонил, бензилоксикарбонил и т.д.

"Цианоалкил" обозначает алкильный, алкенильный или алкинильный радикал, как определено в настоящем документе, замещенный по меньшей мере одной, в частности одной, двумя или тремя циано группами.

"Циклоалкил" обозначает моноциклический или полициклический углеводородный радикал, содержащий от трех до тринадцати атомов углерода. Циклоалкил может быть насыщенным или частично ненасыщенным, но не может содержать ароматическое кольцо. Циклоалкил включает конденсированные, мостиковые и спиро кольцевые системы. Примеры таких радикалов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

"Циклоалкілалкіл" подразумевает алкильную группу, замещенную одной или двумя циклоалкильными группами, как определено в настоящем документе. Иллюстративные примеры включают циклопропилметил и 2-циклобутил-этил и т.д.

"Циклоалкілкарбонил" обозначает группу -C(O)R, где R представляет собой циклоалкил, как определено в настоящем документе.

"Диалкіламіно" обозначает радикал -NRR', где R и R' представляют собой, независимо, алкил, как определено в настоящем документе, или N-оксидное производное, или его защищенное производное, например диметиламино, диэтиламино, N,N-метилпропиламино или N,N-метилэтиламино и т.д.

"Диалкиламиноалкил" обозначает алкильную группу, замещенную одной или более диалкиламино группами, как определено в настоящем документе.

"Диалкиламиноалкилокси" обозначает группу -OR, где R представляет собой диалкиламиноалкил, как определено в настоящем документе.

"Конденсированная кольцевая система" и "конденсированное кольцо" относятся к полициклической кольцевой системе, которая содержит мостиковые или конденсированные кольца; т.е. где два кольца имеют более одного общих атомов в своих кольцевых структурах. В данном изобретении конденсированные полициклические и конденсированные кольцевые системы необязательно представляют собой полностью ароматические кольцевые системы. Обычно, но не обязательно, конденсированные полициклы имеют общие вицинальные атомы, например нафталин или 1,2,3,4-тетрагидронафталин. Spiro кольцевая система не является конденсированным полициклом по данному определению, но конденсированные полициклические кольцевые системы по изобретению могут сами по себе иметь spiro кольца, присоединенные к ней посредством одного кольцевого атома конденсированного полицикла. В некоторых примерах, что понятно специалисту в данной области, две соседние группы на ароматической системе могут быть конденсированы с образованием кольцевой структуры. Конденсированная кольцевая структура может содержать гетероатомы и может быть необязательно замещена одной или несколькими группами. Необходимо, кроме того, отметить, что насыщенные атомы углерода таких конденсированных групп (т.е. насыщенных кольцевых структур) могут содержать два заместителя.

"Галогеналкокси" обозначает группу -OR', где R' представляет собой галогеналкил, как определено в настоящем документе, например трифторметокси или 2,2,2-трифторэтокси и т.д.

"Галогеналкоксиалкил" обозначает алкильную группу, как определено в настоящем документе, замещенную одним, двумя или тремя галогеналкокси, как определено в настоящем документе.

"Галоген" или "гало" подразумевает фтор, хлор, бром и йод.

"Галогеналкенил" обозначает алкенильную группу, как определено в настоящем документе, замещенную одним или несколькими галогенами, в частности от одного до пяти атомов галогена.

"Галогеналкил" обозначает алкильную группу, как определено в настоящем документе, замещенную одним или несколькими галогенами, в частности от одного до пяти атомов галогена. Иллюстративные примеры включает 2,2-дифторэтил, трифторметил, 2-хлор-1-фторэтил и т.д.

"Гетероарил" обозначает моноциклический, конденсированный бициклический или конденсированный трициклический, моновалентный радикал, состоящий из 5-14 кольцевых атомов, содержащий один или несколько, в частности один, два, три или четыре, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из -O-, -S(O)_n- (n равно 0, 1 или 2), -N-, -N(R^x)-, и остальными кольцевыми атомами являются атомы углерода, где кольцо, содержащее моноциклический радикал, является ароматическим, и где по меньшей мере одно из конденсированных колец, содержащее бициклический или трициклический радикал, является ароматическим. Один или два кольцевых атомов углерода любого неароматического кольца, содержащие бициклический или трициклический радикал, могут быть заменены на -C(O)-, -C(S)- или -C(=NH)- группу. R^x представляет собой водород, алкил, гидроксильный, алкоксильный, ацил или алкилсульфонил. Конденсированный бициклический радикал включает мостиковую кольцевую систему. Если не указано иного, валентная связь может быть расположена на любом атоме кольца гетероарильной группы, где соблюдена валентность. В частности, когда точка нахождения валентной связи находится на азоте, R^x отсутствует. Более конкретно, термин "гетероарил" включает, но этим не ограничивается, 1,2,4-триазазол, 1,3,5-триазазол, фталимид, пиридин, пиррол, имидазол, тиенил, фуран, индолил, 2,3-дигидро-1H-индолил (включая, например, 2,3-дигидро-1H-индол-2-ил или 2,3-дигидро-1H-индол-5-ил и т.д.), изоиндолил, индолин, изоиндолин, бензимидазол, бензодиоксол-4-ил, бензофуран, циннолин, индолизин, нафтиридин-3-ил, фталазин-3-ил, фталазин-4-ил, птеридин, пуридин, хиназолин, хиноксалин, тетразол, пиразол, пиразин, пиримидин, пиридазин, оксазол, изооксазол, оксадиазол, бензоксазол, хинолин, изохинолин, тетрагидроизохинолин (включая, например, тетрагидроизохинолин-4-ил или тетрагидроизохинолин-6-ил и т.д.), пирроло[3,2-с]пиридин (включая, например, пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил или пирроло[3,2-с]пиридин-7-ил и т.д.), бензопиридин, тиазол, изотиазол, тиадиазол, бензотиазол, бензотиенил и их производные, или их N-оксидные или защищенные производные.

"Гетероарилалкил" обозначает алкильную группу, замещенную одной или двумя гетероарильными группами, как определено в настоящем документе.

"Гетероциклоалкил" обозначает насыщенную или частично ненасыщенную моновалентную моноциклическую группу, состоящую из 3-8 кольцевых атомов, или насыщенную или частично ненасыщенную моновалентную конденсированную бициклическую группу, состоящую из 5-12 кольцевых атомов, в которой один или несколько, в частности один, два, три или четыре, кольцевых гетероатомов независимо выбраны из -O-, -S(O)_n- (n равно 0, 1 или 2), -N-, -N(R^y)- (где R^y представляет собой водород, алкил, гидроксильный, алкоксильный, ацил или алкилсульфонил), остальные кольцевые атомы являются атомами углерода. Один или два кольцевых атома углерода могут быть заменены на -C(O)-, -C(S)- или -C(=NH)-группу. Конденсированный бициклический радикал включает мостиковую кольцевую систему. Если не указано иного, валентная связь может быть расположена на любом атоме кольца гетероарильной группы, если

позволяют правила валентности. В частности, когда точка нахождения валентной связи находится на атоме азота, R^y отсутствует. Более конкретно, термин "гетероциклоалкил" включает, но этим не ограничивается, азетидинил, пирролидинил, 2-оксопирролидинил, 2,5-дигидро-1Н-пирролил, пиперидинил, 4-пиперидонил, морфолинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, тетрагидропиранил, 2-оксопиперидинил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, пергидроазепинил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, оксазолинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, хинуклидинил, изотиазолидинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, декагидроизохинолил, тетрагидрофурил и тетрагидропиранил, их производные или их N-оксидные или защищенные производные.

"Гетероциклоалкилалкил" обозначает алкильную группу, как определено в настоящем документе, замещенную одной или двумя гетероциклоалкильными группами, как определено в настоящем документе.

"Гидроксиалкил" обозначает алкильный радикал, как определено в настоящем документе, замещенный по меньшей мере одной, в частности одной, двумя или тремя гидроксигруппами, при условии, что, когда присутствуют две гидроксигруппы, они не могут находиться на одном и том же атоме углерода. Иллюстративные примеры включают, но этим не ограничиваются, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 1-(гидроксиметил)-2-метилпропил, 2-гидроксибутил, 3-гидроксибутил, 4-гидроксибутил, 2,3-дигидроксипропил, 1-(гидроксиметил)-2-гидроксиэтил, 2,3-дигидроксибутил, 3,4-дигидроксибутил и 2-(гидроксиметил)-3-гидроксипропил, в частности 2-гидроксиэтил, 2,3-дигидроксипропил, или 1-(гидроксиметил)-2-гидроксиэтил и т.д.

"Гидроксиамино" обозначает группу -NH(OH).

Термин "необязательный" или "необязательно" подразумевает, что последующее событие или случай могут произойти или не произойти и что описание включает ситуации, когда указанные событие или случай происходят, и ситуации, когда указанные событие или случай не происходят. Специалисту в данной области понятно, что касаясь любой молекулы, описанной как содержащей один или несколько необязательных заместителей, только стерически возможные и/или синтетически доступные соединения могут быть включены в настоящее изобретение. "Необязательно замещенный" относится ко всем вытекающим из этого термина модификациям. Так, например, в термине "необязательно замещенный арил C₁-C₈-алкил" обе части, часть "C₁-C₈-алкил" и часть "арил", в молекуле могут быть замещенными или незамещенными. Список примеров необязательных заместителей представлен далее в определении "замещенный".

"Необязательно замещенный алкил" обозначает алкильный радикал, как определено в настоящем документе, необязательно замещенный одной или несколькими группами, в частности одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью группами, независимо выбранными из алкилкарбонила, алкенилкарбонила, циклоалкилкарбонила, алкилкарбонилокси, алкенилкарбонилокси, амина, алкиламино, диалкиламино, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, диалкиламинокарбонила, циано, цианоалкиламинокарбонила, алкокси, алкенилокси, гидрокси, гидроксильокси, карбокси, алкилкарбониламино, алкилкарбонилокси, алкил-S(O)₀₋₂-, алкенил-S(O)₀₋₂-, аминосульфонил, алкиламиносульфонил, диалкиламиносульфонил, алкилсульфонил-NR^c- (где R^c представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, гидрокси, алкокси, алкенилокси или цианоалкил), алкиламинокарбонилокси, диалкиламинокарбонилокси, алкиламиноалкилокси, диалкиламиноалкилокси, алкоксикарбонила, алкенилоксикарбонила, алкоксикарбониламино, алкиламинокарбониламино, диалкиламинокарбониламино, алкоксиалкилокси и -C(O)NR^aR^b (где R^a и R^b представляют собой, независимо, водород, алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, гидрокси, алкокси, алкенилокси или цианоалкил).

"Необязательно замещенный алкенил" обозначает алкенильный радикал, как определено в настоящем документе, необязательно замещенный одной или несколькими группами, в частности одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из алкилкарбонила, алкенилкарбонила, циклоалкилкарбонила, алкилкарбонилокси, алкенилкарбонилокси, амина, алкиламино, диалкиламино, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, диалкиламинокарбонила, циано, цианоалкиламинокарбонила, алкокси, алкенилокси, гидрокси, гидроксильокси, карбокси, алкилкарбониламино, алкилкарбонилокси, алкил-S(O)₀₋₂-, алкенил-S(O)₀₋₂-, аминосульфонил, алкиламиносульфонил, диалкиламиносульфонил, алкилсульфонил-NR^c- (где R^c представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкинил, гидрокси, алкокси или алкенилокси), алкиламинокарбонилокси, диалкиламинокарбонилокси, алкиламиноалкилокси, диалкиламиноалкилокси, алкоксикарбонила, алкенилоксикарбонила, алкоксикарбониламино, алкиламинокарбониламино, диалкиламинокарбониламино, алкоксиалкилокси и -C(O)NR^aR^b (где R^a и R^b представляют собой, независимо, водород, необязательно замещенный алкил, алкенил, необязательно замещенный алкинил, гидрокси, алкокси или алкенилокси).

"Необязательно замещенный арил" обозначает арильную группу, как определено в настоящем документе, которая необязательно замещена одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью группами, выбранными из галогена, галогеналкила, галогеналкокси, гидрокси, низшего алкила, низшего алкенила, низшего алкинила, алкокси, карбокси, карбоксиэфира, амина, алкиламино, диалкиламино, необязательно заме-

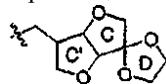
щенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила, $-C(O)NR'R''$ (где R' представляет собой водород или алкил и R'' представляет собой водород, алкил, арил, гетероарил или гетероциклоалкил), $NR'C(O)R''$ (где R' представляет собой водород или алкил и R'' представляет собой алкил, арил, гетероарил или гетероциклоалкил) и $-NHS(O)_2R'$ (где R' представляет собой алкил, арил или гетероарил).

"Необязательно замещенный гетероарил" обозначает гетероарильную группу, как определено в настоящем документе, которая необязательно замещена одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью группами, выбранными из галогена, галогеналкила, галогеналкокси, низшего алкила, низшего алкенила, низшего алкинила, алкокси, гидроксид, оксо (если позволяет валентность), карбокси, карбоксиэфир, амино, алкиламино, диалкиламино, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, гетероарила, необязательно замещенного арила, $-C(O)NR'R''$ (где R' представляет собой водород или алкил и R'' представляет собой водород, алкил, арил, гетероарил или гетероциклоалкил), $-NR'C(O)R''$ (где R' представляет собой водород или алкил и R'' представляет собой алкил, арил, гетероарил или гетероциклоалкил), $-NHS(O)_2R'$ (где R' представляет собой алкил, арил или гетероарил).

"Необязательно замещенный гетероциклоалкил" обозначает гетероциклоалкил, как определено в настоящем документе, необязательно замещенный одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью группами, выбранными из галогена, галогеналкила, галогеналкокси, гидроксид, оксо, низшего алкила, низшего алкенила, низшего алкинила, алкокси, необязательно замещенного циклоалкила, гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, алкиламиноалкила, диалкиламиноалкила, карбокси, карбоксиэфира, $-C(O)NR'R''$ (где R' представляет собой водород или алкил и R'' представляет собой водород, алкил, арил, гетероарил или гетероциклоалкил), $-NR'C(O)R''$ (где R' представляет собой водород или алкил и R'' представляет собой алкил, арил, гетероарил или гетероциклоалкил), амино, алкиламино, диалкиламино и $-NHS(O)_2R'$ (где R' представляет собой алкил, арил или гетероарил).

"Насыщенная мостиковая кольцевая система" относится к бициклической или полициклической кольцевой системе, не являющейся ароматической. Такая система может содержать в своей ядерной структуре изолированную или конъюгированную ненасыщенную связь, но не ароматические или гетероароматические кольца (но может иметь в нем ароматический заместитель). Например, гексагидрофуро[3,2-b]фуран, 2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1Н-инден, 7-аза-бицикло[2.2.1]гептан и 1,2,3,4,4а,5,8,8а-октагидро-нафталин - все включены в класс "насыщенная мостиковая кольцевая система".

Термин "спироциклический" или "спироциклическое кольцо" относится к кольцу, образованному с определенным атомом углерода другого кольца. Например, как показано далее, кольцевой атом насыщенной мостиковой кольцевой системы (кольца C и C'), но не мостиковый атом, может быть общим атомом насыщенной мостиковой кольцевой системы и присоединенного к ней спироцикла (кольцо D). Спироцикл может быть карбоциклическим или гетероалициклическим.



Термин "пациент" для целей настоящего изобретения включает человека и других животных, в частности млекопитающих, и другие организмы. Таким образом, способы лечения могут использоваться как для человека, так и для применения в ветеринарии. В конкретном варианте осуществления пациентом является млекопитающее, в более конкретном варианте осуществления пациентом является человек.

"Киназа-зависимые заболевания или состояния" относятся к патологическим состояниям, которые зависят от активности одной или нескольких протеинкиназ. Киназы либо непосредственно, либо косвенно участвуют в путях сигнальной трансдукции ряда клеточных функций, включая пролиферацию, адгезию, миграцию, дифференцировку и инвазию. Заболевания, связанные с активностями киназы, включают опухолевый рост, патологическую реваascularизацию, которая поддерживает рост солидных опухолей, и связанную с другими заболеваниями, где имеет место избыточная локальная васкуляризация, такими как глазные заболевания (диабетическая ретинопатия, возрастная дистрофия желтого пятна и т.д.) и воспаление (псориаз, ревматоидный артрит и т.д.).

Не имея желания привязываться к какой-либо теории, фосфатазы могут также играть роль в "киназа-зависимых заболеваниях или состояниях" в качестве ферментов, близкородственных киназам; т.е. киназы фосфорилируют и фосфатазы дефосфорилируют, например, белковые субстраты. Таким образом, соединения по изобретению, модулируя активность киназы, как описано в настоящем документе, могут также модулировать, либо непосредственно, либо косвенно, активность фосфатазы. Это дополнительное модулирование, если имеет место быть, может быть синергическим (или нет) в отношении активностей соединений по изобретению относительно связанной или несвязанной киназы или семейства киназ. В любом случае, как указано выше, соединения по изобретению применяют для лечения заболеваний, характеризующихся частично патологическими уровнями клеточной пролиферации (т.е. опухолевый рост), программируемая клеточная смерть (апоптоз), клеточная миграция и инвазия и ангиогенез, связанный с опухолевым ростом.

Термин "терапевтически эффективное количество" обозначает количество соединения по изобре-

нию, которое, при введении пациенту, улучшает симптомы заболевания. Количество соединения по изобретению, которое составляет "терапевтически эффективное количество" будет изменяться в зависимости от соединения, состояния заболевания и его тяжести, возраста нуждающегося в лечении пациента и т.д. Терапевтически эффективное количество может быть определено обычным способом средним специалистом в данной области на основании знаний и настоящего описания.

"Рак" относится к клеточно-пролиферативным патологическим состояниям, включая, но ими не ограничиваясь:

сердце: саркома (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома;

легкое: бронхогенная карцинома (плоскоклеточный, недифференцированный мелкоклеточный, недифференцированный крупноклеточный, аденокарцинома), альвеолярная (бронхиальная) карцинома, аденома бронхов, саркома, лимфома, хондроматозная гамартома, мезотелиома;

гастроинтестинальный: пищевод (плоскоклеточный рак, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудок (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочная железа (дуктальная аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноид, липома), тонкая кишка (аденокарцинома, лимфома, карциноид, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстая кишка (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома);

мочеполовой тракт: почки (аденокарцинома, опухоль Вильмса [аденосаркома почки], лимфома, лейкоз), мочевого пузыря и уретра (плоскоклеточная карцинома, переходно-клеточная карцинома, аденокарцинома), простата (аденокарцинома, саркома), яичко (семинома, тератома, эмбриональный рак, тератоканцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициальная клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидная опухоль, липома);

печень: гепатома (печеночно-клеточный рак), холангиокарцинома, гептобластома, ангиосаркома, гепатоцеллюлярная аденома, гемангиома;

кость: остеогенная саркома (остеосаркома), фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная лимфома (ретикулоцеллюлярная саркома), множественная миелома, злокачественная гигантоклеточная хордома, остеохондрома (костно-хрящевой экзостоз), доброкачественная хондрома, хондробластома, хондромиксофиброма, остеоид-остеома и гигантоклеточная опухоль;

нервная система: череп (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остит), мягкие мозговые оболочки (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головной мозг (строцитиома, медуллобластома, глиома, эпендимома, герминома [пинеалома], мультиморфная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли), нейрофиброма спинного мозга, менингиома, глиома, саркома);

гинекологические: матка (эндометриальная карцинома), шейка матки (карцинома шейки матки, предопухольная дисплазия шейки матки), яичники (карцинома яичника [серозная цистаденокарцинома, мукоидная цистаденокарцинома, недифференцированная карцинома], гранулезотеклаклеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли-Лейдинга, дисгерминома, злокачественная тератома), вульва (плоскоклеточная карцинома, внутриэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалище (светлоклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, ботриоидная саркома [эмбриональная рабдомиосаркома]), фаллопиевые трубы (карцинома);

гематологические: кровь (миелолейкоз [острый и хронический], острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелолиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), болезнь Ходжкина, лимфома не Ходжкина [злокачественная лимфома];

кожа: злокачественная меланома, базально-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, саркома Капоши, диспластический невус, липома, ангиома, дерматофиброма, келоид, псориаз; и

надпочечники: нейробластома.

Таким образом, используемый в настоящем документе термин "раковая клетка" включает клетку, пораженную любым из вышеопределенных состояний.

"Фармацевтически приемлемая соль" соединения обозначает соль, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает желаемой фармакологической активностью исходного соединения. Понятно, что фармацевтически приемлемые соли являются нетоксичными. Дополнительная информация о подходящих фармацевтически приемлемых солях может быть найдена в работе Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, которая включена в настоящем документе в качестве ссылки, или в работе S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19, которая также включена в настоящем документе в качестве ссылки.

Примеры фармацевтически приемлемых солей добавления кислот включают соли, образованные неорганическими кислотами, такими как хлористо-водородная кислота, бромисто-водородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.д.; а также органические кислоты, такие как уксусная кислота, трифторуксусная кислота, пропионовая кислота, капроновая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, щавелевая кислота,

малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, 3-(4-гидроксибензоил)бензойная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 4,4'-метилен-бис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третичная бутилуксусная кислота, лаурил серная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и т.д.

Примеры фармацевтически приемлемых солей добавления оснований включают соли, образованные в том случае, когда кислый протон исходного соединения заменен на ион металла, такие как соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.д. Характерными солями являются соли аммония, калия, натрия, кальция и марганца. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают, но этим не ограничиваются, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы. Примеры органических оснований включают изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, трометамин, N-метилглюкамин, полиаминовые смолы и т.д. Примерами органических оснований являются изопропиламин, диэтиламин, этаноламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин.

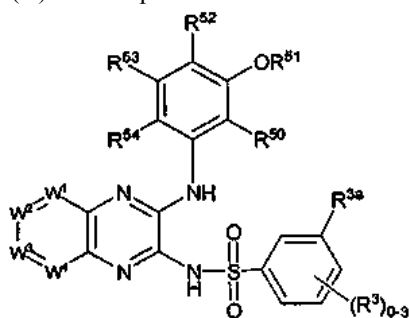
Термин "пролекарство" относится к соединениям, которые преобразуются (обычно быстро) *in vivo* с получением активного ингредиента вышеуказанной формулы, например, путем гидролиза в крови. Обычные примеры пролекарства включают, но ими не ограничиваются, формы соединения сложного эфира и амида, имеющего активную форму, дающую группу карбоновой кислоты. Примеры фармацевтически приемлемых сложных эфиров соединений по настоящему изобретению включают, но ими не ограничиваются, алкильные сложные эфиры (например, содержащие от около одного до около шести атомов углерода), алкильная группа представляет собой прямую или разветвленную цепь. Также, приемлемые сложные эфиры включают циклоалкильные сложные эфиры и арилалкильные сложные эфиры, такие как, но ими не ограничиваются, бензил. Примеры фармацевтически приемлемых амидов соединений по настоящему изобретению включают, но ими не ограничиваются, первичные амиды, вторичные и третичные алкил амиды (например, содержащие от около одного до около шести атомов углерода).

Термин "метаболит" относится к продукту распада или конечному продукту соединения или его соли, полученной в результате метаболизма или биопреобразования в организме животного или человека; например, биопреобразование до более полярной молекулы, например, путем окисления, восстановления или гидролиза, или до конъюгата (для рассмотрения биопреобразования см. Goodman and Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 8.sup.th Ed., Pergamon Press, Gilman et al. (eds), 1990). Как используется в настоящем документе, метаболит соединения по изобретению или его соли может представлять собой биологически активную форму соединения в организме. В одном из примеров пролекарство может применяться таким образом, что биологически активная форма, метаболит, высвобождается *in vivo*. В другом примере биологически активный метаболит был получен случайно, т.е., по существу, не предпринимались работы для получения пролекарства. Способ определения активности метаболита соединения по настоящему изобретению известен специалисту в данной области в свете настоящего описания.

Используемый в настоящем документе термин "лечение" заболевания, расстройства или синдрома включает (i) профилактику заболевания, расстройства или синдрома, встречающегося у человека, т.е. вызывая клинические симптомы, заболевание, расстройство или синдром не развивается у животного, которое подвержено или предрасположено к заболеванию, расстройству или синдрому, но еще не имело или не проявляло симптомы заболевания, расстройства или синдрома; (ii) подавление заболевания, расстройства или синдрома, т.е. остановление его развития; и (iii) ослабление заболевания, расстройства или синдрома, т.е. возникновение регрессии заболевания, расстройства или синдрома. Как известно в данной области, для системной в отличие от локальной доставки могут быть необходимы поправки на возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, взаимодействие с другими препаратами и тяжесть состояния, они будут определяться обычным экспериментированием средним специалистом в данной области.

Варианты осуществления по изобретению

Один вариант осуществления (А) по изобретению относится к соединению формулы Ia



Ia

или его таутомеру, индивидуальному стереоизомеру, рацемату, смеси энантиомеров и диастереомеров или его геометрическому изомеру и, необязательно, в виде его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где

W^1 , W^2 , W^3 и W^4 представляют собой $-C(H)=$;

R^{50} представляет собой водород;

R^{51} представляет собой метил;

R^{52} представляет собой водород;

R^{53} представляет собой водород и C_{1-6} алкокси;

R^{54} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси или галоген; или

R^{53} и R^{54} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероарил, содержащий N, S, O в качестве гетероатома;

R^3 представляет собой один галоген, метил или метокси;

R^{3a} представляет собой $-N(R^7)C(O)-C_{1-6}$ -алкилен- $N(R^{7a})(R^{7b})$, где R^7 представляет собой водород, R^{7a} и R^{7b} представляют собой, независимо, водород, C_{1-6} алкил, амино- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} -алкил или ди(C_{1-6} алкил)амино- C_{1-6} алкил; или $-NR^9C(O)R^{9a}$, где R^9 представляет собой водород или C_{1-6} алкил, R^{9a} представляет собой водород, C_{3-6} циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил.

В более конкретном варианте осуществления (B) соединение имеет формулу Ia, где R^{51} представляет собой метил; R^{50} , R^{52} и R^{53} представляют собой водород; R^{54} представляет собой галоген, C_{1-6} алкокси, или R^{50} , R^{52} и R^{54} представляют собой водород, R^{53} представляет собой C_{1-6} алкокси.

Вариант осуществления (C) относится к соединению формулы Ia, где R^{3a} представляет собой $-NHC(O)CH_2NH(CH_3)$, $-NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $-NHC(O)C(CH_3)_2NH_2$, $-NHC(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH(NH_2)CH_2CH_3$, $-NHC(O)CH_2N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ или $-NHC(O)CH(CH_3)NH(CH_3)$.

Другой конкретный вариант осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, обладающую ингибирующей сигнальные пути фосфатидилинозит 3-киназы (PI3K) активностью, содержащую соединение по любому из пп.1-5 или его таутомер, индивидуальный стереоизомер, рацемат, смесь энантиомеров и диастереомеров или его геометрический изомер и, необязательно, в виде его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, и фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель.

По другому аспекту изобретение относится к применению соединений по изобретению в способе исследования для скрининга возможных веществ, которые связываются, например, с PI3K. В этом способе белок связывается с подложкой и соединение по изобретению добавляют в исследуемый образец. Альтернативно, соединение по изобретению связывается с подложкой и добавляют белок. Классы возможных веществ, среди которых могут быть найдены новые связывающие вещества, включают конкретные антитела, искусственные связывающие вещества, определенные скринингом библиотеки химических соединений, пептидные аналоги и т.д. Особый интерес представляют собой скрининговые исследования возможных веществ, которые обладают низкой токсичностью для клеток человека. С этой целью может быть использован широкий ряд исследований, включая исследования белок-белок связывания *in vitro* с помощью меток, исследования сдвига электрофорезной подвижности, иммуноанализы связывания белка, функциональные анализы (анализы фосфорилирования и т.д.) и т.п.

Исследование связывания вероятного вещества, например, с PI3K может быть выполнено рядом способов. В одном из примеров вероятное вещество (соединение по изобретению) метят, например, флуоресцентной или радиоактивной группой и связывание исследуют непосредственно. Например, этот способ может быть выполнен нанесением всего или части белка PI3K на твердую подложку, добавляя меченое вещество (например, соединение по изобретению, в котором по меньшей мере один атом был заменен на детектируемый изотоп), промывая избыточное количество реагента, и определяя, равно ли количество метки тому количеству, которое присутствует на твердой подложке. Различные стадии бло-

кирования и промывания могут быть такими, как известны в данной области.

Используемый в настоящем документе термин "меченный" охватывает как прямое, так и косвенное введение метки с помощью соединения, которое обеспечивает детектируемый сигнал, например радиоизотоп, флуоресцентная метка, фермент, антитела, частицы, такие как магнитные частицы, хемилюминесцентная метка, или молекулы специфического связывания и т.д. Молекулы специфического связывания включают пары, такие как биотин и стрептавидин, дигоксин и антидигоксин и т.д. Для участников специфического связывания в соответствии с описанными выше известными способами, дополнительный участник обычно может быть мечен молекулой, которая обеспечивает детектирование. Метка может непосредственно или косвенно обеспечивать детектируемый сигнал.

В некоторых вариантах осуществления только один из компонентов является меченным. Например, белок РІЗК может быть мечен в положениях тирозина, используя ^{125}I , или с помощью флуорофора. Альтернативно, более чем один компонент может быть мечен различными метками; используя ^{125}I для белков, например, и флуорофор для возможных веществ.

Также соединения по изобретению могут применяться в качестве участников для скрининга дополнительных кандидатов лекарственных средств. Используемые в настоящем документе термины "возможный биологически активный компонент" или "кандидат лекарственного средства" или грамматические эквиваленты описывают любую молекулу, например белок, олигопептид, небольшая органическая молекула, полисахарид, полинуклеотид и т.д., которая будет исследоваться на биоактивность. Они могут быть способны непосредственно или косвенно изменять фенотип клеточной пролиферации или экспрессию последовательности клеточной пролиферации, включая как последовательности нуклеиновой кислоты, так и белковые последовательности. В других случаях, скринируют изменение клеточной пролиферации связывания белка и/или активности. В случае, когда скринируют связывание белка или активность, некоторые варианты осуществления исключают молекулы уже известные для связывания с этим конкретным белком. Образцовые варианты осуществления исследований, описанные в настоящем документе, включают возможные вещества, которые не связывают целевой белок в его эндогенном естественном состоянии, называемые в настоящем документе "экзогенными" веществами. В одном из примеров экзогенные вещества дополнительно исключают антитела к РІЗК.

Возможные вещества могут охватить многочисленные классы химических соединений, хотя обычно они представляют собой органические молекулы, имеющие молекулярный вес больше чем около 100 и меньше чем около 2500 Да. Возможные вещества содержат функциональные группы, необходимые для структурного взаимодействия с белками, в частности связывание водорода и липофильное связывание, и обычно включают, по меньшей мере, амин, карбонил, гидроксил, эфир или карбоксильную группу, например по меньшей мере две из функциональных химических групп. Возможные вещества часто содержат циклический углеродные или гетероциклоалкильные структуры и/или ароматические или гетероароматические структуры, замещенные одной или несколькими из вышеуказанных функциональных групп. Также возможные вещества обнаружены среди биомолекул, включая пептиды, сахараиды, жирные кислоты, стероиды, пурины, пиримидины, производные, ступтурные аналоги или их сочетания.

Возможные вещества получают из широкого ряда источников, включая библиотеки синтетических или природных соединений. Например, доступны многочисленные способы для случайного и направленного синтеза широкого ряда органических соединений и биомолекул, включая экспрессию рандомизированных олигонуклеотидов. Альтернативно, доступными или легко получаемыми являются библиотеки природных соединений в виде бактериальных, грибковых, растительных и животных экстрактов. Кроме того, природные или синтетически полученные библиотеки и соединения легко преобразуют обычными химическими, физическими и биохимическими способами. Для получения структурных аналогов известные фармакологические средства могут быть подвергнуты направленным или случайным химическим преобразованиям, например, таким как ацилирование, алкилирование, этерификация, амидирование.

В одном из примеров связывание вероятного вещества определяют путем использования анализов конкурентного связывания. В этом примере участник связывания представляет собой связывающую группу, известную как связывающаяся с IGF1R, такую как антитело, пептид, партнер связывания, лиганд и т.д. При определенных обстоятельствах, конкурентное связывание может быть как между вероятным веществом и группой связывания, с группой связывания, вытесняющей вероятное вещество.

В некоторых вариантах осуществления вероятное вещество является меченным. Или вероятное вещество или участник, или они оба, сначала добавляют к белку РІЗК в течение времени, достаточном для осуществления связывания, если присутствуют. Инкубации могут быть выполнены при любой температуре, которая способствует оптимальной активности, обычно между 4 и 40°C.

Периоды инкубации выбирают для оптимальной активности, но также может быть оптимизировано для облегчения быстрого скрининга высокой производительности. Обычно достаточно от 0,1 до 1 ч. Избыточное количество реагента обычно удаляют или промывают. Затем, для выявления связывания добавляют второй компонент и отслеживают присутствие или отсутствие меченного компонента.

В одном из примеров сначала добавляют участника, затем вероятное вещество. Вытеснение участника показывает, что вероятное вещество связывается с РІЗК, и таким образом способно связываться с, и

потенциально модулировать активность РІЗК. В этом варианте осуществления любой компонент может быть меченным. Таким, например, если участник является меченным, присутствие метки в растворе для промывки указывает на вытеснение агентом.

Альтернативно, если вероятное вещество является меченным, присутствие метки на подложке указывает на вытеснение.

В альтернативном варианте осуществления сначала добавляют вероятное вещество, инкубируют и промывают, затем участника. Отсутствие связывания участником может указывать на то, что вероятное вещество связано с РІЗК с высоким сродством. Таким образом, если вероятное вещество является меченным, присутствие метки на подложке, в сочетании с отсутствием участника связывания, может указывать на то, что вероятное вещество способно связываться с РІЗК.

Определение участка связывания РІЗК может иметь значение. Это может быть выполнено различными способами. В одном из вариантов осуществления, если РІЗК определяется как связывающийся с вероятным веществом, то РІЗК является фрагментированным или преобразованным, и для установления необходимых компонентов связывания повторяют анализ.

Анализ модулирования с помощью скрининга возможных веществ, способных модулировать активность РІЗК, содержит стадии объединения вероятного вещества с РІЗК, как указано выше, и определением изменения в биологической активности РІЗК. Таким образом, в этом варианте осуществления вероятное вещество должно как связываться (хотя это может быть необязательным), так и изменять его биологическую или биохимическую активность, как определено в настоящем документе. Способы включают как способы скрининга *in vitro*, так и скрининга *in vivo* клеток на изменения клеточной жизнеспособности, морфологии и т.д.

Альтернативно, дифференциальный скрининг может использоваться для определения вероятных лекарственных средств, которые связываются с природным РІЗК, но не могут связываться с модифицированным РІЗК.

В анализах могут быть использованы положительный и отрицательный контроль. Например, все контрольные и исследуемые образцы выполняют по меньшей мере в трех экземплярах для получения статистически значимых результатов. Инкубирования образцов в течение некоторого времени достаточно для связывания вещества с белком. Следующее инкубирование, промытые образцы свободны от неспецифически связанного вещества, а количество связанного, обычно меченного вещества, определено. Например, при использовании радиоактивной метки, для определения количества связанного соединения, образцы могут быть подсчитаны в сцинтилляционном счетчике.

Ряд других реагентов может быть включен в анализах скрининга. Эти реагенты включают, например, соли, нейтральные белки, например альбумин, детергенты и т.д., которые могут быть использованы для облегчения оптимального связывания белок-белок и/или снижения неспецифического или фонового взаимодействия. Также могут использоваться реагенты, которые в других случаях повышают эффективность анализа, такие как ингибиторы протеазы, ингибиторы нуклеазы, противомикробные средства и т.д. Смесь компонентов может быть добавлена в любом порядке, который обеспечивает необходимое связывание.

Любой специалист в данной области должен понимать, что некоторые кристаллизованные комплексы белок-лиганд, в частности комплексы РІЗК-лиганд, и их соответствующие координаты структур, определенные рентгеновским методом, могут быть использованы для обнаружения новых структурных данных, полезных для понимания биологической активности киназ, как описано в настоящем документе. Кроме того, основные структурные признаки вышеуказанных белков, в частности форма участка связывания лиганда, используются в способах проектирования или идентификации селективных модуляторов киназ и в растворении структур других белков с аналогичными признаками. Такие комплексы белок-лиганд, имеющие соединения по изобретению в качестве своего компонента лиганда, представляют собой аспект по изобретению.

Другой аспект по изобретению относится к соответствующим кристаллам, качество которых определено рентгеновским методом, и любой специалист в данной области сможет оценить тот факт, что они могут применяться как часть способа идентификации вероятного вещества, способного связываться с и модулировать активность киназ. Такие способы могут отличаться следующими признаками: а) введение в подходящую компьютерную программу информации, определяющей домен, связывающий лиганд, киназы в конформации (например, как определено координатами структуры, определенной рентгеновским методом, полученных из подходящих кристаллов, с качеством подтвержденным рентгеновским способом, как описано выше), где компьютерная программа создает модель трехмерных структур лиганда, связывающего домен, б) введение модели трехмерной структуры вероятного вещества в компьютерную программу, в) наложение модели вероятного вещества на модель лиганда, связывающего домен, и д) оценка соответствия модели вероятного вещества домену, связывающего лиганд. Стадии а-д необязательно выполняются в вышеуказанном порядке. Такие способы могут дополнительно повлечь за собой: выполнение рационального проекта лекарственного средства с помощью модели с трехмерной структурой, и выбор потенциального вероятного вещества во взаимодействии с компьютерным моделированием.

Кроме того, любой специалист в данной области примет во внимание тот факт, что такие способы

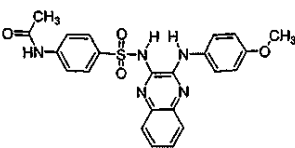
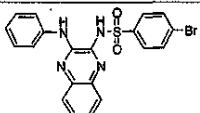
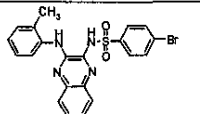
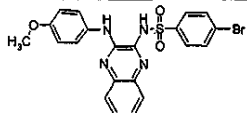
могут дополнительно повлечь за собой: применение вероятного вещества, определенного таким образом для пространственного встраивания в домен, связывающий лиганд, в анализе биологической активности модулирования киназы, и определение того, модулирует ли указанное вероятное вещество активность киназы в анализе. Такие способы могут также включать введение вероятного вещества, предназначенного для модулирования активности киназы, млекопитающему, страдающему от состояния, поддающегося лечению с помощью модулирования киназы, такие как описаны выше.

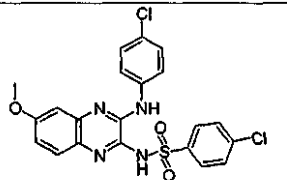
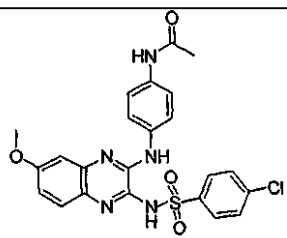
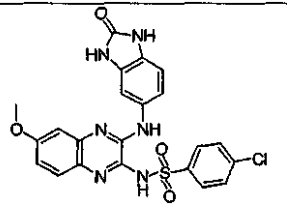
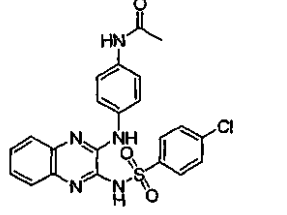
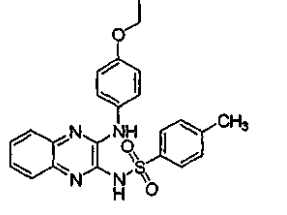
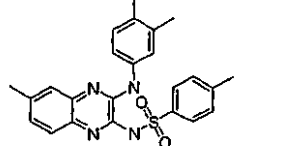
Также любой специалист в данной области примет во внимание тот факт, что соединения по изобретению могут применяться в способе оценки способности исследуемого соединения связываться с молекулой или молекулярным комплексом, содержащим лиганд, связывающий домен киназы. Такой способ может отличаться следующими признаками: а) создание компьютерной модели киназного кармана связывания, используя структуру координат, полученную из кристаллов киназы, с качеством, определенным рентгенографическим методом, б) использование вычислительных алгоритмов для выполнения согласования исследуемого вещества и компьютерной модели кармана связывания, и с) анализ результатов согласования для количественного сравнения исследуемого вещества и компьютерной модели кармана связывания.

Характерные соединения

Представительные соединения формулы Ia II представлены далее. Примеры даны лишь в иллюстративных целях и не предназначены для ограничения объема изобретения каким-либо образом. Соединения по изобретению названы в соответствии с системным приложением правил номенклатуры, согласованных Интернациональным союзом чистой и прикладной химии (IUPAC), Интернациональным союзом биохимии и молекулярной биологии (IUBMB) и Службой Chemical Abstracts (CAS). Названия в табл. 1 были даны с использованием программного обеспечения с названием ACD/Labs, выпуск 8.00, версия 8.08, за исключением соединения 374, которое было названо, используя ChemDraw v. 9.0.1.

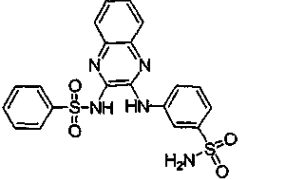
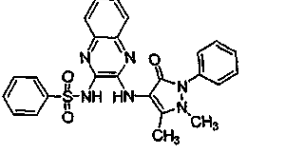
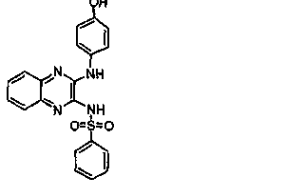
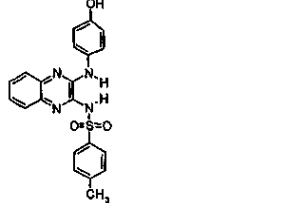
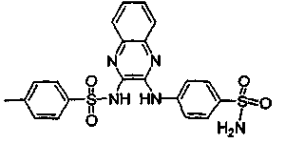
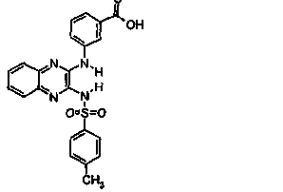
Таблица 1

Соед. 1	Структура	Название
1		N-(4-{[(3-{[4-(метокси)фенил]амино}хиноксалин-2-ил)амино]сульфонил}фенил)ацетамид
2		4-бром-N-[3-(фениламино)хиноксалин-2-ил]бензолсульфонамид
3		4-бром-N-[3-[(2-метилфенил)амино]хиноксалин-2-ил]бензолсульфонамид
4		4-бром-N-(3-{[4-(метокси)фенил]амино}хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид

5		4-хлор-N-{3-[(4-хлорфенил)амино]-6-(метокси)хиноксалин-2-ил}бензолсульфонамид
6		N-(4-[(3-[(4-хлорфенил)сульфонил]амино)-7-(метокси)хиноксалин-2-ил]амино)фенил)ацетамид
7		4-хлор-N-{6-(метокси)-3-[(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)амино]хиноксалин-2-ил}бензолсульфонамид
8		N-(4-[(3-[(4-хлорфенил)сульфонил]амино)хиноксалин-2-ил]амино)фенил)ацетамид
9		N-(3-[(4-(этилокси)фенил)амино]хиноксалин-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид
10		N-(3-[(3,4-диметилфенил)амино]-6-метилхиноксалин-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид

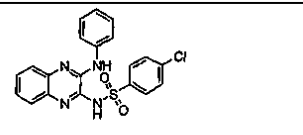
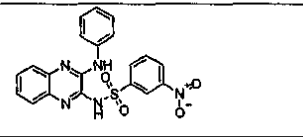
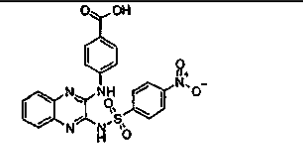
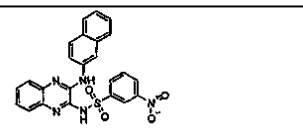
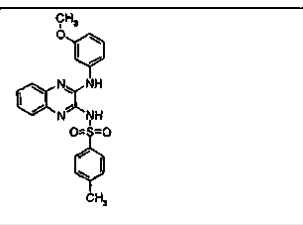
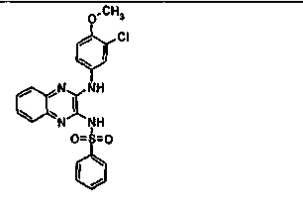
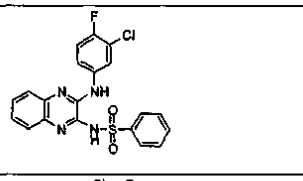
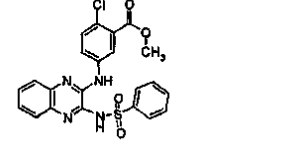
11		N-(3-[[3-(диметиламино)фенил]амино]хиноксалин-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид
12		4-метил-N-(6-метил-3-[(4-метилфенил)амино]хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
13		N-(3-[(4-гидроксифенил)амино]-6-метилхиноксалин-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид
14		N-(3-[(2,5-диметилфенил)амино]хиноксалин-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид
15		4-хлор-N-[3-(нафталин-2-иламино)хиноксалин-2-ил]бензолсульфонамид
16		N-(3-[[3-аминофенил]амино]хиноксалин-2-ил)-4-хлорбензолсульфонамид
17		N-(3-[[4-(аминсульфонил)фенил]амино]хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид
18		4-хлор-N-(3-[(4-хлорфенил)амино]хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид

19		4-хлор-N-(3-(4-метилфенил)амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
20		4-хлор-N-(3-(2-метилфенил)амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
21		метил 4-((3-((4-хлорфенил)сульфонил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)бензоат
22		метил 2-хлор-5-((3-((4-метилфенил)сульфонил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)бензоат
23		N-(4-((7-метил-3-((4-метилфенил)сульфонил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)фенил)ацетамид
24		4-метил-N-(6-метил-3-((2-метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
25		N-(3-((фенилметил)амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
26		4-((3-((фенилсульфонил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)бензойная кислота

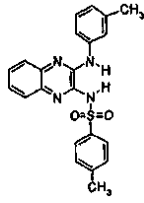
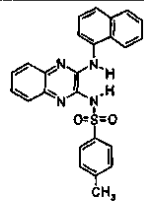
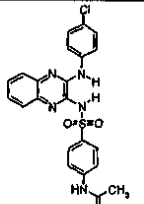
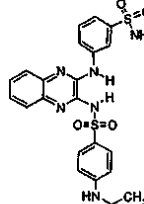
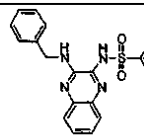
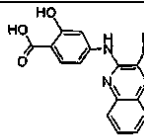
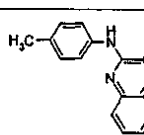
27		3-((3-((фенилсульфонил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)бензолсульфонамид
28		N-(3-((1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1Н-пирозол-4-ил)амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
29		N-(3-((4-гидроксифенил)амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
30		N-(3-((4-гидроксифенил)амино)хиноксалин-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид
31		N-(3-((4-(аминосульфони́л)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид
32		3-((3-((4-метилфенил)сульфонил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)бензойная кислота

33		N-[4-({[3-(фениламино)хиноксалин-2-ил]амино}сульфонил)фенил]ацетамид
34		N-(4-({[3-({[4-(аминосульфонил)фенил]амино}хиноксалин-2-ил)амино]сульфонил)фенил)ацетамид
35		N-[4-({[3-(нафталин-1-иламино)хиноксалин-2-ил]амино}сульфонил)фенил]ацетамид
36		N-(4-({[3-({[4-метилфенил]сульфонил)амино}хиноксалин-2-ил)амино]фенил)ацетамид
37		N-(3-({[3-(аминосульфонил)фенил]амино}хиноксалин-2-ил)-4-бромбензолсульфонамид
38		N-(3-([3-гидроксифенил]амино}хиноксалин-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид
39		4-([3-({[4-хлорфенил]сульфонил]амино}хиноксалин-2-ил)амино]-2-гидроксибензойная кислота
40		N-(3-([4-(метокси)фенил]амино}хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид

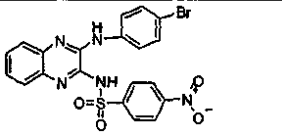
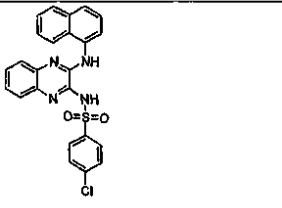
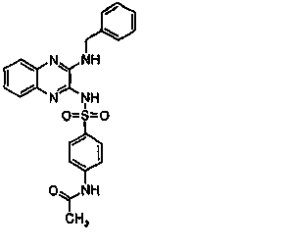
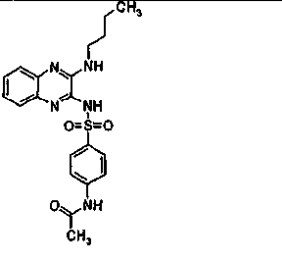
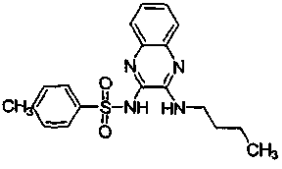
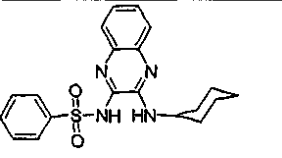
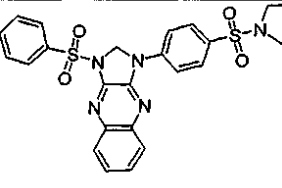
41		3-[(3-[(4- хлорфенил)сульфонил]амино) хиноксалин-2- ил]амино]бензойная кислота
42		N-(3-[(4- (аминсульфонил)фенил]амино) хиноксалин-2-ил]-4- хлорбензолсульфонамид
43		N-(3-[(3- (аминсульфонил)фенил]амино) хиноксалин-2-ил]-4- хлорбензолсульфонамид
44		N-(3-(нафталин-2- иламино)хиноксалин-2-ил)-4- нитробензолсульфонамид
45		N-(3-[(3-(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2- ил]бензолсульфонамид
46		N-(3-[(4- бромфенил)амино]хиноксалин-2- ил)-3-нитробензолсульфонамид
47		3-[(3-[(4- нитрофенил)сульфонил]амино) хиноксалин-2- ил]амино]бензойная кислота
48		4-нитро-N-(3- (фениламино)хиноксалин-2- ил]бензолсульфонамид

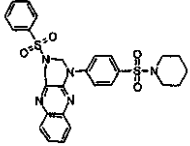
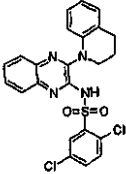
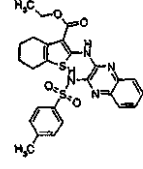
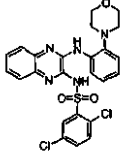
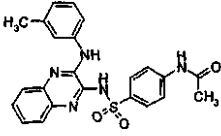
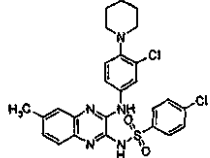
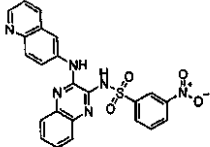
49		4-хлор-N-[3-(фениламино)хиноксалин-2-ил]бензолсульфонамид
50		3-нитро-N-[3-(фениламино)хиноксалин-2-ил]бензолсульфонамид
51		4-[(3-[(4-нитрофенил)сульфонил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]бензойная кислота
52		N-[3-(нафталин-2-иламино)хиноксалин-2-ил]-3-нитробензолсульфонамид
53		4-метил-N-(3-[(3-(метокси)фенил)амино]хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
54		N-(3-[(3-хлор-4-(метокси)фенил)амино]хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
55		N-(3-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
56		метил 2-хлор-5-[(3-[(фенилсульфонил)амино]хиноксалин-2-ил)амино]бензоат

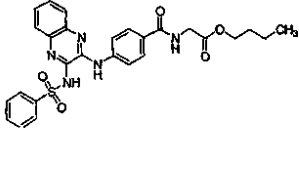
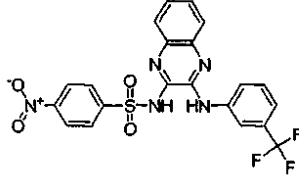
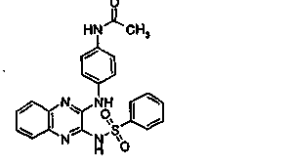
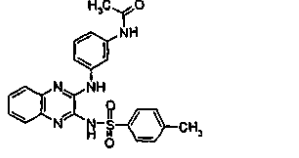
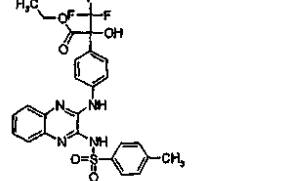
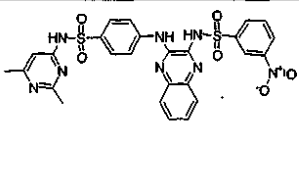
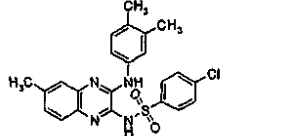
57		4-хлор-N-{3-[(3- гидроксифенил)амино] хиноксалин-2- ил}бензолсульфонамид
58		4-метил-N-{6-метил-3- (фениламино)хиноксалин-2- ил}бензолсульфонамид
59		N-(4-[(3-[(4- метилфенил)амино]хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил) ацетамид
60		1-метилэтил4-[(3-[(4- хлорфенил)сульфонил]амино)-7- метилхиноксалин-2- ил)амино]бензоат
61		N-{3-[(4- метилфенил)амино]хиноксалин-2- ил}бензолсульфонамид
62		N-{3-[(3- метилфенил)амино]хиноксалин-2- ил}бензолсульфонамид
63		N-{3-[(4- бромфенил)амино]хиноксалин-2- ил}-4-метилбензолсульфонамид

64		4-метил-N-[3-[(3-метилфенил)амино]хиноксалин-2-ил]бензолсульфонамид
65		4-метил-N-[3-(нафталин-1-иламино)хиноксалин-2-ил]бензолсульфонамид
66		N-[4-[[[(3-[(4-хлорфенил)амино]хиноксалин-2-ил)амино]сульфонил]фенил]ацетамид
67		N-(4-[[[(3-[(3-аминосульфонил)фенил]амино]хиноксалин-2-ил)амино]сульфонил]фенил]ацетамид
68		4-метил-N-[(фенилметил)амино]хиноксалин-2-ил]бензолсульфонамид
69		4-[[[(3-[[[(4-бромфенил)сульфонил]амино]хиноксалин-2-ил)амино]-2-гидроксибензойная кислота
70		4-бром-N-[3-[(4-метилфенил)амино]хиноксалин-2-ил]бензолсульфонамид

71		4-бром-N-{3-[(3-метилфенил)амино]хиноксалин-2-ил}бензолсульфонамид
72		N-(4-[(3-[(2-гидроксиэтил)амино]хиноксалин-2-ил)амино]сульфонил)фенил)ацетамид
73		4-бром-N-[3-(нафталин-1-иламино)хиноксалин-2-ил]бензолсульфонамид
74		4-[(3-[(4-хлорфенил)сульфонил]амино)хиноксалин-2-ил)амино]бензойная кислота
75		3-[(3-[(3-нитрофенил)сульфонил]амино)хиноксалин-2-ил)амино]бензойная кислота
76		N-{3-[(2-метилфенил)амино]хиноксалин-2-ил}бензолсульфонамид
77		4-[(3-[(фенилсульфонил)амино]хиноксалин-2-ил)амино]бензолсульфонамид
78		N-[3-(нафталин-1-иламино)хиноксалин-2-ил]-нитробензолсульфонамид
79		N-(3-[(3-(аминосульфонил)фенил)амино]хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид

80		N-((3-((4- бромфенил)амино)хиноксалин-2- ил)-4-нитробензолсульфонамид
81		4-хлор-N-((3-(нафталин-1- иламино)хиноксалин-2- ил)бензолсульфонамид
82		N-((4-(((3- [(фенилметил)амино]хиноксалин- 2-ил)амино)сульфонил)фенил} ацетамид
83		N-((4-(((3- (бутиламино)хиноксалин-2- ил)амино)сульфонил)фенил} ацетамид
84		N-((3-(бутиламино)хиноксалин-2- ил)-4-метилбензолсульфонамид
85		N-((3- (циклогексиламино)хиноксалин- 2-ил)бензолсульфонамид
86		1-(фенилсульфонил)-3-((4- (пирролидин-1- илсульфонил)фенил)-2,3- дигидро-1H-имидазо[4,5- b]хиноксалин

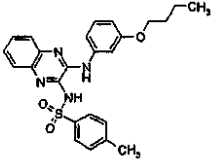
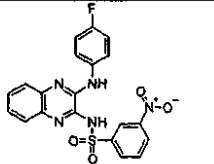
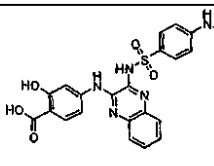
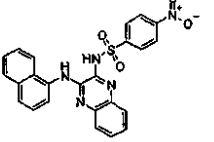
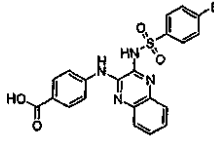
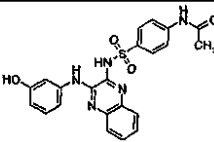
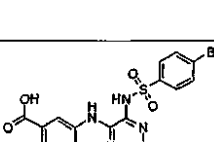
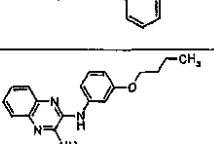
87		1-(фенилсульфонил)-3-[4-(пиперидин-1-илсульфонил)фенил]-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]хиноксалин
88		2,5-дихлор-N-[3-(3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)хиноксалин-2-ил]бензолсульфонамид
89		этил 2-[(3-[(4-метилфенил)сульфонил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксилат
90		2,5-дихлор-N-[3-[(2-морфолин-4-ил)фенил]амино]хиноксалин-2-ил]бензолсульфонамид
91		N-[4-[(3-[(3-метилфенил)амино]хиноксалин-2-ил)амино]сульфонил]фенил]ацетами́д
92		4-хлор-N-[3-[(3-хлор-4-пиперидин-1-ил)фенил]амино]-6-метилхиноксалин-2-ил]бензолсульфонамид
93		3-нитро-N-[3-(хинолин-6-иламино)хиноксалин-2-ил]бензолсульфонамид

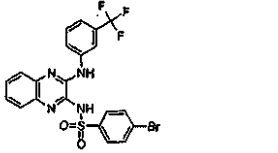
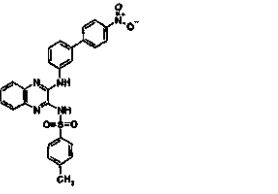
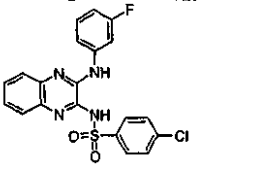
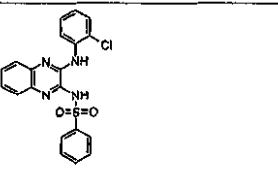
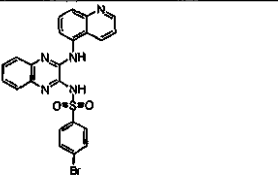
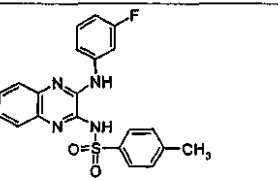
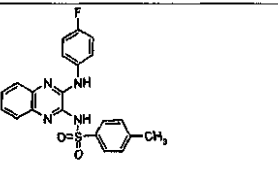
94		<p>бутил N-([4-((3- [(фенилсульфонил)амино] хиноксалин-2- ил)амино)фенил]карбонил) глицинат</p>
95		<p>4-нитро-N-(3-([3- (трифторметил)фенил]амино) хиноксалин-2- ил)бензолсульфонамид</p>
96		<p>N-[4-((3- [(фенилсульфонил)амино] хиноксалин-2- ил)амино)фенил]ацетамид</p>
97		<p>N-(3-([3-((4- метилфенил)сульфонил]амино) хиноксалин-2- ил)амино[фенил]ацетамид</p>
98		<p>этил 3,3,3-трифтор-2-гидрокси- 2-(4-([3-((4- метилфенил)сульфонил]амино) хиноксалин-2- ил)амино]фенил)пропаноат</p>
99		<p>N-(3-([4-((2,6- диметилпиримидин-4- ил)амино]сульфонил)фенил) амино]хиноксалин-2-ил)-3- нитробензолсульфонамид</p>
100		<p>4-хлор-N-(3-([3,4- диметилфенил]амино)-6- метилхиноксалин-2- ил)бензолсульфонамид</p>

101		4-хлор-N-(6-метил-3-([3-(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
102		бутил 4-([3-([4-хлорфенил]сульфонил]амино)-7-метилхиноксалин-2-ил)амино]бензоат
103		4-хлор-N-(3-([3-хлор-4-метилфенил]амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
104		1-метилэтил 4-([3-([4-хлорфенил]сульфонил]амино)хиноксалин-2-ил)амино]бензоат
105		N-(3-([2,5-диметилфенил]амино)-6-нитрохиноксалин-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид
106		N-(3-(циклогексиламино)-6-нитрохиноксалин-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид
107		N-(3-([2,4-диметилфенил]амино)хиноксалин-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид
108		N-(3-([4-(этилокси)фенил]амино)-6-метилхиноксалин-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид

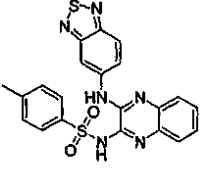
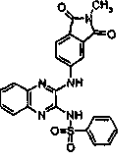
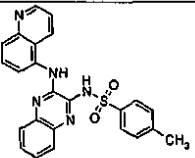
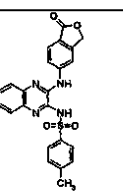
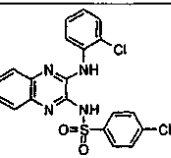
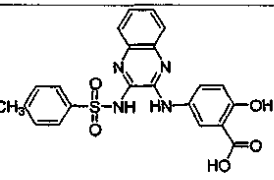
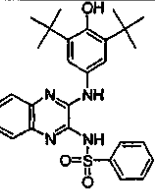
109		3-((3-((4- [гидрокси (оксидо) амино] фенил) - сульфонил) амино] хиноксалин-2- ил) амино) бензойная кислота
110		N-((4-((3- [(фенилсульфонил) амино] хиноксалин-2- ил) амино) фенил] карбонил) глицин
111		N-(3-[(3-((4- хлорфенил) сульфонил) амино) -7- метилхиноксалин-2- ил) амино] фенил) ацетамид
112		4-хлор-N-(3-[(3,5-диметил-1H- пиразол-4-ил) амино] -6- метилхиноксалин-2- ил) бензолсульфонамид
113		4-бром-N-(3-[(4'-нитробифенил- 3-ил) амино] хиноксалин-2- ил) бензолсульфонамид
114		4-бром-N-(3-[(2- хлорфенил) амино] хиноксалин-2- ил) бензолсульфонамид
115		N-(3-[(4-бутилфенил) амино] -6- метилхиноксалин-2-ил) -4- хлорбензолсульфонамид
116		N-(4-[(3-((4- хлорфенил) сульфонил) амино) -7- метилхиноксалин-2- ил) амино] фенил) ацетамид

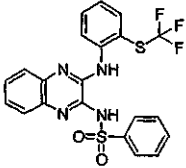
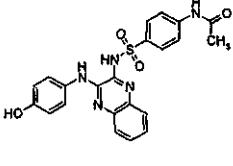
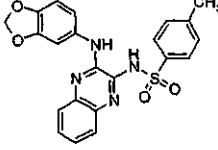
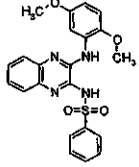
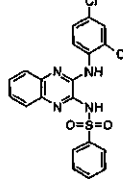
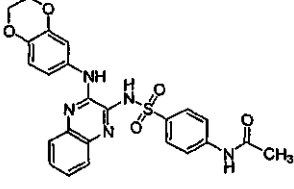
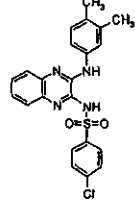
117		4-хлор-N-{6-метил-3-[(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)амино]хиноксалин-2-ил}бензолсульфонамид
118		пропил 4-[(3-[(4-хлорфенил)сульфонил]амино)-7-метилхиноксалин-2-ил]амино]бензоат
119		4-хлор-N-{3-[(4-фторфенил)амино]хиноксалин-2-ил}бензолсульфонамид
120		N-{4-((3-(нафталин-2-иламино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил}фенил]ацетамид
121		4-бром-N-{3-[(4-(фениламино)фенил]амино)хиноксалин-2-ил}бензолсульфонамид
122		2-гидрокси-4-[(3-[(фенилсульфонил)амино]хиноксалин-2-ил)амино]бензойная кислота
123		N-{3-[(3-(аминосulфонил)фенил]амино)хиноксалин-2-ил]-4-метилбензолсульфонамид
124		4-[(3-[(3-нитрофенил)сульфонил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]бензойная кислота

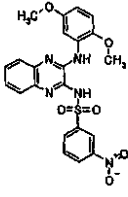
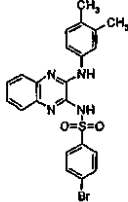
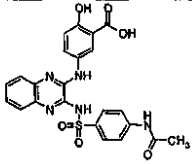
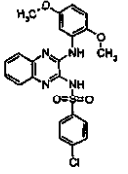
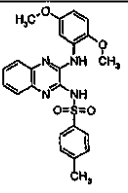
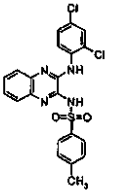
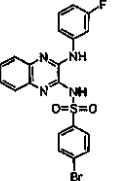
125		N-(3-((3-(4- (бутилокси) фенил) амино) хиноксалин-2-ил)-4- метилбензолсульфонамид
126		N-(3-((4- фторфенил) амино] хиноксалин-2- ил)-3-нитробензолсульфонамид
127		4-((3-((4- (ацетиламино) фенил) сульфони́л)- амино) хиноксалин-2-ил) амино)- 2-гидроксibenзойная кислота
128		N-(3-(нафталин-1- иламино) хиноксалин-2-ил [4- нитробензолсульфонамид
129		4-((3-((4- бромфенил) сульфони́л) амино) хиноксалин-2- ил) амино] бензойная кислота
130		N-(4-((3-((3- гидроксифенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино) сульфони́л] фенил) ацетамид
131		3-((3-((4- бромфенил) сульфони́л) амино) хиноксалин-2- ил) амино] бензойная кислота
132		4-бром-N-(3-((3- (бутилокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) бензолсульфонамид

133		4-бром-N-(3-([3-(трифторметил)фенил]амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
134		4-метил-N-(3-([4'-нитробифенил-3-ил]амино[хиноксалин-2-ил]бензолсульфонамид
135		4-хлор-N-(3-([3-фторфенил]амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
136		N-(3-([2-хлорфенил]амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
137		4-бром-N-(3-(хинолин-5-иламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
138		N-(3-([3-фторфенил]амино)хиноксалин-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид
139		N-(3-([4-фторфенил]амино)хиноксалин-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид

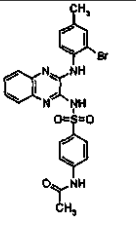
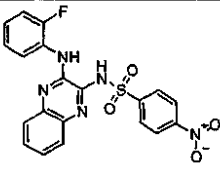
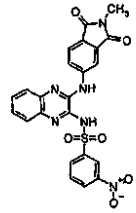
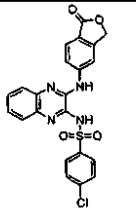
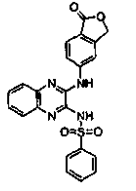
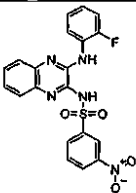
140		3-нитро-N-(3-((3-(трифторметил)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
141		2-гидрокси-4-((3-((3-нитрофенил)сульфонил)амино)хиноксалин-2-ил)амино]бензойная кислота
142		N-(3-((3-хлорфенил)амино]хиноксалин-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид
143		N-(3-((1,3-бензодиоксол-5-иламино)хиноксалин-2-ил)-4-бромбензолсульфонамид
144		N-(3-((3-ацетилфенил)амино[хиноксалин-2-ил]-4-хлорбензолсульфонамид
145		3-нитро-N-(3-((4-(9H-ксантен-9-ил)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
146		4-хлор-N-(3-((4'-(4-нитробифенил-3-ил)амино]хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид

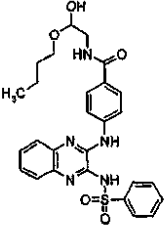
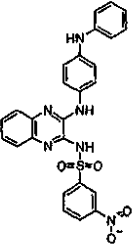
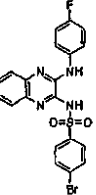
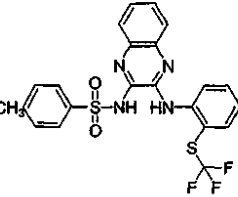
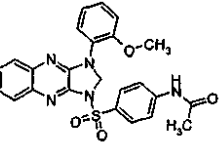
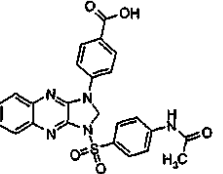
147		N-[3-(2,1,3-бензотриазол-5-иламино)хиноксалин-2-ил]-4-толилсульфонамид
148		N-{3-[(2-метил-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)амино]хиноксалин-2-ил}бензолсульфонамид
149		4-метил-N-[3-(хинолин-5-иламино)хиноксалин-2-ил]бензолсульфонамид
150		4-метил-N-{3-[(1-оксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-ил)амино]хиноксалин-2-ил}бензолсульфонамид
151		4-хлор-N-{3-[(2-хлорфенил)амино]хиноксалин-2-ил}бензолсульфонамид
152		2-гидрокси-5-[(3-[(4-метилфенил)сульфонил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]бензойная кислота
153		N-(3-{[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]амино}хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид

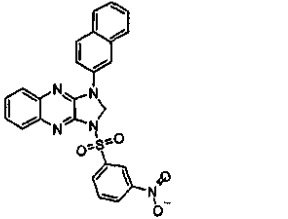
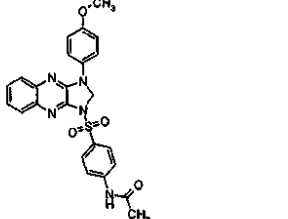
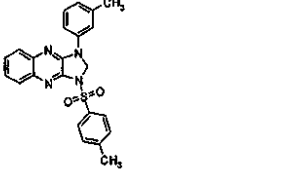
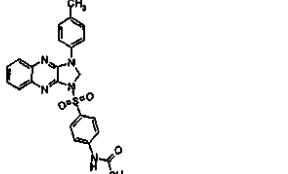
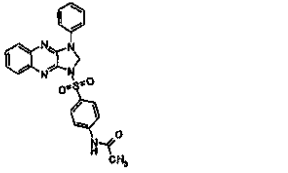
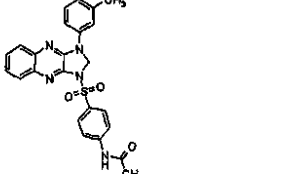
154		N-[3-((2-(трифторметил)тио)фенил)амино)хиноксалин-2-ил]бензолсульфонамид
155		N-(4-(((3-((4-гидроксифенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)фенил)ацетамид
156		N-[3-(1,3-бензодиоксол-5-иламино)хиноксалин-2-ил]-4-метилбензолсульфонамид
157		N-(3-((2,5-бис(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
158		N-(3-((2,4-дихлорфенил)амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
159		N-(4-(((3-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-иламино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)фенил)ацетамид
160		4-хлор-N-(3-((3,4-диметилфенил)амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид

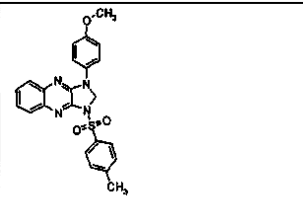
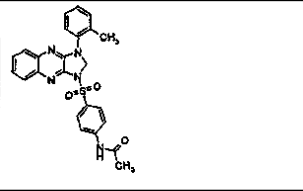
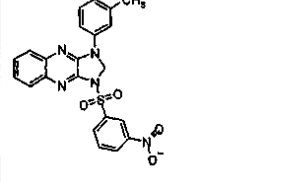
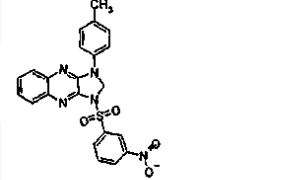
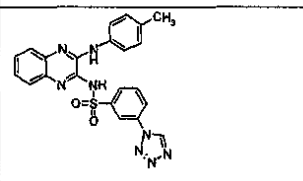
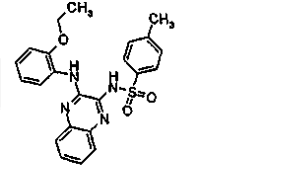
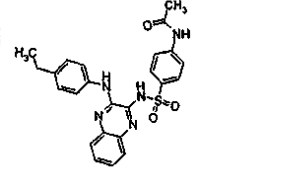
161		N-(3-([2,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2-ил)-3- нитробензолсульфонамид
162		4-бром-N-(3-([3,4- диметилфенил]амино)хиноксалин- 2-ил)бензолсульфонамид
163		5-([3-([4- (ацетиламино)фенил]сульфонил)- амино]хиноксалин-2-ил)амино)- 2-гидроксибензойная кислота
164		N-(3-([2,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2-ил)-4- хлорбензолсульфонамид
165		N-(3-([2,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2-ил)-4- метилбензолсульфонамид
166		N-(3-([2,4- дихлорфенил]амино)хиноксалин- 2-ил)-4-метилбензолсульфонамид
167		4-бром-N-(3-([3- фторфенил]амино)хиноксалин-2- ил)бензолсульфонамид

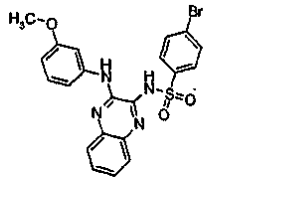
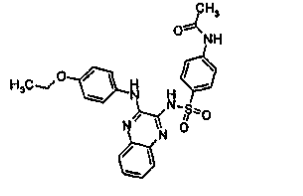
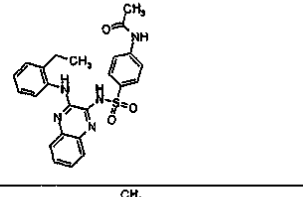
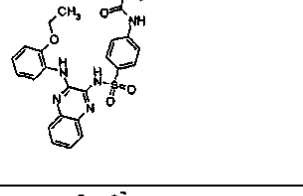
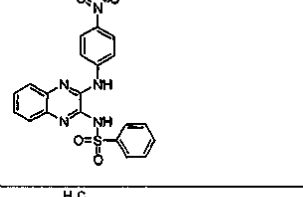
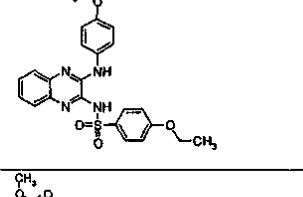
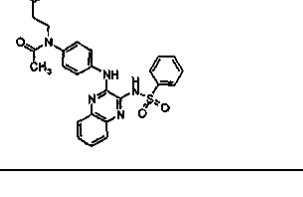
168		4-({3-({4-(ацетиламино)фенил}сульфонил)-амино}хиноксалин-2-ил)амино}бензойная кислота
169		N-(3-((2-фторфенил)амино}хиноксалин-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид
170		N-(3-((2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-иламино}хиноксалин-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид
171		N-(3-((3,4-диметилфенил)амино}хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
172		4-метил-N-(3-((3-(трифторметил)фенил)амино}хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
173		5-({3-({4-(хлорфенил)сульфонил}амино}хиноксалин-2-ил)амино}-2-гидроксибензойная кислота
174		3-нитро-N-(3-((1-оксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-ил)амино}хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид

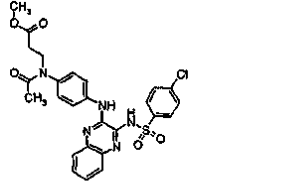
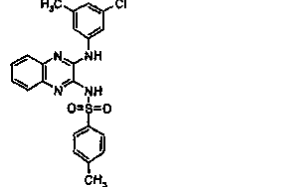
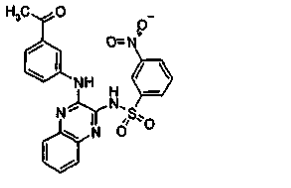
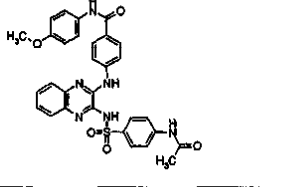
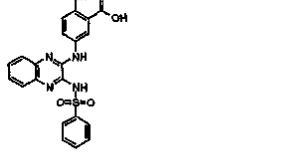
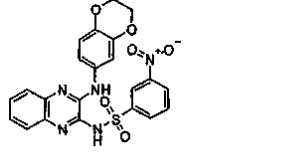
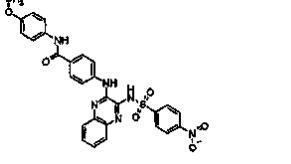
175		N-(4-[(3-[(2-бром-4-метилфенил)амино]хиноксалин-2-ил)амино]сульфонил)фенил)ацетамид
176		N-(3-[(2-фторфенил)амино]хиноксалин-2-ил)-4-нитробензолсульфонамид
177		N-(3-[(2-метил-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил)амино]хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид
178		4-хлор-N-(3-[(1-оксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-ил)амино]хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
179		N-(3-[(1-оксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-ил)амино]хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
180		N-(3-[(2-фторфенил)амино]хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид

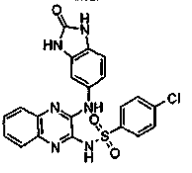
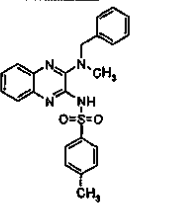
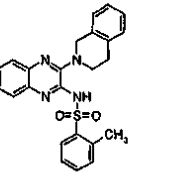
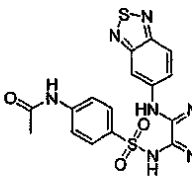
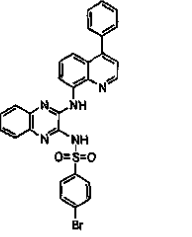
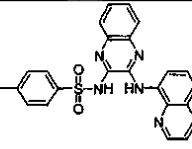
181		N-[2-(бутилокси)-2-гидроксиэтил]-4-({3-[(фенилсульфонил)амино]хиноксалин-2-ил}амино)бензамид
182		3-нитро-N-(3-{4-(фениламино)фенил}амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
183		4-бром-N-(3-{4-(4-фторфенил)амино}хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
184		4-метил-N-(3-{2-[(трифторметил)тио]фенил}амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
185		N-[4-({3-[2-(метокси)фенил]-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]хиноксалин-1-ил}сульфонил)фенил]ацетами́д
186		4-(3-{4-(ацетиламино)фенил}сульфонил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]хиноксалин-1-ил)бензойная кислота

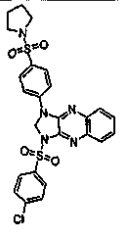
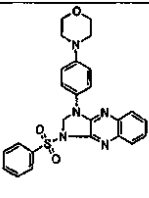
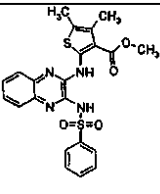
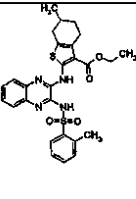
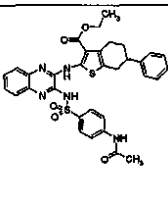
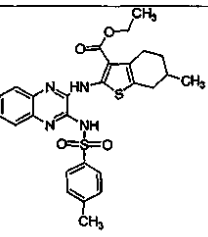
187		1-нафталин-2-ил-3-[(3-нитрофенил)сульфонил]-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]хиноксалин
188		N-[4-((3-[4-(метокси)фенил]-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]хиноксалин-1-ил)сульфонил)фенил]ацетамид
189		1-(3-метилфенил)-3-[(4-метилфенил)сульфонил]-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]хиноксалин
190		N-(4-((3-(4-метилфенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]хиноксалин-1-ил)сульфонил)фенил)ацетамид
191		N-(4-[(3-фенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]хиноксалин-1-ил)сульфонил)фенил)ацетамид
192		N-(4-((3-(3-метилфенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]хиноксалин-1-ил)сульфонил)фенил)ацетамид

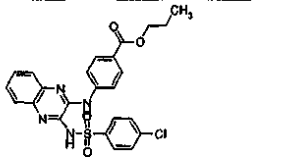
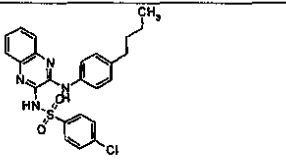
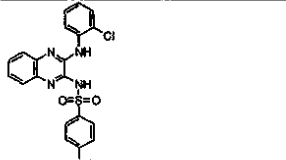
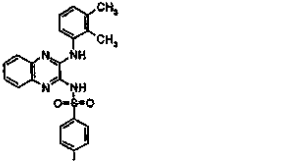
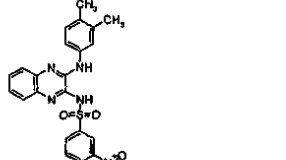
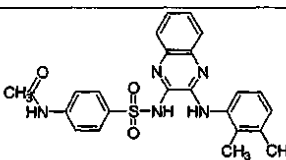
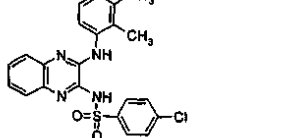
193		1-[4-(метокси)фенил]-3-[(4-метилфенил)сульфонил]-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]хиноксалин
194		N-(4-[(3-(2-метилфенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]хиноксалин-1-ил)сульфонил]фенил)ацетамид
195		1-(3-метилфенил)-3-[(3-нитрофенил)сульфонил]-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]хиноксалин
196		1-(4-метилфенил)-3-[(3-нитрофенил)сульфонил]-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]хиноксалин
197		N-(3-[(4-метилфенил)амино]хиноксалин-2-ил)-3-(1H-тетразол-1-ил)бензолсульфонамид
198		N-(3-[(2-этилокси)фенил]амино)-хиноксалин-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид
199		N-(4-[(3-[(4-этилфенил)амино]хиноксалин-2-ил)амино]сульфонил]фенил)-ацетамид

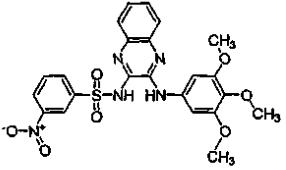
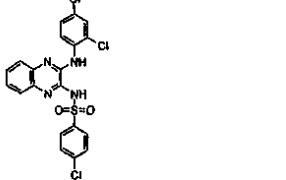
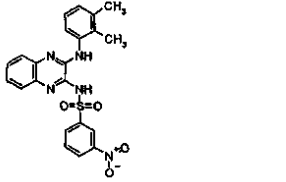
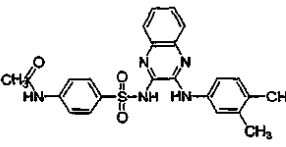
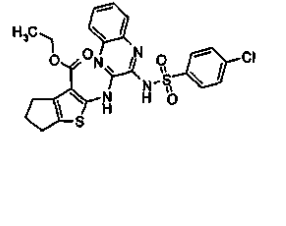
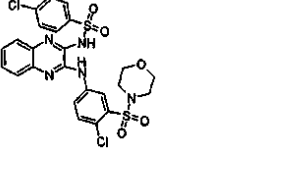
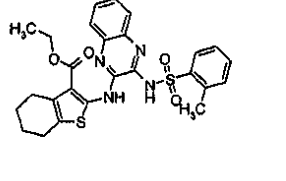
200		4-бром-N-(3-((3- (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) бензолсульфонамид
201		N-(4-((3-((4- (этилокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино) сульфонил) фенил) ацетамид
202		N-(4-((3-((2- этилфенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино) сульфонил) фенил) ацетамид
203		N-(4-((3-((2- (этилокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино) сульфонил) фенил) ацетамид
204		N-(3-((4- нитрофенил) амино) хиноксалин-2- ил) бензолсульфонамид
205		4-(этилокси)-N-(3-((4- (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) бензолсульфонамид
206		метил N-ацетил-N-(4-((3- [(фенилсульфонил) амино] хиноксалин-2-ил) амино) фенил)- бета-аланинат

207		метил N-ацетил-N-{4-[(3-[(4-хлорфенил)сульфонил]амино)хиноксалин-2-ил]амино}фенил}-бета-аланинат
208		N-(3-[(3-хлор-5-метилфенил)амино]хиноксалин-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид
209		N-(3-[(3-ацетилфенил)амино]хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид
210		4-[(3-[(4-(метокси)фенил)сульфонил]амино)хиноксалин-2-ил]амино)-N-[4-(метокси)фенил]бензамид
211		2-гидрокси-5-[(3-[(фенилсульфонил)амино]хиноксалин-2-ил)амино]бензойная кислота
212		N-[3-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-иламино)хиноксалин-2-ил]-3-нитробензолсульфонамид
213		N-[4-(метокси)фенил]-4-[(3-[(4-нитрофенил)сульфонил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]бензамид

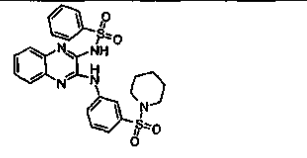
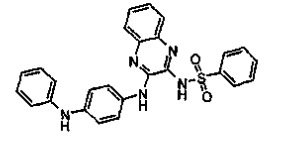
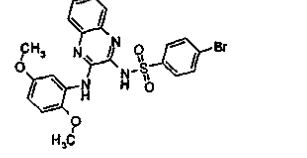
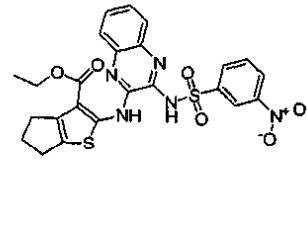
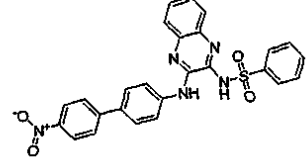
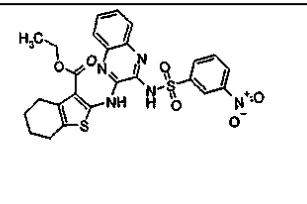
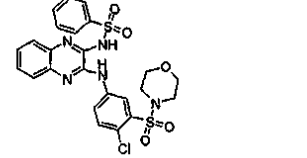
214		4-хлор-N-{3-[(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)амино]хиноксалин-2-ил}бензолсульфонамид
215		4-метил-N-{3-[метил(фенилметил)амино]хиноксалин-2-ил}бензолсульфонамид
216		N-[3-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)хиноксалин-2-ил)-2-метилбензолсульфонамид
217		N-[4-((3-((2,1,3-бензотриадиазол-5-иламино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)фенил]ацетами́д
218		4-бром-N-{3-[(4-фенилхинолин-8-ил)амино]хиноксалин-2-ил}бензолсульфонамид
219		4-метил-N-{3-[(4-фенилхинолин-8-ил)амино]хиноксалин-2-ил}бензолсульфонамид

220		1-[(4-хлорфенил)сульфонил]-3-[4-(пирролидин-1-илсульфонил)фенил]-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-в]хиноксалин
221		1-(4-морфолин-4-илфенил)-3-(фенилсульфонил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-в]хиноксалин
222		метил 4,5-диметил-2-((3-((фенилсульфонил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)тиофен-3-карбоксилат
223		этил 6-метил-2-((3-((2-метилфенил)сульфонил)амино)хиноксалин-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксилат
224		этил 2-((3-((4-(ацетиламино)фенил)сульфонил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)-6-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксилат
225		этил 6-метил-2-((3-((4-(2-метилфенил)сульфонил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксилат

226		пропил 4-[(3-[(4-хлорфенил)сульфонил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]бензоат
227		N-(3-[(4-бутилфенил)амино]хиноксалин-2-ил)-4-хлорбензолсульфонамид
228		N-(3-[(2-хлорфенил)амино]хиноксалин-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид
229		N-(3-[(2,3-диметилфенил)амино]хиноксалин-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид
230		N-(3-[(3,4-диметилфенил)амино]хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид
231		N-(4-[(3-[(2,3-диметилфенил)амино]хиноксалин-2-ил)амино]сульфонил)фенил)ацетамид
232		4-хлор-N-(3-[(2,3-диметилфенил)амино]хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид

233		3-нитро-N-(3-([3,4,5-трис(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
234		4-хлор-N-(3-([2,4-дихлорфенил]амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
235		N-(3-([2,3-диметилфенил]амино)хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид
236		N-(4-([3-([3,4-диметилфенил]амино)хиноксалин-2-ил]амино)сульфонил)фенил)ацетамида
237		этил 2-([3-([4-хлорфенил]сульфонил)амино]хиноксалин-2-ил)амино]-5,6-дигидро-4H-циклопента[b]тиофен-3-карбоксилат
238		4-хлор-N-(3-([4-хлор-3-(морфолин-4-илсульфонил)фенил]амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
239		этил 2-([3-([2-метилфенил]сульфонил)амино]хиноксалин-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксилат

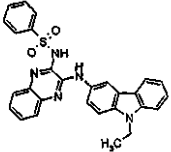
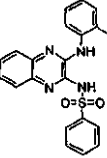
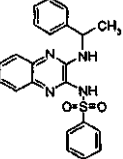
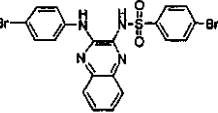
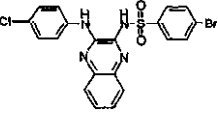
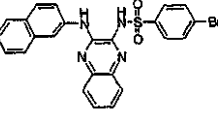
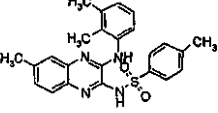
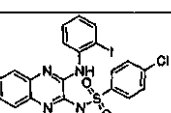
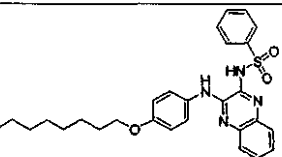
240		4-бром-N-(3-((2,4- дихлорфенил)амино)хиноксалин- 2-ил)бензолсульфонамид
241		этил 5-этил-2-((3-((3- нитрофенил)сульфонил)амино) хиноксалин-2-ил)амино]тиофен- 3-карбоксилат
242		N-(3-((3-((морфолин-4- илсульфонил)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)бензолсульфонамид
243		этил 2-((3-((4- бромфенил)сульфонил)амино) хиноксалин-2-ил)амино]- 4,5,6,7-тетрагидро-1- бензотиофен-3-карбоксилат
244		4-метил-N-(3-((3-((пиперидин-1- илсульфонил)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)бензолсульфонамид
245		4-хлор-N-(3-((4-((морфолин-4- илсульфонил)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)бензолсульфонамид
246		4-хлор-N-(3-((3-((морфолин-4- илсульфонил)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)бензолсульфонамид
247		4-метил-N-(3-((хинолин-6- иламино)хиноксалин-2- ил)бензолсульфонамид

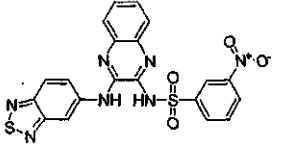
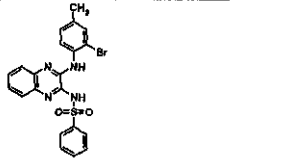
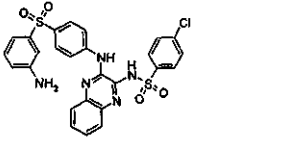
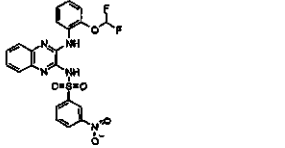
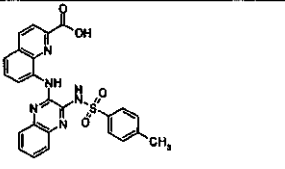
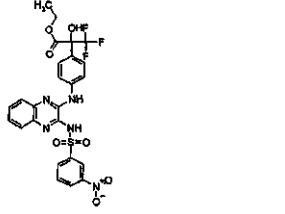
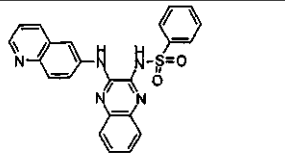
248		N-(3-((3-(пиперидин-1-илсульфонил)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
249		N-(3-((4-(фениламино)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
250		N-(3-((2,5-бис(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)-4-бромбензолсульфонамид
251		этил 2-((3-((3-нитрофенил)сульфонил)амино)хиноксалин-2-ил)амино]-5,6-дигидро-4H-циклопента[b]тиофен-3-карбоксилат
252		N-(3-((4'-нитробифенил-4-ил)амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
253		этил 2-((3-((3-нитрофенил)сульфонил)амино)хиноксалин-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксилат
254		N-(3-((4-хлор-3-(морфолин-4-илсульфонил)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид

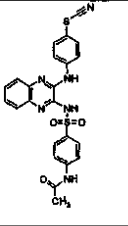
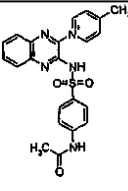
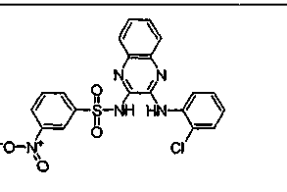
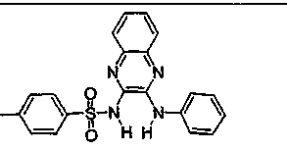
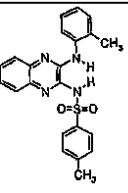
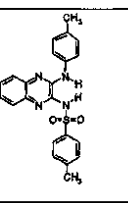
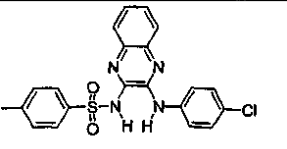
255		этил 5-этил-2-((3- [(фенилсульфонил) амино] хиноксалин-2-ил) амино) тиофен- 3-карбоксилат
256		N-[4-((3-(хинолин-6- иламино)хиноксалин-2- ил) амино) сульфонил) фенил] ацетамид
257		этил 2-[(3-((2- метилфенил) сульфонил) амино) хиноксалин-2-ил) амино]-5, 6- дигидро-4H- циклопента [b] тиофен-3- карбоксилат
258		3, 4-дихлор-N-[3-(нафталин-1- иламино)хиноксалин-2- ил]бензолсульфонамид
259		этил 2-((3-((4-(ацетиламино)- 3, 5- дибромфенил) сульфонил) амино) хиноксалин-2-ил) амино)- 4, 5, 6, 7-тетрагидро-1- бензотиофен-3-карбоксилат
260		этил 2-[(3-((2-хлор-5- нитрофенил) сульфонил) амино) хиноксалин-2-ил) амино]- 4, 5, 6, 7-тетрагидро-1- бензотиофен-3-карбоксилат
261		N-{3-[(3- фторфенил) амино]хиноксалин-2- ил}бензолсульфонамид

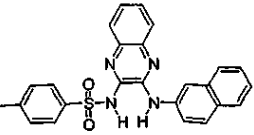
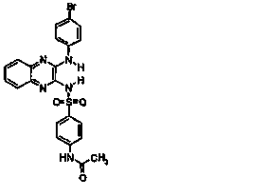
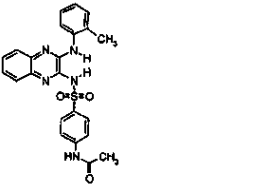
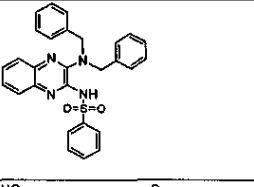
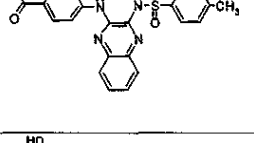
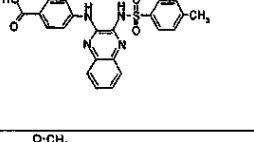
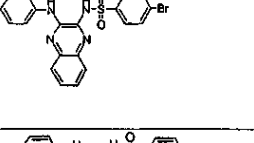
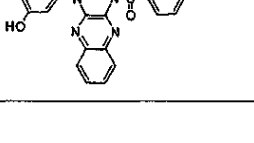
262		N-(3-([4-(морфолин-4-илсульфонил)фенил]амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
263		этил 2-([3-([4-(ацетиламино)фенил]сульфонил)амино]хиноксалин-2-ил)амино)-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксилат
264		этил 2-([3-([4-хлорфенил]сульфонил)амино]хиноксалин-2-ил)амино)-5-этилтиофен-3-карбоксилат
265		N,N-диэтил-4-([3-([4-метилфенил]сульфонил)амино]хиноксалин-2-ил)амино]бензолсульфонамид
266		этил 2-([3-([4-(ацетиламино)фенил]сульфонил)амино]хиноксалин-2-ил)амино)-5-этилтиофен-3-карбоксилат
267		Этил 2-([3-([4-хлорфенил]сульфонил)амино]хиноксалин-2-ил)амино)-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксилат
268		этил 2-([3-([фенилсульфонил]амино]хиноксалин-2-ил)амино)-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксилат

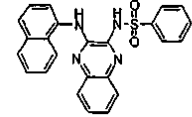
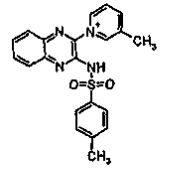
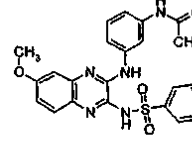
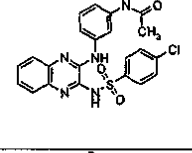
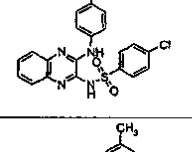
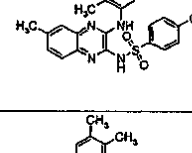
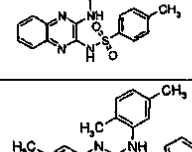
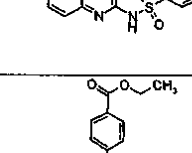
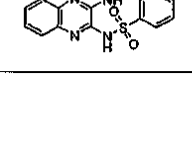
269		N-[4-(метокси)фенил]-4-[[3-((3-нитрофенил)сульфонил)амино]хиноксалин-2-ил]амино]бензамид
270		N-[3-((4-[(4-аминофенил)окси]фенил)амино)хиноксалин-2-ил]-4-хлорбензолсульфонамид
271		N-[4-((3-((4-[(4-аминофенил)окси]фенил)амино)хиноксалин-2-ил]амино)сульфонил)фенил]ацетамид
272		(2E)-3-[[3-[[3-((4-метилфенил)сульфонил)амино]хиноксалин-2-ил]амино]фенил]проп-2-еновая кислота
273		N-[3-[(9-этил-9H-карбазол-3-ил)амино]хиноксалин-2-ил]-3-нитробензолсульфонамид
274		N-[3-((4-[(4-аминофенил)окси]фенил)амино)хиноксалин-2-ил]бензолсульфонамид
275		4-бром-N-[3-[(9-этил-9H-карбазол-3-ил)амино]хиноксалин-2-ил]бензолсульфонамид

276		N-(3-[(9-этил-9H-карбазол-3-ил)амино]хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
277		N-(3-[(2-йодфенил)амино]хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
278		N-(3-[(1-фенилэтил)амино]хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
279		4-бром-N-{3-[(4-бромфенил)амино]хиноксалин-2-ил}бензолсульфонамид
280		4-бром-N-{3-[(4-хлорфенил)амино]хиноксалин-2-ил}бензолсульфонамид
281		4-бром-N-{3-[(нафталин-2-иламино)хиноксалин-2-ил]бензолсульфонамид
282		N-(3-[(2,3-диметилфенил)амино]-6-метилхиноксалин-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид
283		4-хлор-N-{3-[(2-йодфенил)амино]хиноксалин-2-ил}бензолсульфонамид
284		N-(3-[(4-(октилокси)фенил)амино]-хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид

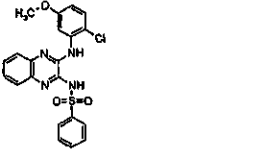
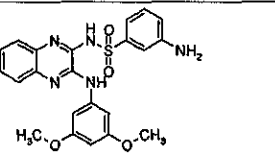
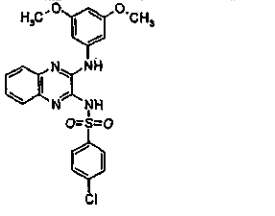
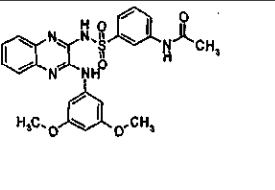
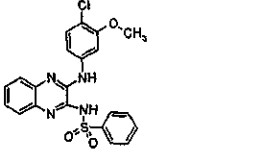
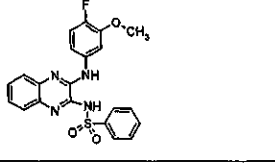
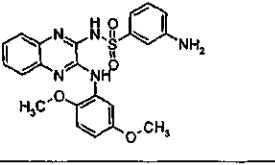
285		N-[3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-иламино)хиноксалин-2-ил]-3-нитробензолсульфонамид
286		N-(3-[(2-бром-4-метилфенил)амино]хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
287		N-[3-((4-[(3-аминофенил)сульфонил]фенил)амино)хиноксалин-2-ил]-4-хлорбензолсульфонамид
288		N-[3-((2-[(дифторметил)окси]фенил)амино)хиноксалин-2-ил]-3-нитробензолсульфонамид
289		8-[(3-[(4-метилфенил)сульфонил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]хинолин-2-карбоновая кислота
290		этил 3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(4-[(3-[(3-нитрофенил)сульфонил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]фенил)пропаноат
291		N-[3-(хинолин-6-иламино)хиноксалин-2-ил]бензолсульфонамид

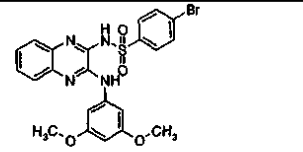
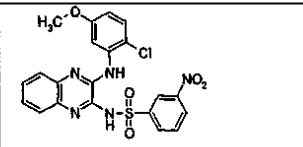
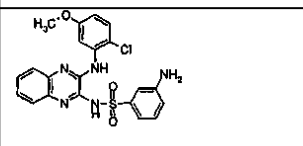
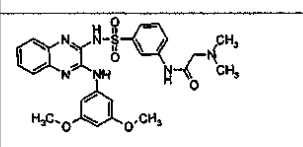
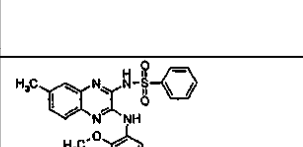
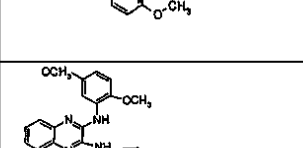
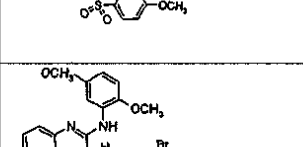
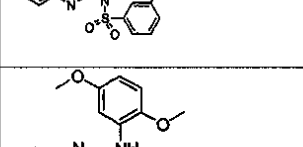
292		4-([3-([4-((ацетиламино)фенил)сульфонил] амино)хиноксалин-2- ил]амино)фенил тиоцианат
293		1-[3-([4-((ацетиламино)фенил)сульфонил] амино)хиноксалин-2-ил]-4- метилпиридиний
294		N-(3-[(2- хлорфенил)амино]хиноксалин-2- ил)-3-нитробензолсульфонамид
295		4-метил-N-[3- (фениламино)хиноксалин-2- ил]бензолсульфонамид
296		4-метил-N-[3-[(2- метилфенил)амино]хиноксалин-2- ил]бензолсульфонамид
297		4-метил-N-[3-[(4- метилфенил)амино]хиноксалин-2- ил]бензолсульфонамид
298		N-(3-[(4- хлорфенил)амино]хиноксалин-2- ил)-4-метилбензолсульфонамид

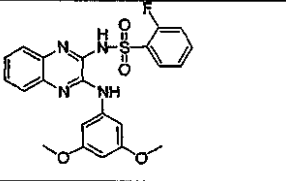
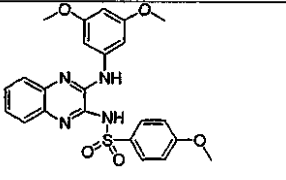
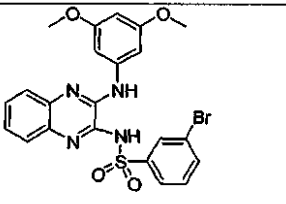
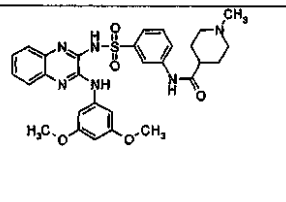
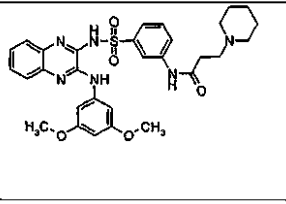
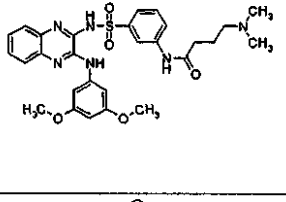
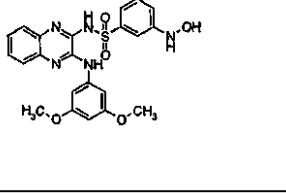
299		4-метил-N-[3-(нафталин-2-иламино)хиноксалин-2-ил]бензолсульфонамид
300		N-(4-[(3-[(4-бромфенил)амино]хиноксалин-2-ил)амино]сульфонил)фенил)ацетамид
301		N-(4-[(3-[(2-метилфенил)амино]хиноксалин-2-ил)амино]сульфонил)фенил)ацетамид
302		N-(3-[бис(фенилметил)амино]-хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
303		4-[(3-[(4-метилфенил)сульфонил]амино)хиноксалин-2-ил)амино]бензойная кислота
304		2-гидрокси-4-[(3-[(4-метилфенил)сульфонил]амино)хиноксалин-2-ил)амино]бензойная кислота
305		4-бром-N-(3-{[2-(метокси)фенил]амино}-хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
306		N-(3-[(3-гидроксифенил)амино]хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид

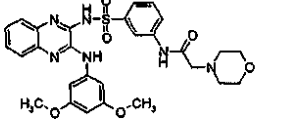
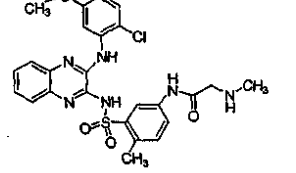
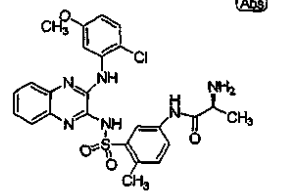
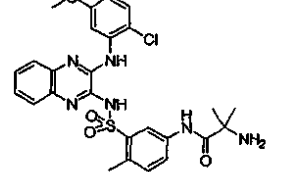
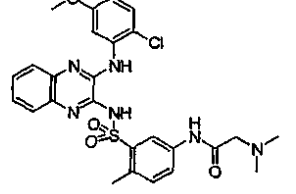
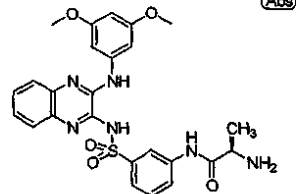
307		N-[3-(нафталин-1-иламино)хиноксалин-2-ил]бензолсульфонамид
308		3-метил-1-(3-((4-метилфенил)сульфонил)амино)хиноксалин-2-ил)пиридиний
309		N-(3-((3-((4-хлорфенил)сульфонил)амино)-7-(метокси)хиноксалин-2-ил)амино)фенил)ацетамид
310		N-(3-((3-((4-хлорфенил)сульфонил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)фенил)ацетамид
311		N-(3-((4-бромфенил)амино)хиноксалин-2-ил)-4-хлорбензолсульфонамид
312		N-(3-((2,4-диметилфенил)амино)-6-метилхиноксалин-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид
313		N-(3-((3,4-диметилфенил)амино)хиноксалин-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид
314		N-(3-((2,5-диметилфенил)амино)-6-метилхиноксалин-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид
315		этил 4-((3-((4-хлорфенил)сульфонил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)бензоат

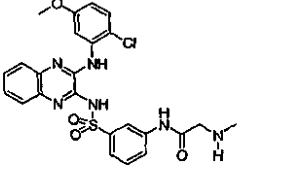
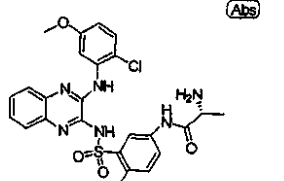
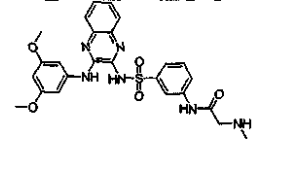
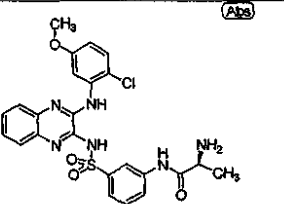
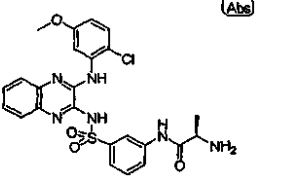
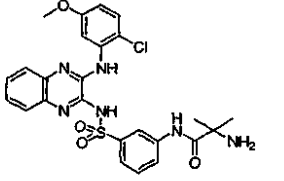
316		4-хлор-N- { 3- [(4-этилфенил) амино] хиноксалин-2-ил) бензолсульфонамид
317		4-хлор-N- (6-метил-3- { (4-метокси) фенил] амино) хиноксалин-2-ил) бензолсульфонамид
318		4-хлор-N- { 3- [(4-хлорфенил) амино] -6-метилхиноксалин-2-ил) бензолсульфонамид
319		N- (3- { (4-хлор-2, 5-бис (метокси) фенил] амино) хиноксалин-2-ил) бензолсульфонамид
320		N- (3- { (3, 5-бис (метокси) фенил] амино) хиноксалин-2-ил) бензолсульфонамид
321		N- (3- { (3, 5-бис (метокси) фенил] амино) хиноксалин-2-ил) -4-метилбензолсульфонамид
322		N- (3- { (3, 5-бис (метокси) фенил] амино) хиноксалин-2-ил) -3-нитробензолсульфонамид
323		N- (3- { (2-метил-5-(метокси) фенил] амино) хиноксалин-2-ил) бензолсульфонамид

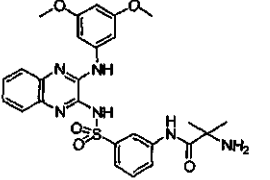
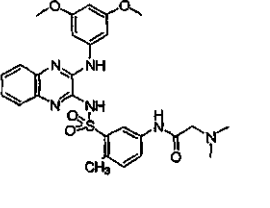
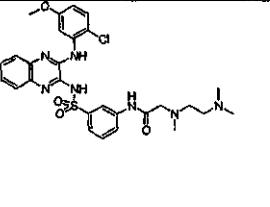
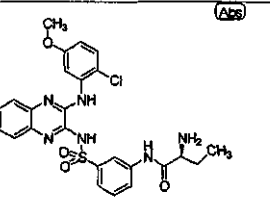
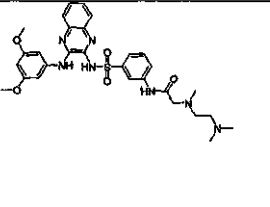
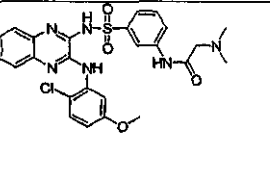
324		N-[3-(2-хлор-5-метокси-фениламино)-хиноксалин-2-ил]-бензолсульфонамид
325		3-амино-N-(3-([3,5-бис(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
326		N-(3-([3,5-бис(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил)-4-хлорбензолсульфонамид
327		N-(3-([3-([3,5-бис(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил]амино)сульфонил)фенил)ацетамид
328		N-(3-([4-хлор-3-(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
329		N-(3-([4-фтор-3-(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
330		3-амино-N-(3-([2,5-бис(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид

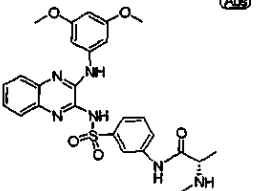
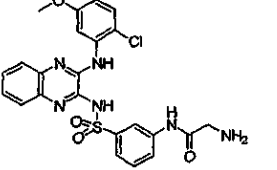
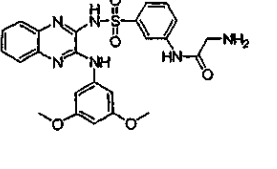
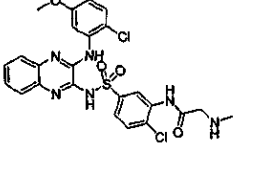
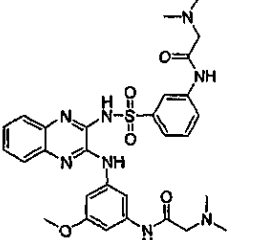
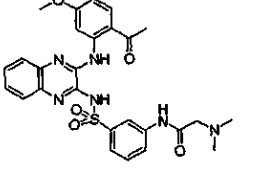
331		N-(3-([3,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2-ил)-4- бромбензолсульфонамид
332		N-(3-([2-хлор-5- (метокси)фенил]амино) хиноксалин-2-ил)-3- нитробензолсульфонамид
333		3-амино-N-(3-([2-хлор-5- (метокси)фенил]амино) хиноксалин-2- ил)бензолсульфонамид
334		N-(3-([3-([3,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2- ил]амино)сульфонил)фенил)-N-2- ,N-2-диметилглицинамид
335		N-(3-([2,5- бис(метокси)фенил]амино)-7- метилхиноксалин-2- ил)бензолсульфонамид
336		N-(3-([2,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2-ил)-4- (метокси)бензолсульфонамид
337		N-(3-([2,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2-ил)-3- бромбензолсульфонамид
338		N-(3-([2,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2-ил)-3- фторбензолсульфонамид

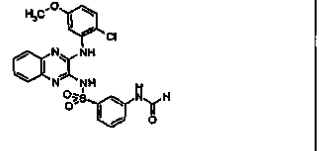
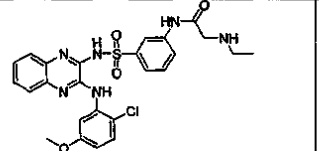
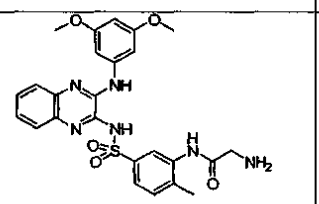
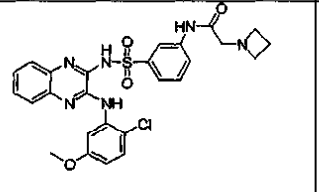
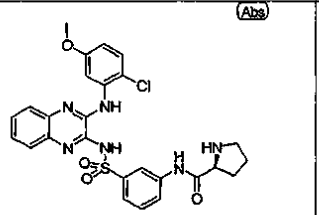
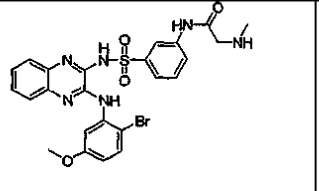
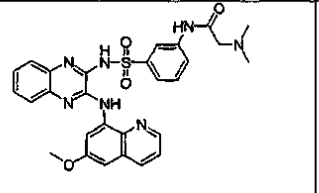
339		N-(3-([3,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2-ил)-2- фторбензолсульфонамид
340		N-(3-([3,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2-ил)-4- (метокси)бензолсульфонамид
341		N-(3-([3,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2-ил)-3- бромбензолсульфонамид
342		N-(3-([(3-([3,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-1- метилпиперидин-4-карбоксамид
343		N-(3-([(3-([3,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-3- пиперидин-1-илпропанамид
344		N-(3-([(3-([3,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-4- (диметиламино)бутанамид
345		N-(3-([3,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2-ил)-3- (гидроксиамино) бензолсульфонамид

346		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-2- морфолин-4-илацетамид
347		N-(3-{{(3-{{(2-хлор-5- (метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}-4- метилфенил)-N-2- метилглицинамид
348		N-(3-{{(3-{{(2-хлор-5- (метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}-4- метилфенил)-1-аланинамид
349		N-(3-{{(3-{{(2-хлор-5- (метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}-4- метилфенил)-2-метилаланинамид
350		N-(3-{{(3-{{(2-хлор-5- (метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}-4- метилфенил)-N-2-, N-2- диметилглицинамид
351		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-D- аланинамид

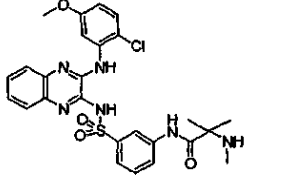
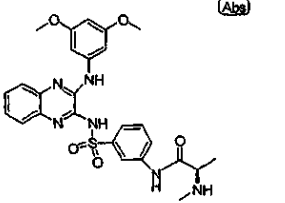
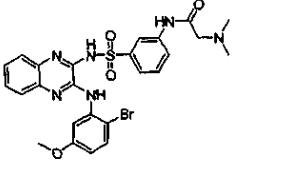
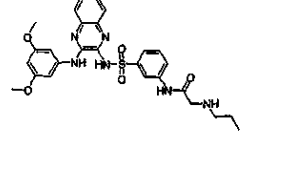
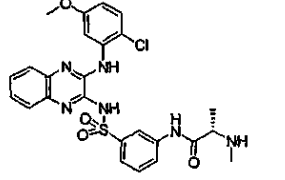
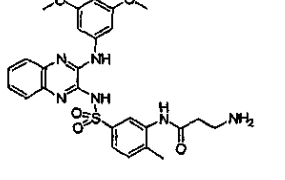
352		<p>N-(3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)фенил)-N-2-метилглицинамид</p>
353		<p>N-(3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)-4-метилфенил)-D-аланинамид</p>
354		<p>N-(3-((3-((3,5-бис(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)фенил)-N-2-метилглицинамид</p>
355		<p>N-(3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)фенил)-1-аланинамид</p>
356		<p>N-(3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)фенил)-D-аланинамид</p>
357		<p>N-(3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)фенил)-2-метилаланинамид</p>

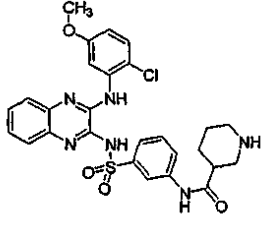
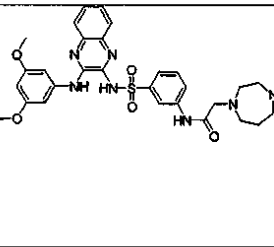
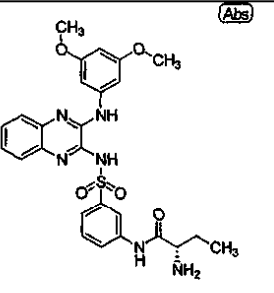
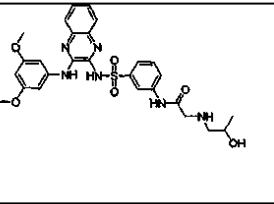
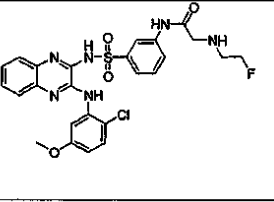
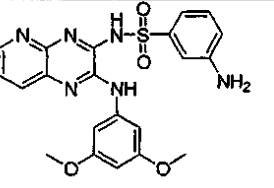
358		N-(3-((3-(3,5- бис (метокси) фенил] амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -2- метилаланинамид
359		N-(3-((3-(3,5- бис (метокси) фенил] амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) -4- метилфенил) -N-2-, N-2- диметилглицинамид
360		N-(3-((3-(2-хлор-5- (метокси) фенил] амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -N-2- [2- (диметиламино) этил] -N-2- метилглицинамид
361		(2S)-2-амино-N-(3-((3-(2- хлор-5- (метокси) фенил] амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) бутанамид
362		N-(3-((3-(3,5- бис (метокси) фенил] амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -N-2- [2- (диметиламино) этил] -N-2- метилглицинамид
363		N-(3-((3-(2-хлор-5- (метокси) фенил] амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -N-2- , N-2-диметилглицинамид

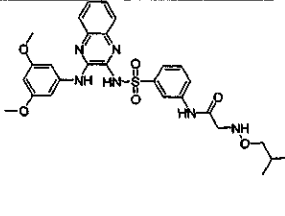
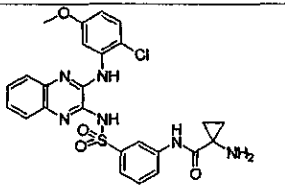
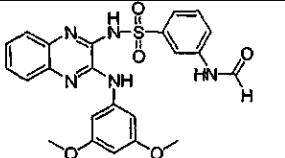
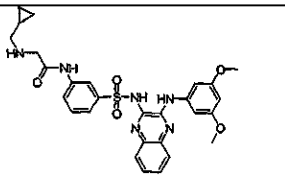
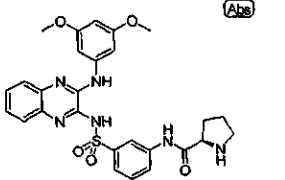
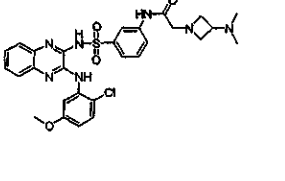
364		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-N-2- метил-1-аланинамид
365		N-(3-{{(3-{{(2-хлор-5- (метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил) глицинамид
366		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил) глицинамид
367		N-(2-хлор-5-{{(3-{{(2-хлор-5- (метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-N-2- метилглицинамид
368		2-(диметиламино)-N-(3-(N-(3- (3-(2- (диметиламино)ацетидамо)-5- метоксифениламино)хиноксалин- 2-ил)сульфамойл}фенил)ацетидамид
369		N-(3-{{(3-{{(2-ацетил-5- (метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-N-2- ,N-2-диметилглицинамид

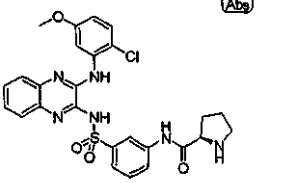
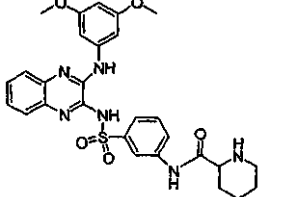
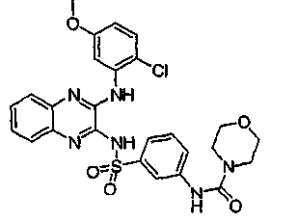
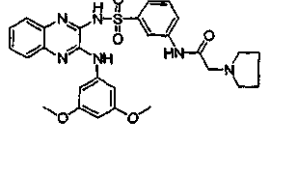
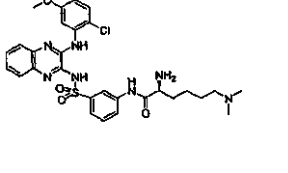
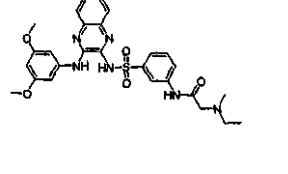
370		N-(3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)-3-(формиламино)бензолсульфонамид
371		N-(3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)фенил)-N-2-этилглицинамид
372		N-(5-((3-((3,5-бис(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)-2-метилфенил)глицинамид
373		2-азетидин-1-ил-N-(3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)фенил)ацетамида
374	 (Abs)	N-(3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)фенил)-1-пролинамид
375		N-(3-((3-((2-бром-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)фенил)-N-2-метилглицинамид
376		N,N-диметил-N-(3-((3-((6-(метокси)хинолин-8-ил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)фенил)глицинамид

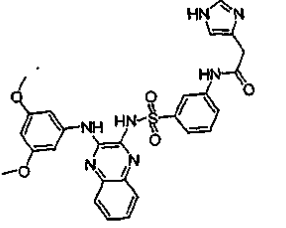
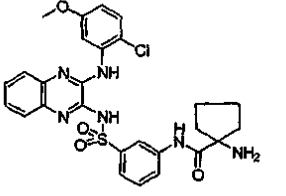
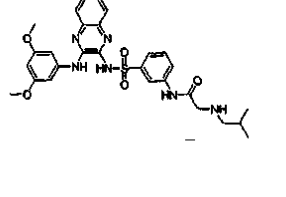
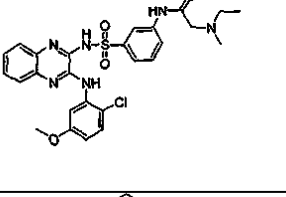
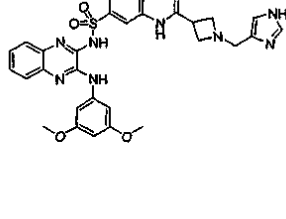
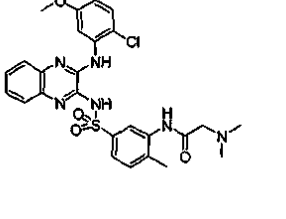
377	<p style="text-align: right;">(Abs)</p>	N-(3-((3-([3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-L- аланинамид
378	<p style="text-align: right;">(Abs)</p>	N-(3-((3-([2-хлор-5- (метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-N-2- метил-D-аланинамид
379	<p style="text-align: right;">(Abs)</p>	N-(3-((3-([3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-L- пролинамид
380	<p style="text-align: right;">(Abs)</p>	N-(3-((3-([3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-D- серинамид
381	<p style="text-align: right;">(Abs)</p>	N-(3-((3-([3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил) азетидин-3-карбоксамид

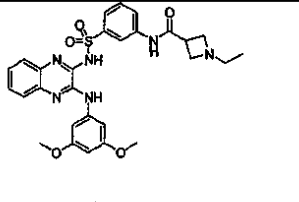
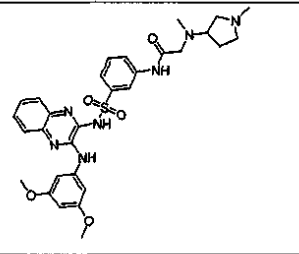
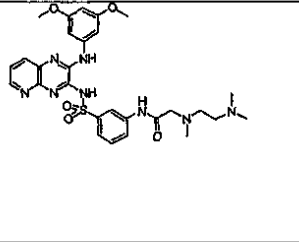
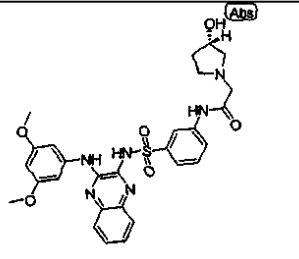
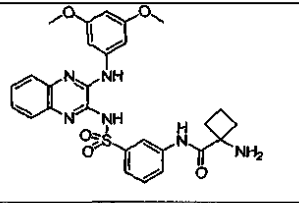
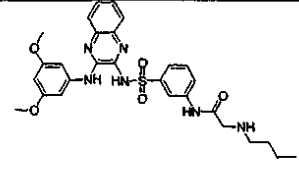
382		N-(3-[[3-[[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино]хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)фенил)-N-2-,2-диметилаланинаמיד
383		N-(3-[[3-[[3,5-бис(метокси)фенил]амино]хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)фенил)-N-2-метил-D-аланинаמיד
384		N-(3-[[3-[[2-бром-5-(метокси)фенил]амино]хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)фенил)-N-2-,N-2-диметилглицинаמיד
385		N-(3-[[3-[[3,5-бис(метокси)фенил]амино]хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)фенил)-N-2-пропилглицинаמיד
386		N-(3-[[3-[[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино]хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)фенил)-N-2-метил-L-аланинаמיד
387		N-(5-[[3-[[3,5-бис(метокси)фенил]амино]хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)-2-метилфенил)-бета-аланинаמיד

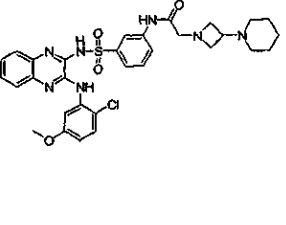
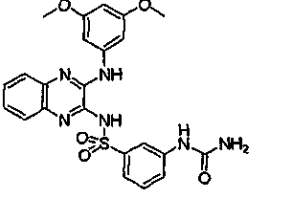
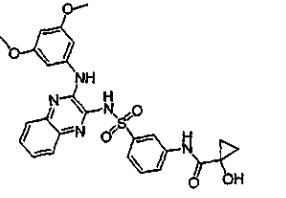
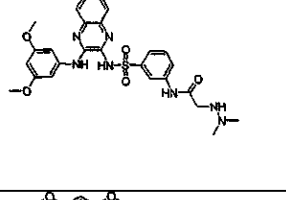
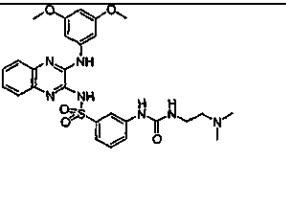
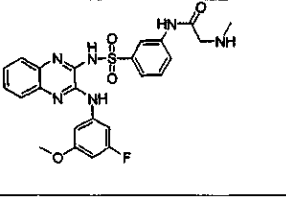
388		N-(3-[[3-([2-хлор-5-(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид
389		N-(3-[[3-([3,5-бис(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)фенил)-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)ацетамид
390		(2S)-2-амино-N-(3-[[3-([3,5-бис(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)фенил)бутанамид
391		N-(3-[[3-([3,5-бис(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)фенил)-N-2-(2-гидроксипропил)глицинамид
392		N-(3-[[3-([2-хлор-5-(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)фенил)-N-2-(2-фторэтил)глицинамид
393		3-амино-N-(2-([3,5-бис(метокси)фенил]амино)пиридо[2,3-в]пиазин-3-ил)бензолсульфонамид

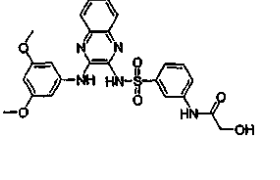
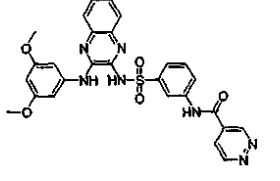
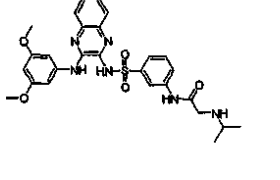
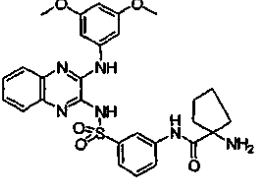
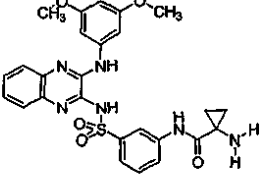
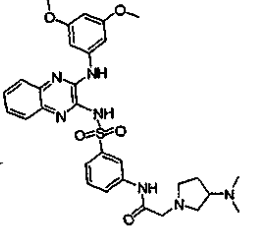
394		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -N-2- [(2- метилпропил) окси] глицина́ид
395		1-амино-N-(3-((3-((2-хлор-5- (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) циклопропанкарбоксамид
396		N-(3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2-ил) -3- (формиламино) бензолсульфона́ид
397		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -N-2- (циклопропилметил) глицина́ид
398		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -D- пролина́ид
399		N-(3-((3-((2-хлор-5- (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -2- [3-(диметиламино) азетидин-1- ил] ацета́ид

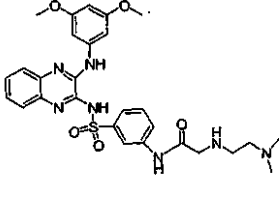
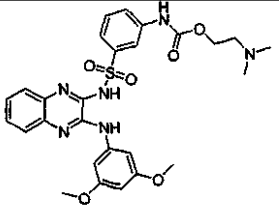
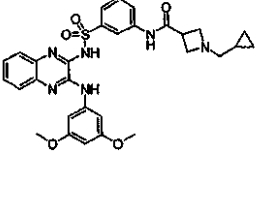
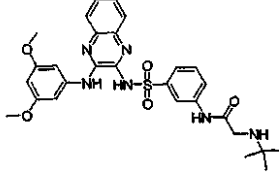
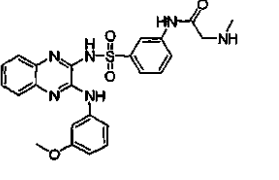
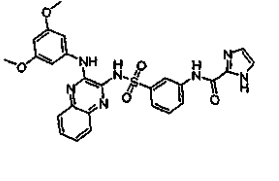
400		N-(3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)фенил)-D-пролинамид
401		N-(3-((3-((3,5-бис(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)фенил)пиперидин-2-карбоксамида
402		N-(3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)фенил)морфолин-4-карбоксамида
403		N-(3-((3-((3,5-бис(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)фенил)-2-пирролидин-1-илацетамида
404		N-(3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)фенил)-N-6-, N-6-диметил-L-лизинамида
405		N-(3-((3-((3,5-бис(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)фенил)-N-2-этил-N-2-метилглицинамида

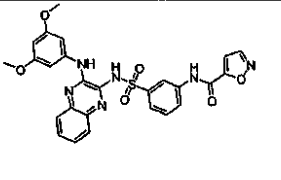
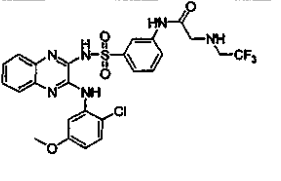
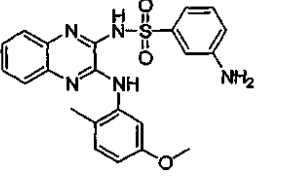
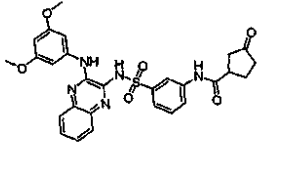
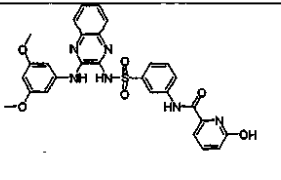
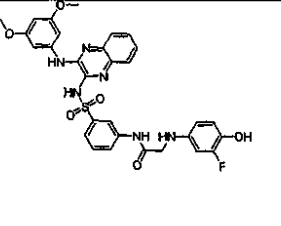
406		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-2- (1H-имидазол-4-ил)ацетамид
407		1-амино-N-(3-{{(3-{{(2-хлор-5- (метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил) циклопентанкарбоксамид
408		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-N-2- (2-метилпропил)глицинамид
409		N-(3-{{(3-{{(2-хлор-5- (метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-N-2- этил-N-2-метилглицинамид
410		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино}- хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-1- (1H-имидазол-4- илметил)азетидин-3-карбоксамид
411		N-(5-{{(3-{{(2-хлор-5- (метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}-2- метилфенил)-N-2-,N-2- диметилглицинамид

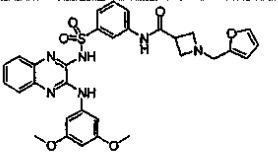
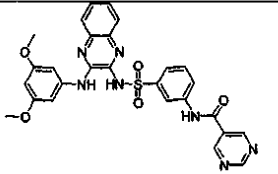
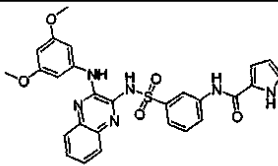
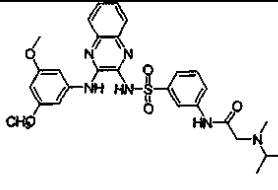
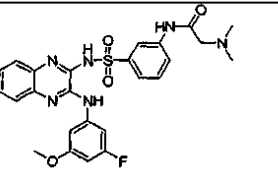
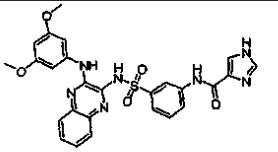
412		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-1- этилазетидин-3-карбоксамид
413		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-N-2- метил-N-2-(1-метилпирролидин- 3-ил)глицинамид
414		N-(3-{{(2-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} пиридо[2,3-b]пиазин-3- ил)амино]сульфонил}фенил)-N-2- [2-(диметиламино)этил]-N-2- метилглицинамид
415		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-2- [(3S)-3-гидрокси-пирролидин-1- ил]ацетамида
416		1-амино-N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил) циклобутанкарбоксамид
417		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-N-2- бутилглицинамид

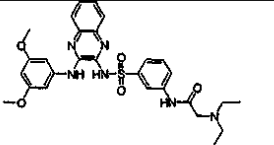
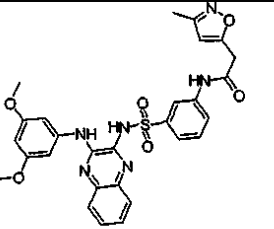
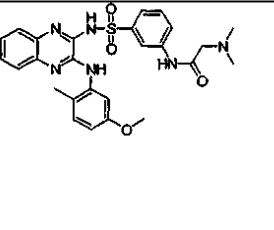
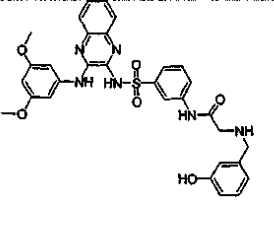
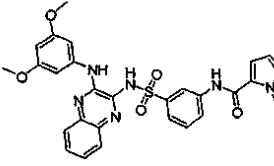
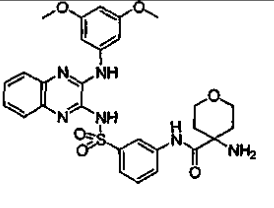
418		N-(3-([3-([2-хлор-5-(метокси)фенил)амино]хиноксалин-2-ил)амино]сульфонил)фенил)-2-(3-пиперидин-1-илазетидин-1-ил)ацетамид
419		3-[(аминокарбонил)амино]-N-(3-([3,5-бис(метокси)фенил)амино]хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
420		N-(3-([3-([3,5-бис(метокси)фенил)амино]хиноксалин-2-ил)амино]сульфонил)фенил)-1-гидроксициклопропанкарбоксамида
421		N-(3-([3-([3,5-бис(метокси)фенил)амино]хиноксалин-2-ил)амино]сульфонил)фенил)-2-(2,2-диметилгидразино)ацетамид
422		N-(3-([3,5-бис(метокси)фенил)амино]хиноксалин-2-ил)-3-[[2-(диметиламино)этил]амино]карбонил)амино]бензолсульфонамид
423		N-(3-([3-([3-фтор-5-(метокси)фенил)амино]хиноксалин-2-ил)амино]сульфонил)фенил)-N-2-метилглицинамид

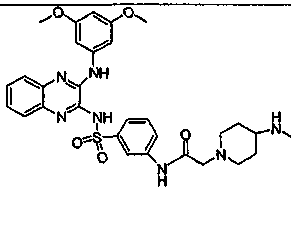
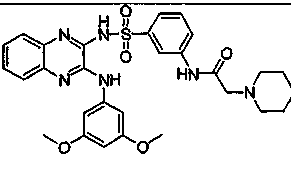
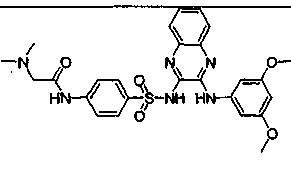
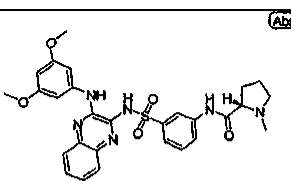
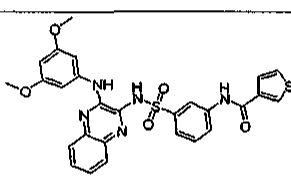
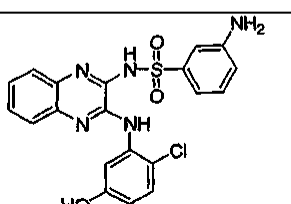
424		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино) сульфонил) фенил)-2- гидроксиацетамид
425		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино) сульфонил) фенил) пиридазин-4-карбоксамид
426		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино) сульфонил) фенил)-N-2- (1-метилэтил) глицинамид
427		1-амино-N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино) сульфонил) фенил) циклопентанкарбоксамид
428		1-амино-N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино) сульфонил) фенил) циклопропанкарбоксамид
429		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино) сульфонил) фенил)-2- [3-(диметиламино) пирролидин-1- ил] ацетамид

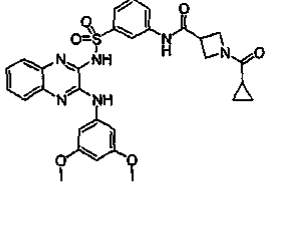
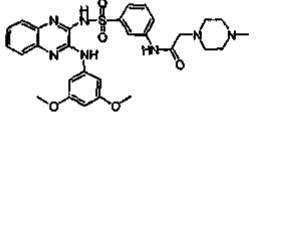
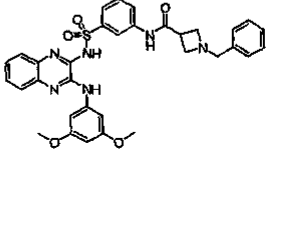
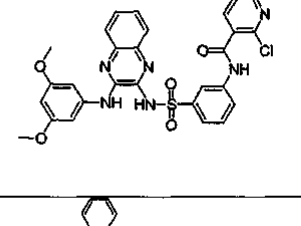
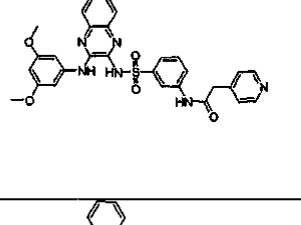
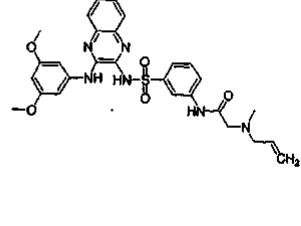
430		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-N-2- [2- (диметиламино)этил]глицинамид
431		2-(диметиламино)этил(3-{{(3- {{(3,5-бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино[сульфонил}фенил) карбамат
432		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-1- (циклопропилметил)азетидин-3- карбоксамид
433		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-N-2- (1,1-диметилэтил)глицинамид
434		N-2-метил-N-(3-{{(3-{{(3- (метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил) глицинамид
435		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-1H- имидазол-2-карбоксамид

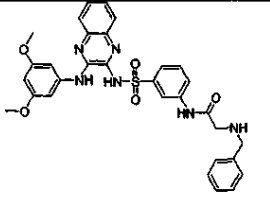
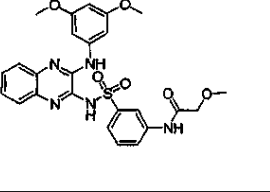
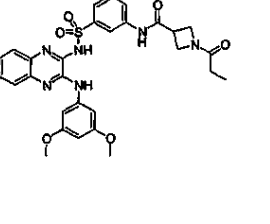
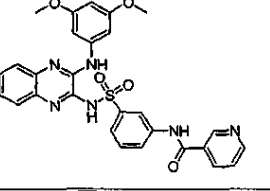
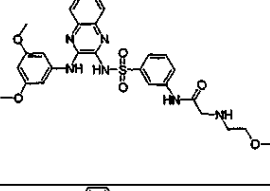
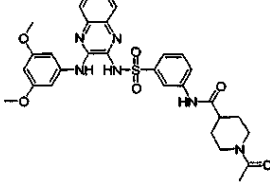
436		N-(3-((3-([3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил) изоксазол-5-карбоксамида
437		N-(3-((3-([2-хлор-5- (метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-N-2- (2,2,2-трифторэтил)глицинамида
438		3-амино-N-(3-([2-метил-5- (метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)бензолсульфонамида
439		N-(3-((3-([3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-3- оксоциклопентанкарбоксамида
440		N-(3-((3-([3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-6- гидроксипиридин-2-карбоксамида
441		N-(3-((3-([3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-N-2- (3-фтор-4- гидроксифенил)глицинамида

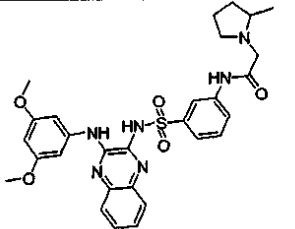
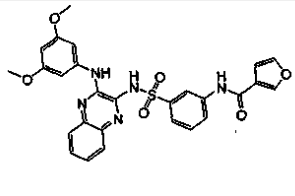
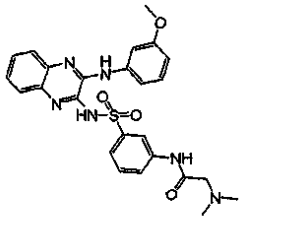
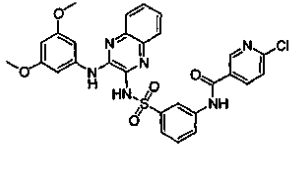
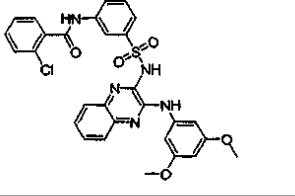
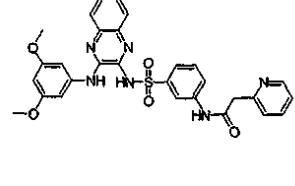
442		N-(3-((3-([3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-1- (фуран-2-илметил)азетидин-3- карбоксамид
443		N-(3-((3-([3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил) пиримидин-5-карбоксамид
444		N-(3-((3-([3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-1H- пиррол-2-карбоксамид
445		N-(3-((3-([3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-N-2- метил-N-2-(1- метилэтил)глицинамид
446		N-(3-((3-([3-фтор-5- (метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-N-2- ,N-2-диметилглицинамид
447		N-(3-((3-([3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-1H- имидазол-4-карбоксамид

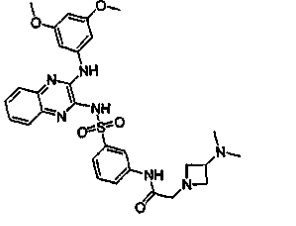
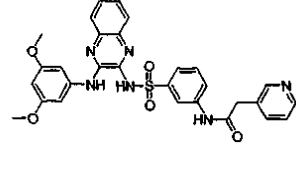
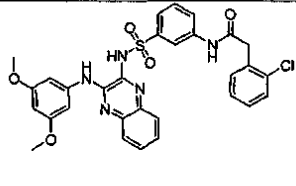
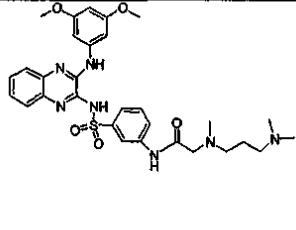
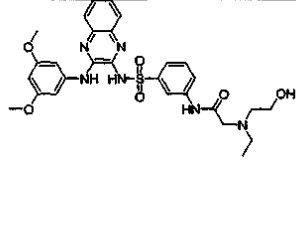
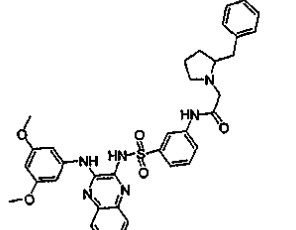
448		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -N-2- , N-2-диэтилглицинамид
449		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -2- (3-метилизоксазол-5- ил) ацетамид
450		N-2-, N-2-диметил-N-(3-((3- { 2-метил-5- (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) глицинамид
451		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -N-2- [(3- гидроксифенил) метил] глицинамид
452		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -1- метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид
453		4-амино-N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) тетрагидро-2Н-пиран-4- карбоксамид

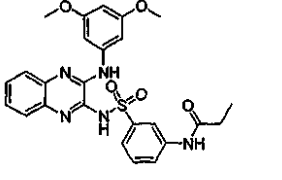
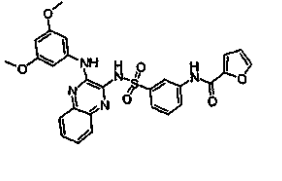
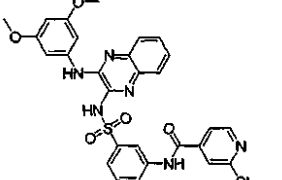
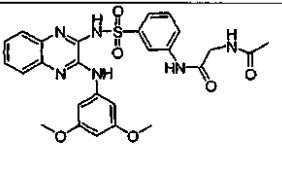
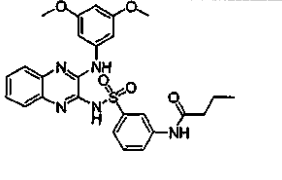
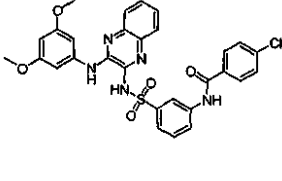
454		N-(3-[[3-([3,5-бис(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)фенил)-2-[4-(метиламино)пиперидин-1-ил]ацетамид
455		N-(3-[[3-([3,5-бис(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)фенил)-2-пиперидин-1-илацетамид
456		N-(4-[[3-([3,5-бис(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)фенил)-N-2-,N-2-диметилглицинамид
457		N-(3-[[3-([3,5-бис(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)фенил)-1-метил-1-пролинамид
458		N-(3-[[3-([3,5-бис(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)фенил)тиофен-3-карбоксамид
459		3-амино-N-(3-[(2-хлор-5-гидроксифенил)амино]хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид

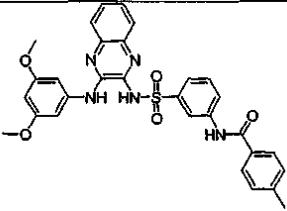
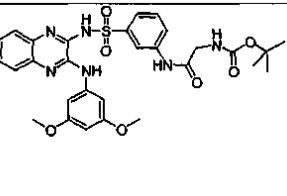
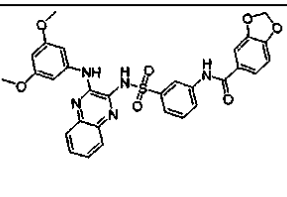
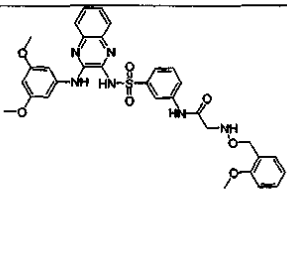
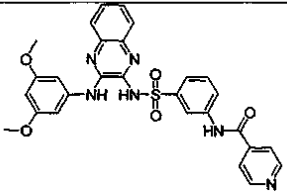
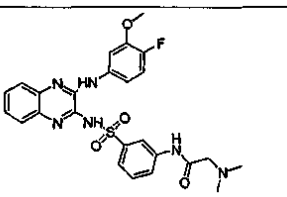
460		N-(3-[[3-([3,5-бис(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)фенил)-1-(циклопропилкарбонил)азетидин-3-карбоксамид
461		N-(3-[[3-([3,5-бис(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)фенил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамид
462		N-(3-[[3-([3,5-бис(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)фенил)-1-(фенилметил)азетидин-3-карбоксамид
463		N-(3-[[3-([3,5-бис(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)фенил)-2-хлорпиридин-3-карбоксамид
464		N-(3-[[3-([3,5-бис(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)фенил)-2-пиридин-4-илацетамид
465		N-(3-[[3-([3,5-бис(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)фенил)-N-2-метил-N-2-проп-2-ен-1-илглицинамид

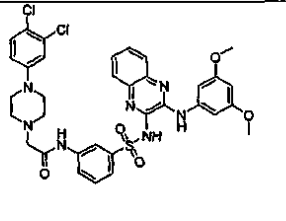
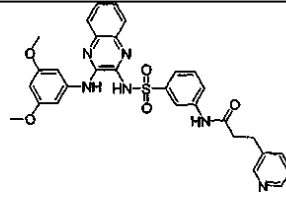
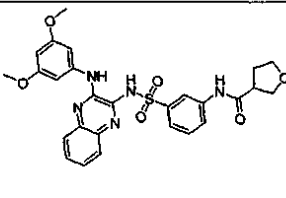
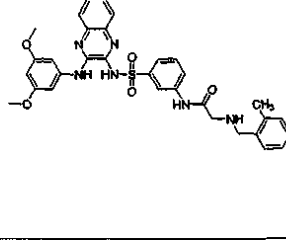
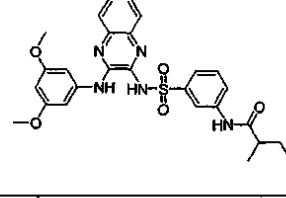
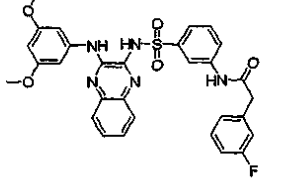
466		N-(3-((3-((3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-N-2- (фенилметил)глицинамид
467		N-(3-((3-((3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-2- (метокси)ацетамида
468		N-(3-((3-((3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-1- пропаноилазетидин-3- карбоксамид
469		N-(3-((3-((3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)- пиридин-3-карбоксамид
470		N-(3-((3-((3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-N-2- [2-(метокси)этил]глицинамид
471		1-ацетил-N-(3-((3-((3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)- пиперидин-4-карбоксамид

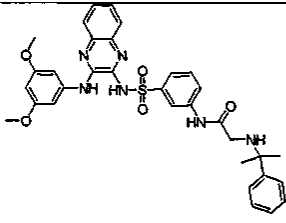
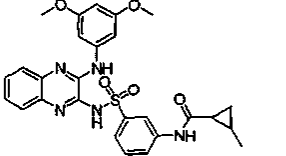
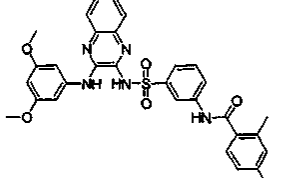
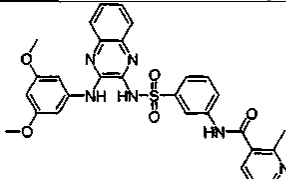
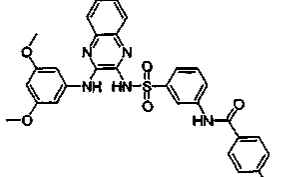
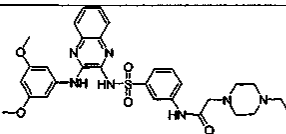
472		N-(3-((3-([3,5- бис(метокси)фенил)амино] хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-2- (2-метилпирролидин-1- ил)ацетамид
473		N-(3-((3-([3,5- бис(метокси)фенил)амино] хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил) фуран-3-карбоксамид
474		N,N-диметил-N-(3-([3-([3- (метокси)фенил)амино] хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил) глицинамид
475		N-(3-([3-([3-([3,5- бис(метокси)фенил)амино] хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-6- хлорпиридин-3-карбоксамид
476		N-(3-([3-([3-([3,5- бис(метокси)фенил)амино] хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-2- хлорбензамид
477		N-(3-([3-([3-([3,5- бис(метокси)фенил)амино] хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-2- пиридин-2-илацетамид

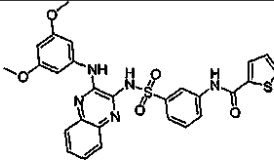
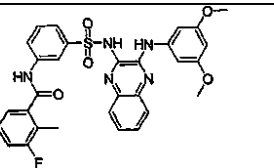
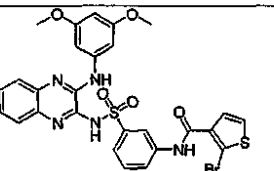
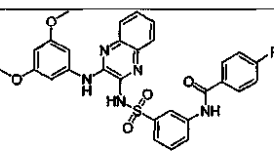
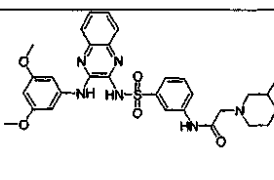
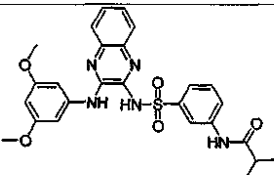
478		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино}сульфонил)фенил}-2- [3-(диметиламино)азетидин-1- ил]ацетамид
479		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино}сульфонил)фенил}-2- пиридин-3-илацетамид
480		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино}сульфонил)фенил}-2- (2-хлорфенил)ацетамид
481		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино}сульфонил)фенил}-N-2- [3-(диметиламино)пропил]-N-2- метилглицинамид
482		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино}сульфонил)фенил}-N-2- этил-N-2-(2- гидроксиэтил)глицинамид
483		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино}сульфонил)фенил}-2- [2-(фенилметил)пирролидин-1- ил]ацетамид

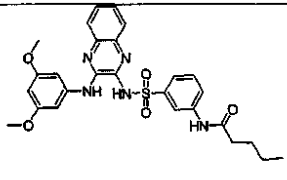
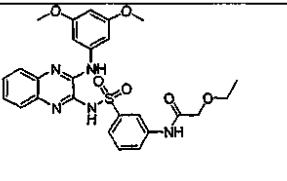
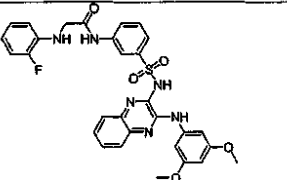
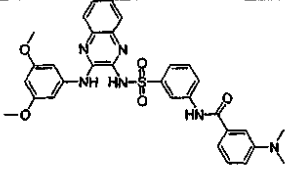
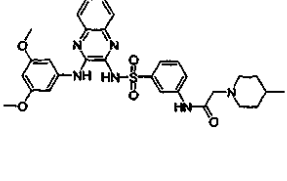
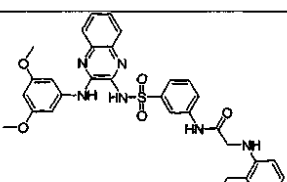
484		N-(3-((3-(3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) пропана́мид
485		N-(3-((3-(3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) фуран-2-карбоксамид
486		N-(3-((3-(3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил)-2- хлорпиридин-4-карбоксамид
487		N-2-ацетил-N-(3-((3-(3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) глицина́мид
488		N-(3-((3-(3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) бутана́мид
489		N-(3-((3-(3,5- бис (метокси) фенил) [амино] хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил)-4- хлорбенза́мид

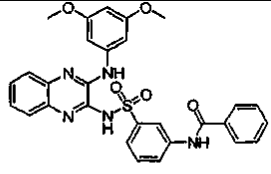
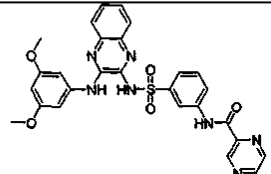
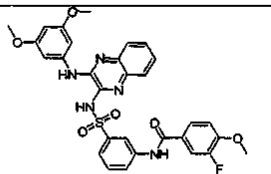
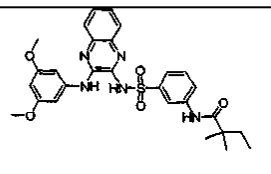
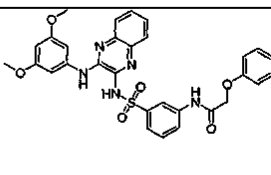
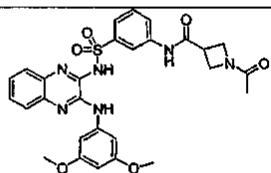
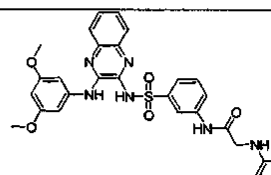
490		<p>N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -4- метилбензамид</p>
491		<p>1,1-диметилэтил(2-((3-((3- { {3,5-бис (метокси) фенил) амино} хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) амино)-2-оксоэтил) карбамат</p>
492		<p>N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино)- хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -1,3- бензодиоксоле-5-карбоксамид</p>
493		<p>N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -N-2- { {2- (метокси) фенил) метил} окси) глицинамид</p>
494		<p>N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) пиридин-4-карбоксамид</p>
495		<p>N-(3-((3-((4-фтор-3- (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -N-2- ,N-2-диметилглицинамид</p>

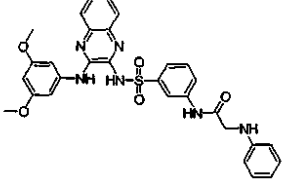
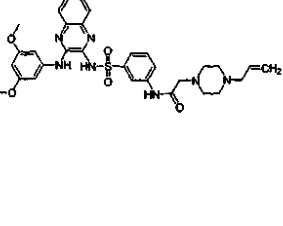
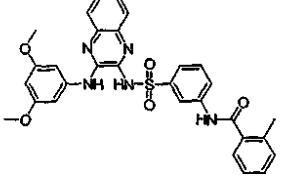
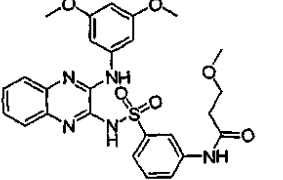
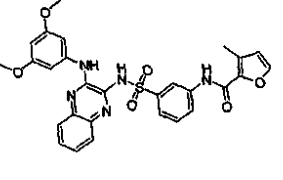
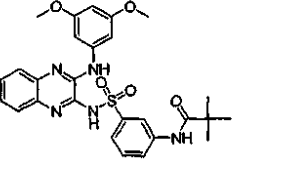
496		<p>N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -2- [4-(3,4-дихлорфенил) пиперазин- 1-ил] ацетамид</p>
497		<p>N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -3- пиридин-3-илпропана́мид</p>
498		<p>N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) тетрагидрофуран-3-карбоксамид</p>
499		<p>N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -N-2- [(2- метилфенил) метил] глицина́мид</p>
500		<p>N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -2- метилбу́тана́мид</p>
501		<p>N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -2- (3-фторфенил) ацетамид</p>

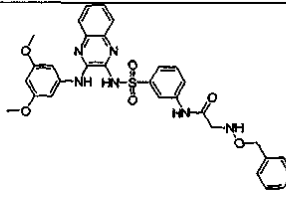
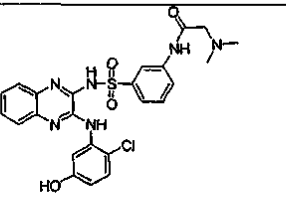
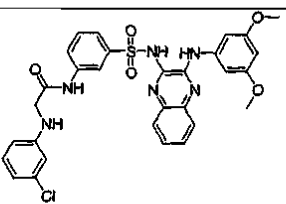
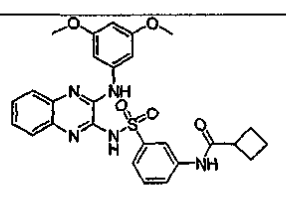
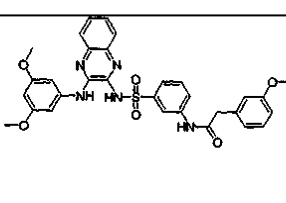
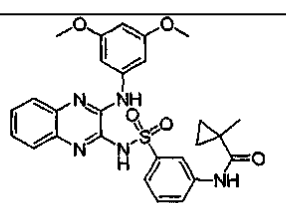
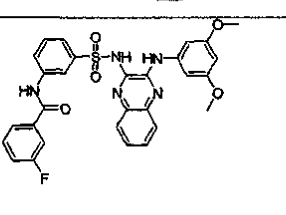
502		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино}сульфонил}фенил)-N-2- (1-метил-1- фенилэтил)глицинамид
503		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино}сульфонил}фенил)-2- метилциклопропанкарбоксамид
504		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино}сульфонил}фенил)-2- метил-4-(метокси)бензамид
505		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино}сульфонил}фенил)-2- метилпиридин-3-карбоксамид
506		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино}сульфонил}фенил)-4- (метокси)бензамид
507		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино}сульфонил}фенил)-2- (4-этилпиперазин-1-ил)ацетамид

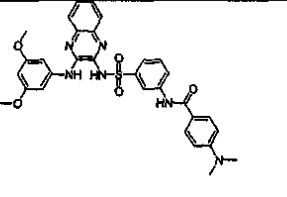
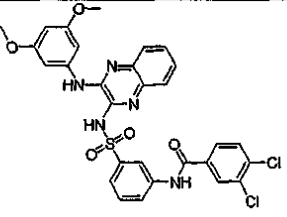
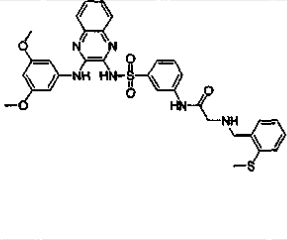
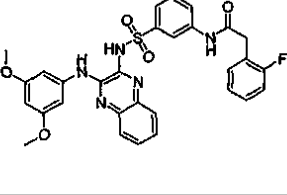
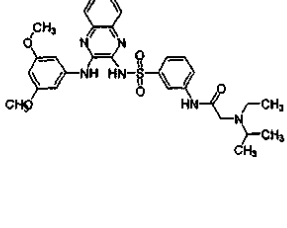
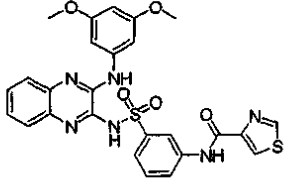
508		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино}сульфонил}фенил) тиофен-2-карбоксамид
509		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино}сульфонил}фенил)-3- фтор-2-метилбензамид
510		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино}сульфонил}фенил)-2- бромтиофен-3-карбоксамид
511		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино}сульфонил}фенил)-4- фторбензамид
512		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино}сульфонил}фенил)-2- (3-метилпиперидин-1- ил)ацетамид
513		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино}сульфонил}фенил)-2- метилпропанамид

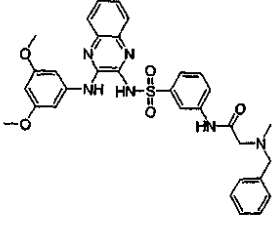
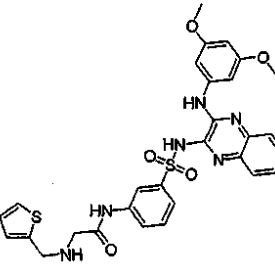
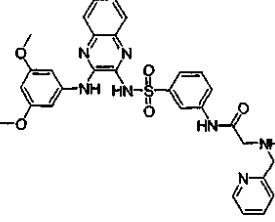
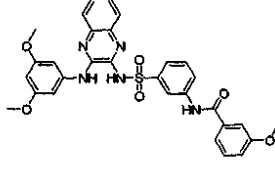
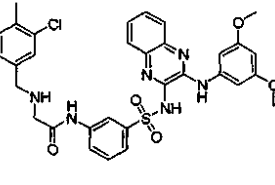
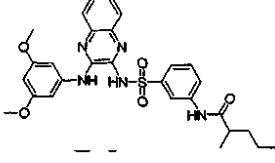
514		N-(3-((3-((3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил) пентанамид
515		N-(3-((3-((3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-2- (этилокси)ацетамид
516		N-(3-((3-((3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-N-2- (2-фторфенил)глицинамид
517		N-(3-((3-((3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-3- (диметиламино)бензамид
518		N-(3-((3-((3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-2- (4-метилпиперидин-1- ил)ацетамид
519		N-(3-((3-((3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-N-2- (2-пропилфенил)глицинамид

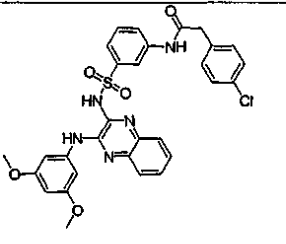
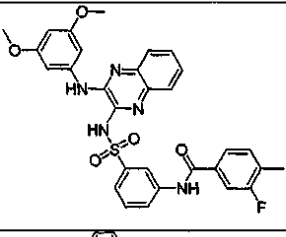
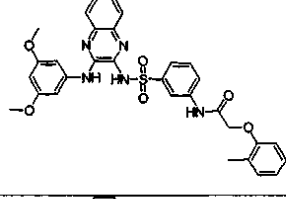
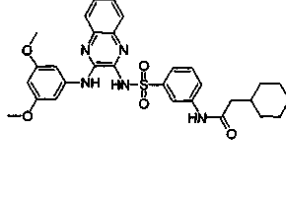
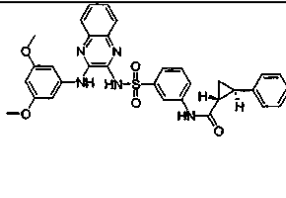
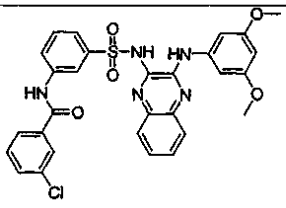
520		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) бензамид
521		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) пиразине-2-карбоксамид
522		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -3- фтор-4- (метокси) бензамид
523		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -2,2- диметилбутанамид
524		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -2- [(4-фторфенил) окси] ацетамид
525		1-ацетил-N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) азетидин-3-карбоксамид
526		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -N-2- (4-метилфенил) глицинамид

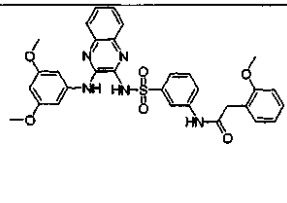
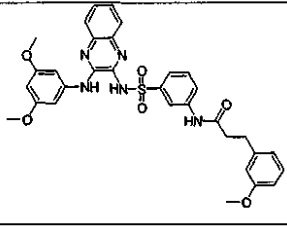
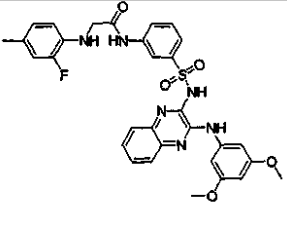
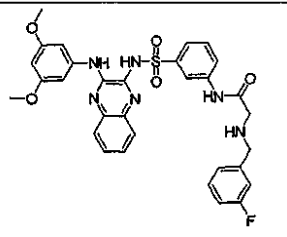
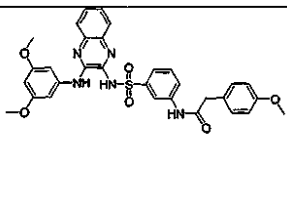
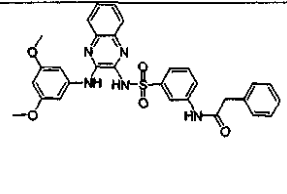
527		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -N-2- фенилглицинамид
528		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -2- (4-проп-2-ен-1-илпиперазин-1- ил) ацетамид
529		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -2- метилбензамид
530		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -3- (метокси) пропанамида
531		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -3- метилфуран-2-карбоксамид
532		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -2,2- диметилпропанамида

533		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-N-2- [(фенилметил)окси]глицинамид
534		N-{3-[[{3-[(2-хлор-5- гидроксифенил)амино]хиноксалин -2-ил)амино]сульфонил{фенил}- N-2-, N-2-диметилглицинамид
535		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-N-2- (3-хлорфенил)глицинамид
536		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил) циклобутанкарбоксамид
537		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-2- [3-(метокси)фенил]ацетамида
538		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-1- метилциклопропанкарбоксамид
539		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-3- фторбензамида

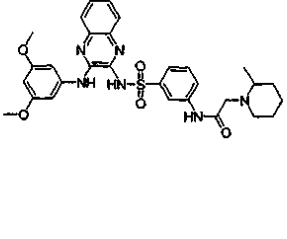
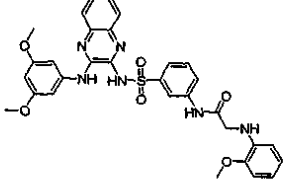
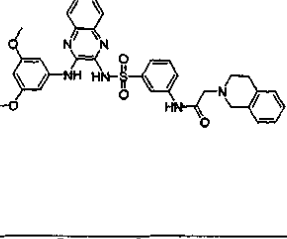
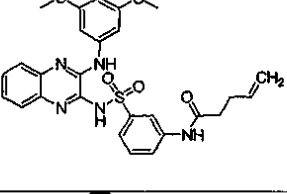
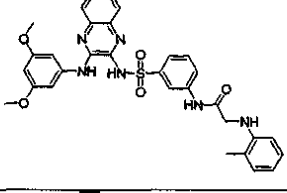
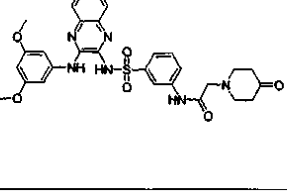
540		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -4- (диметиламино) бензамид
541		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -3, 4- дихлорбензамид
542		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -N-2- { [2- (метилтио) фенил] метил } глицинамид
543		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -2- (2-фторфенил) ацетамид
544		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -N-2- этил-N-2- (1- метилэтил) глицинамид
545		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) - хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -1, 3- тиазол-4-карбоксамид

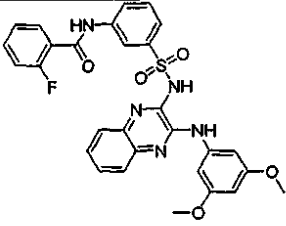
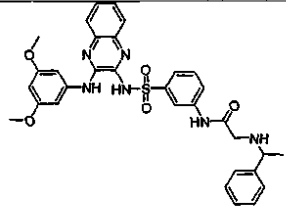
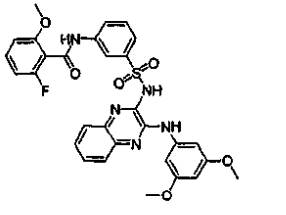
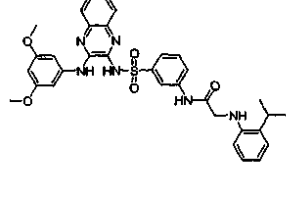
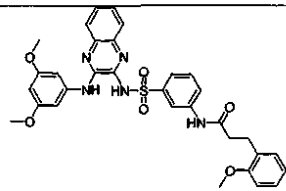
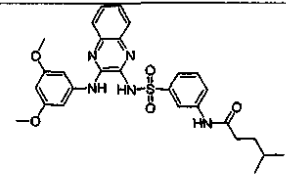
546		<p>N-(3-((3-((3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-N-2- метил-N-2- (фенилметил)глицинамид</p>
547		<p>N-(3-((3-((3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-N-2- (2-тиенилметил)глицинамид</p>
548		<p>N-(3-((3-((3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-N-2- (пиридин-2-илметил)глицинамид</p>
549		<p>N-(3-((3-((3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-3- (метокси)бензамид</p>
550		<p>N-(3-((3-((3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-N-2- [(3-хлор-4- метилфенил)метил]глицинамид</p>
551		<p>N-(3-((3-((3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-2- метилпентанамид</p>

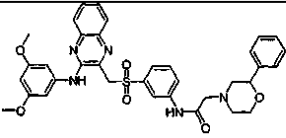
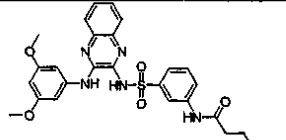
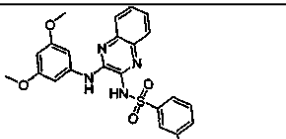
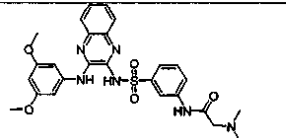
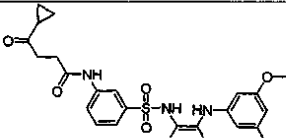
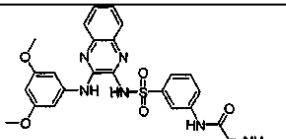
552		N-(3-[[3-([3,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2- ил]амино]сульфонил)фенил)-2- (4-хлорфенил)ацетамид
553		N-(3-[[3-([3,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2- ил]амино]сульфонил)фенил)-3- фтор-4-метилбензамид
554		N-(3-[[3-([3,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2- ил]амино]сульфонил)фенил)-2- [(2-метилфенил)окси]ацетамид
555		N-(3-[[3-([3,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2- ил]амино]сульфонил)фенил)-2- циклогексилацетамид
556		(1R,2R)-N-(3-[[3-([3,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2- ил]амино]сульфонил)фенил)-2- фенилциклопропанкарбоксамид
557		N-(3-[[3-([3,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2- ил]амино]сульфонил)фенил)-3- хлорбензамид

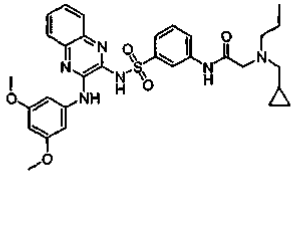
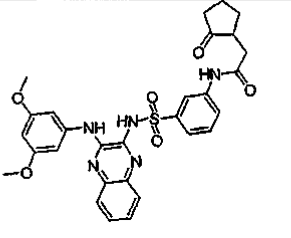
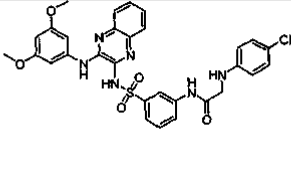
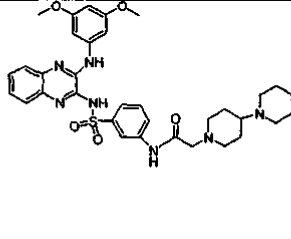
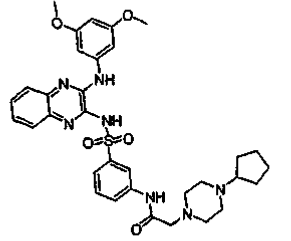
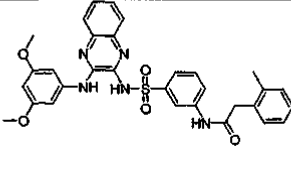
558		N-(3-[[3-[[3,5- бис(метокси)фенил]амино] хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-2- [2-(метокси)фенил]ацетамид
559		N-(3-[[3-[[3,5- бис(метокси)фенил]амино] хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-3- [3-(метокси)фенил]пропанамида
560		N-(3-[[3-[[3,5- бис(метокси)фенил]амино] хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-N-2- (2-фтор-4- метилфенил)глицинамида
561		N-(3-[[3-[[3,5- бис(метокси)фенил]амино] хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-N-2- [(3-фторфенил)метил]глицинамида
562		N-(3-[[3-[[3,5- бис(метокси)фенил]амино] хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-2- [4-(метокси)фенил]ацетамид
563		N-(3-[[3-[[3,5- бис(метокси)фенил]амино] хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-2- фенилацетамид

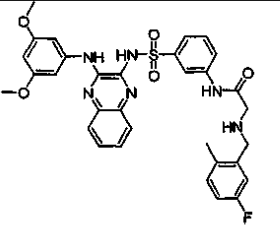
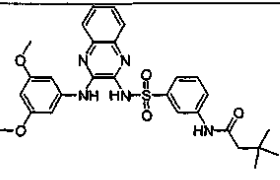
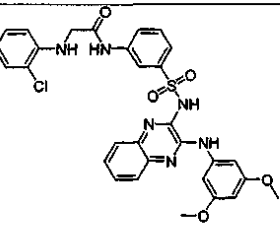
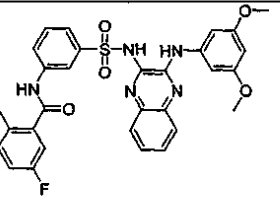
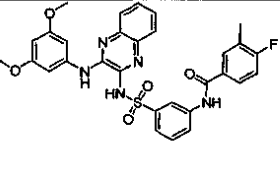
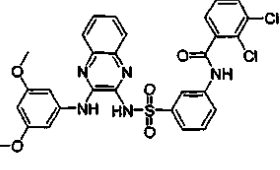
564		N-(3-([3-([3,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2- ил]амино]сульфонил)фенил)-2,4- дихлорбензамид
565		N-(3-([3-([3,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2- ил]амино]сульфонил)фенил)-3- оксоциклогексанкарбоксамид
566		N-(3-([3-([3,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2- ил]амино]сульфонил)фенил)-N-2- (3-фторфенил)глицинамид
567		N-(3-([3-([3,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2- ил]амино]сульфонил)фенил)-2- (3-хлорфенил)ацетамид
568		N-(3-([3-([3,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2- ил]амино]сульфонил)фенил)-N-2- (2-фенилпропил)глицинамид
569		N-(3-([3-([3,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2- ил]амино]сульфонил)фенил)-N-2- [(2,4- диметилфенил)метил]глицинамид

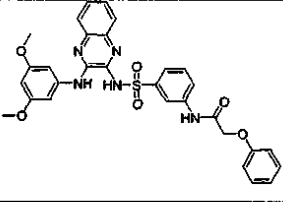
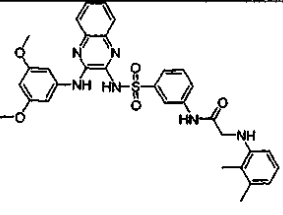
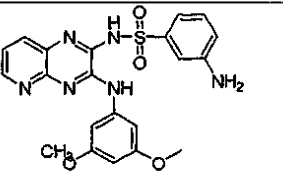
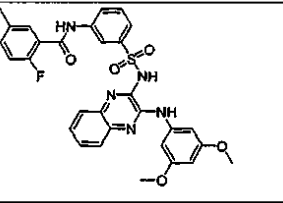
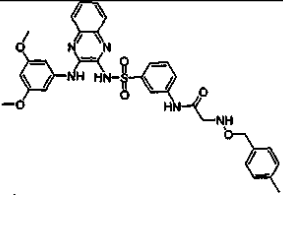
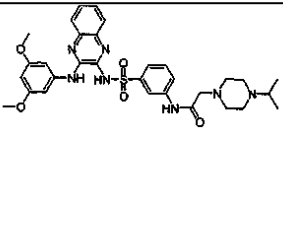
570		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -2- (2-метилпиперидин-1- ил) ацетамид
571		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -N-2- [2-(метокси) фенил] глицинамид
572		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -2- (3,4-дигидроизохинолин-2(1H)- ил) ацетамид
573		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) пент- 4-енамид
574		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -N-2- (2-метилфенил) глицинамид
575		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -2- (4-оксопиперидин-1-ил) ацетамид

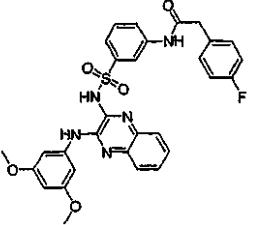
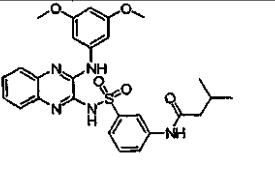
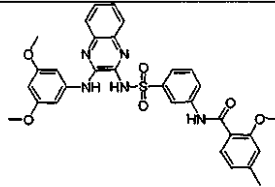
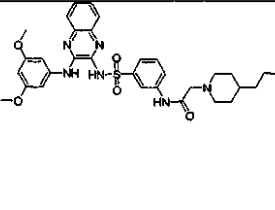
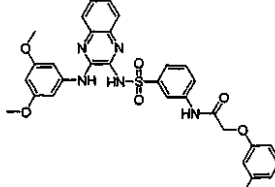
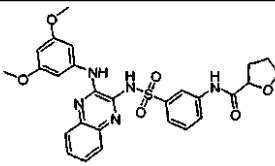
576		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -2- фторбензамид
577		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -N-2- (1-фенилэтил) глицинамид
578		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -2- фтор-6-(метокси) бензамид
579		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -N-2- [2-(1- метилэтил) фенил] глицинамид
580		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -3- [2-(метокси) фенил] пропанамид
581		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) -4- метилпентанамид

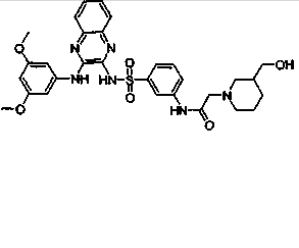
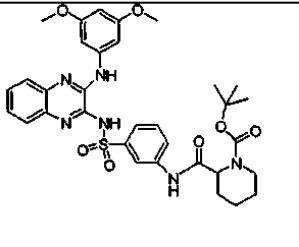
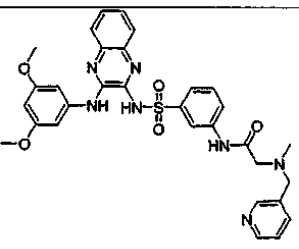
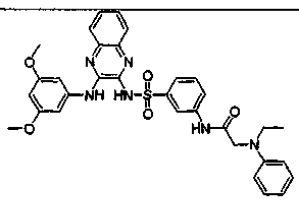
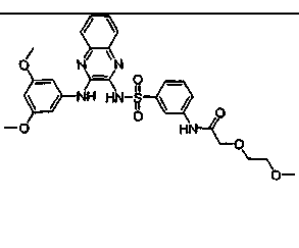
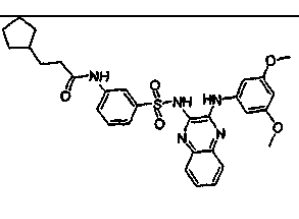
582		<p>N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино}сульфонил)фенил}-2- (2-фенилморфолин-4-ил)ацетамид</p>
583		<p>N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино}сульфонил)фенил}-3- [4-(метокси)фенил]пропанамид</p>
584		<p>N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино}сульфонил)фенил)-N-2- циклопентил-N-2-проп-2-ен-1- илглицинамид</p>
585		<p>N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино}сульфонил)фенил)-N-2- метил-N-2-[2- (метокси)этил]глицинамид</p>
586		<p>N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино}сульфонил)фенил}-4- циклопропил-4-оксобутанамид</p>
587		<p>N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино}сульфонил)фенил)-N-2- [3-(1,1- диметилэтил)фенил]глицинамид</p>

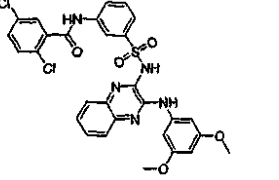
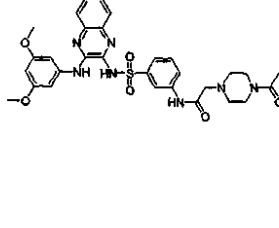
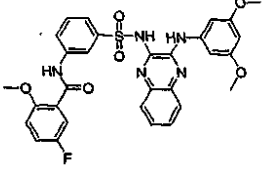
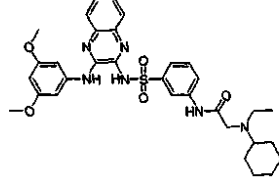
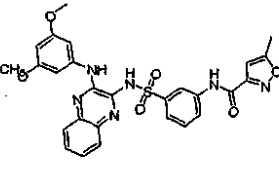
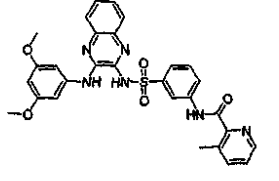
588		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил] амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -N-2- (циклопропилметил) -N-2- пропилглицинамид
589		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил] амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -2- (2-оксоциклопентил) ацетамид
590		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил] амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -N-2- (4-хлорфенил) глицинамид
591		2-(1,4'-бипиперидин-1'-ил) -N- (3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил] амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) - ацетамид
592		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил] амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -2- (4-циклопентилпиперазин-1- ил) ацетамид
593		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил] амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -2- (2-метилфенил) ацетамид

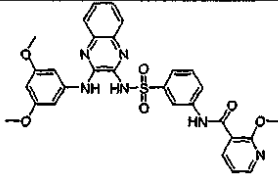
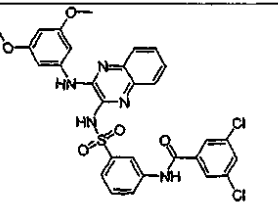
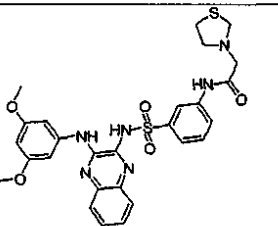
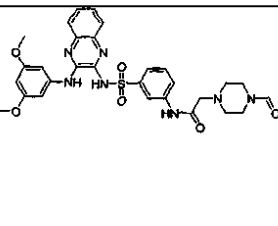
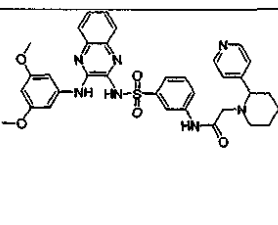
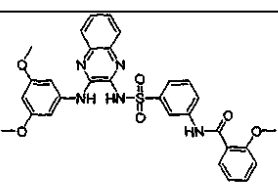
594		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-N-2- [(5-фтор-2- метилфенил)метил]глицинамид
595		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- у)амино]сульфонил}фенил)-3,3- диметилбутанамид
596		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метилокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-N ² - (2-хлорфенил)глицинамид
597		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-5- фтор-2-метилбензамид
598		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-4- фтор-3-метилбензамид
599		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-2,3- дихлорбензамид

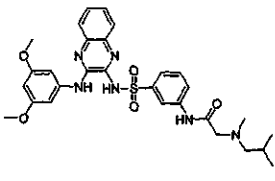
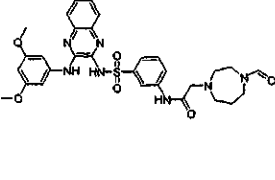
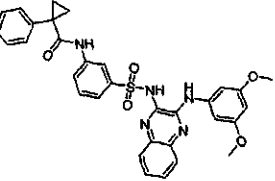
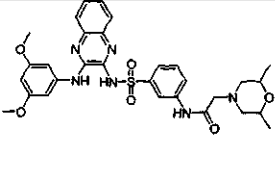
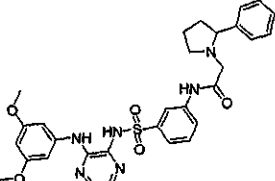
600		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-2- (фенилокси)ацетамид
601		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-N-2- (2,3-диметилфенил)глицинамид
602		3-амино-N-(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} пиридо[2,3-b]пиазин-2- ил)бензолсульфонамид
603		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-2- фтор-5-метилбензамид
604		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-N-2- ((4-метилфенил)метил)окси глицинамид
605		N-(3-{{(3-{{(3,5- бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил}фенил)-2- [4-(1-метилэтил)пиперазин-1- ил]ацетамид

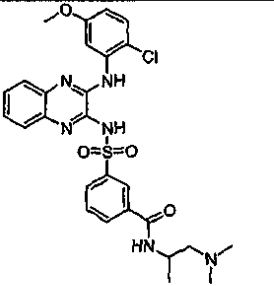
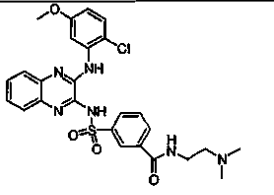
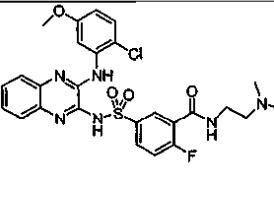
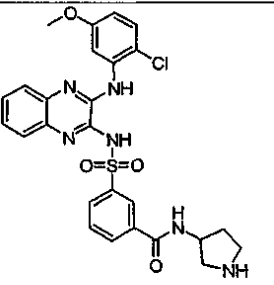
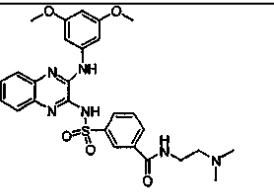
606		N-(3-[[3-([3,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2- ил]амино]сульфонил)фенил)-2- (4-фторфенил)ацетамид
607		N-(3-[[3-([3,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2- ил]амино]сульфонил)фенил)-3- метилбутанамид
608		N-(3-[[3-([3,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2- ил]амино]сульфонил)фенил)-4- метил-2-(метокси)бензамид
609		N-(3-[[3-([3,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2- ил]амино]сульфонил)фенил)-2- (4-пропилпиперидин-1- ил)ацетамид
610		N-(3-[[3-([3,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2- ил]амино]сульфонил)фенил)-2- [(3-метилфенил)окси]ацетамид
611		N-(3-[[3-([3,5- бис(метокси)фенил]амино) хиноксалин-2- ил]амино]сульфонил)фенил) тетрагидрофуран-2-карбоксамид

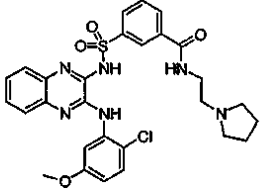
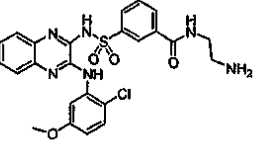
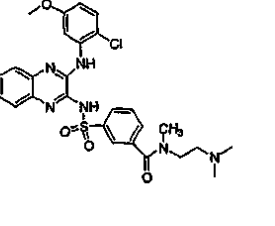
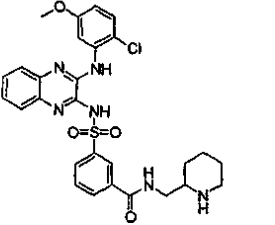
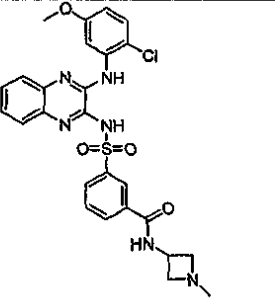
612		<p>N-(3-((3-(3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-2- [3-(гидроксиметил)пиперидин-1- ил]ацетамид</p>
613		<p>1,1-диметилэтил-2-((3-((3- {3,5-бис(метокси)фенил)амино} хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)амино]карбонил)пиперидин-1- карбоксилат</p>
614		<p>N-(3-((3-(3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-N2-2- метил-N2-(пиридин-3- илметил)глицинамид</p>
615		<p>N-(3-((3-(3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино[сульфонил)фенил]-N2-2- этил-N2-фенилглицинамид</p>
616		<p>N-(3-((3-(3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-2- {2- (метокси)этил)окси}ацетамид</p>
617		<p>N-(3-((3-(3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-3- циклопентилпропанамид</p>

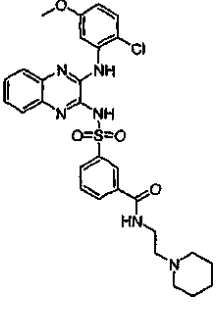
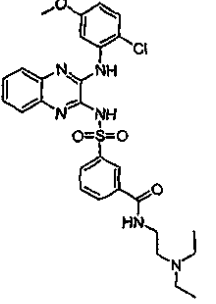
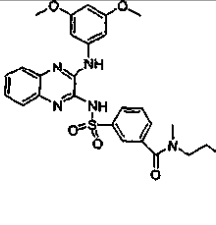
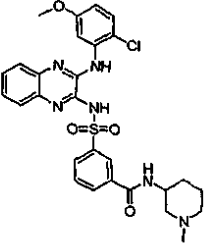
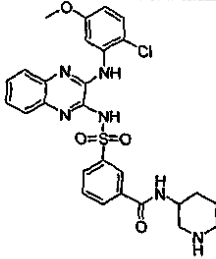
618		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил] амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил)-2,5- дихлорбензамид
619		2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-N- (3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил] амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил) ацетамид
620		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил] амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил)-5- фтор-2-(метокси) бензамид
621		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил] амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил)-N-2- циклопексил-N-2-этилглицинамид
622		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил] амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил)-5- метилизоксазол-3-карбоксамид
623		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил] амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфони́л) фенил)-3- метилпиридин-2-карбоксамид

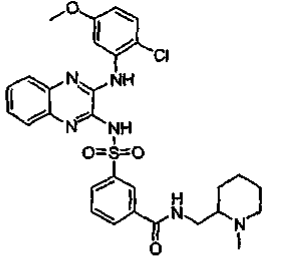
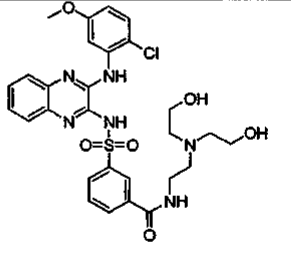
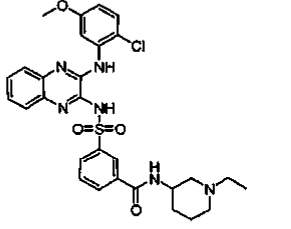
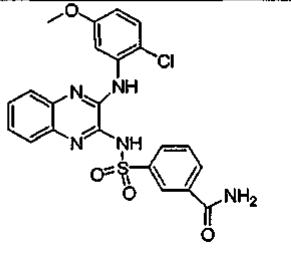
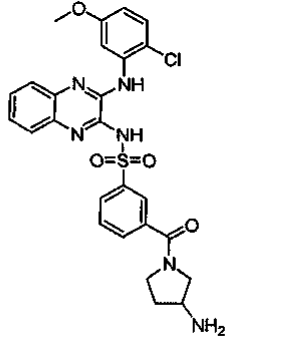
624		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -2- (метокси) пиридин-3-карбоксамид
625		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -3,5- дихлорбензамид
626		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -2- (1,3-тиазолидин-3-ил) ацетамид
627		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -2- (4-формилпиперазин-1- ил) ацетамид
628		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -2- (2-пиридин-4-илпиперидин-1- ил) ацетамид
629		N-(3-((3-((3,5- бис (метокси) фенил) амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -2- (метокси) бензамид

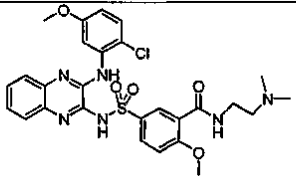
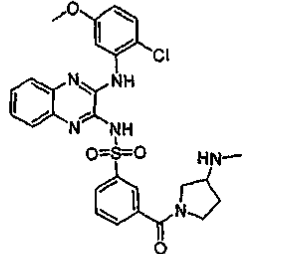
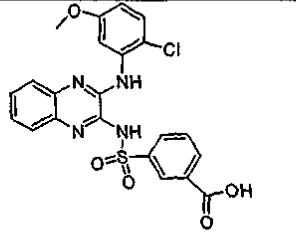
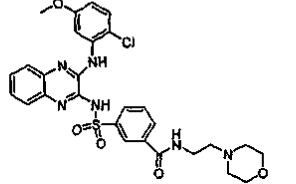
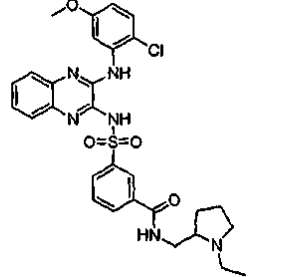
630		N-(3-((3-((3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-N-2- метил-N-2-(2- метилпропил)глицинамид
631		N-(3-((3-((3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-2- (4-формил-1,4-дiazепан-1- ил)ацетамид
632		N-(3-((3-((3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-1- фенилциклопропанкарбоксамид
633		N-(3-((3-((3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-2- (2,6-диметилморфолин-4- ил)ацетамид
634		N-(3-((3-((3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил)-2- (2-фенилпирролидин-1- ил)ацетамид

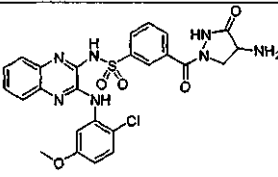
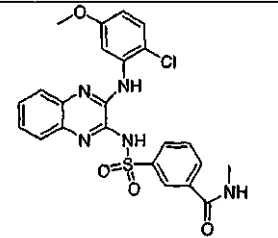
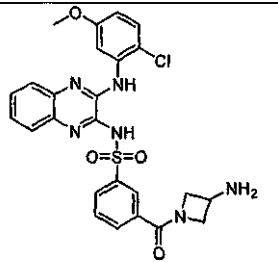
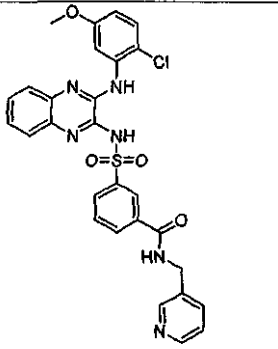
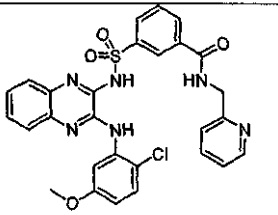
635		3-[[3-([2-хлор-5-(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)-N-[2-(диметиламино)-1-метилэтил]бензамид
636		3-[[3-([2-хлор-5-(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)-N-[2-(диметиламино)этил]бензамид
637		5-[[3-([2-хлор-5-(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)-N-[2-(диметиламино)этил]-2-фторбензамид
638		3-[[3-([2-хлор-5-(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)-N-пирролидин-3-илбензамид
639		3-[[3-([3,5-бис(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)-N-[2-(диметиламино)этил]бензамид

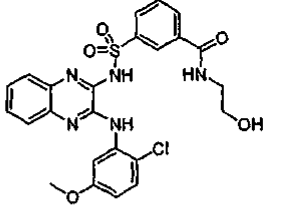
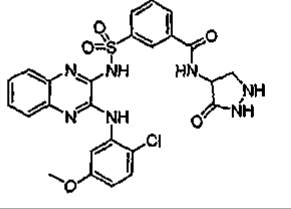
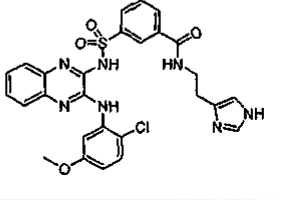
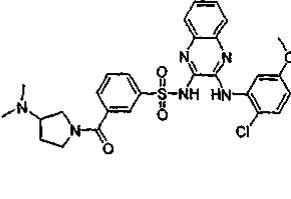
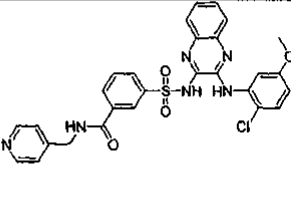
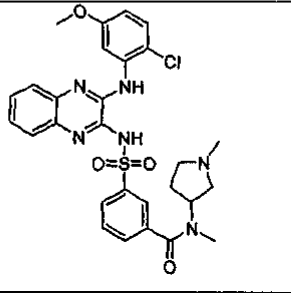
640		3-{{(3-{{(2-хлор-5-(метокси) фенил) амино} хиноксалин-2-ил) амино} сульфонил)-N-(2-пирролидин-1-илэтил) бензамид
641		N-(2-аминоэтил)-3-{{(3-{{(2-хлор-5-(метокси) фенил) амино} хиноксалин-2-ил) амино} сульфонил) бензамид
642		3-{{(3-{{(2-хлор-5-(метокси) фенил) амино} хиноксалин-2-ил) амино} сульфонил)-N-[2-(диметиламино) этил]-N-метилбензамид
643		3-{{(3-{{(2-хлор-5-(метокси) фенил) амино} хиноксалин-2-ил) амино} сульфонил)-N-(пиперидин-2-илметил) бензамид
644		3-{{(3-{{(2-хлор-5-(метокси) фенил) амино} хиноксалин-2-ил) амино} сульфонил)-N-(1-метилазетидин-3-ил) бензамид

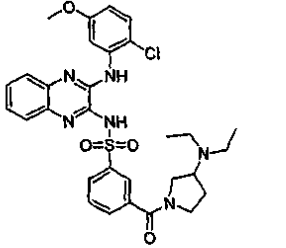
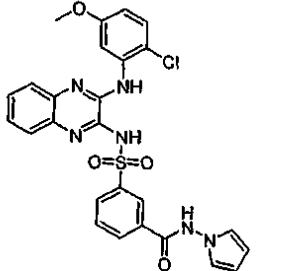
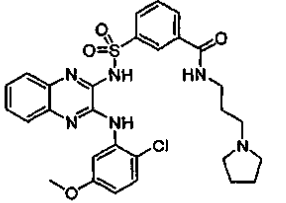
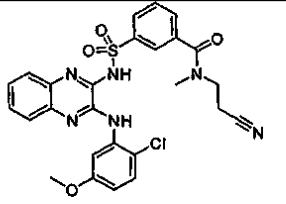
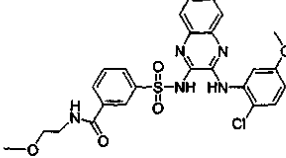
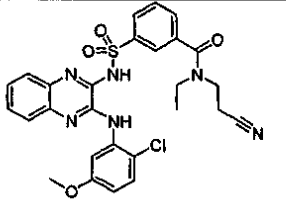
645		3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)-N-(2-пиперидин-1-илэтил)бензамид
646		3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)-N-(2-(диэтиламино)этил)бензамид
647		3-((3-((3,5-бис(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N-метилбензамид
648		3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)бензамид
649		3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)-N-пиперидин-3-илбензамид

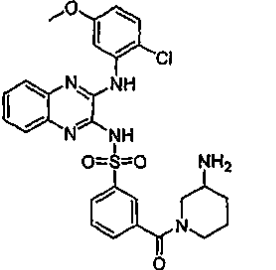
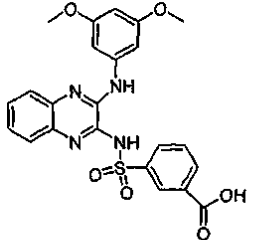
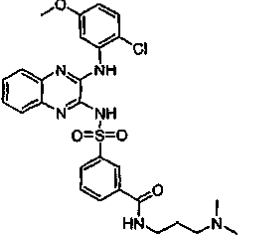
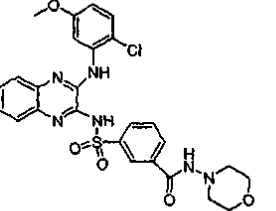
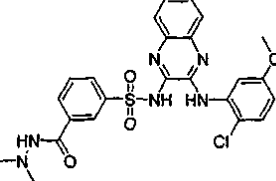
650		3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)-N-((1-метилпиперидин-2-ил)метил)бензамид
651		N-(2-[бис(2-гидроксиэтил)амино]этил)-3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)бензамид
652		3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)-N-(1-этилпиперидин-3-ил)бензамид
653		3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)бензамид
654		3-((3-аминопирролидин-1-ил)карбонил)-N-(3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид

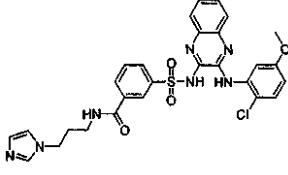
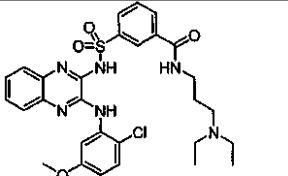
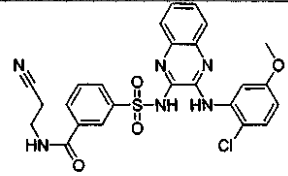
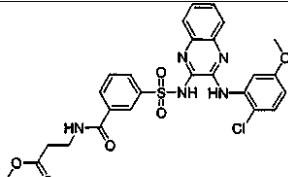
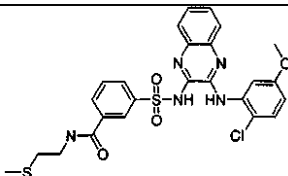
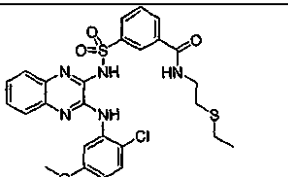
655		5-[[3-[[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино]хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)-N-[2-(диметиламино)этил]-2-(метокси)бензамид
656		N-(3-[[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино]хиноксалин-2-ил)-3-[[3-(метиламино)пирролидин-1-ил]карбонил]бензолсульфонамид
657		3-[[3-[[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино]хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил]бензойная кислота
658		3-[[3-[[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино]хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)-N-(2-морфолин-4-илэтил)бензамид
659		3-[[3-[[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино]-хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)-N-[[1-этилпирролидин-2-ил]метил]бензамид

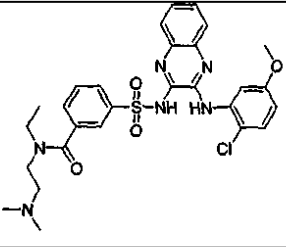
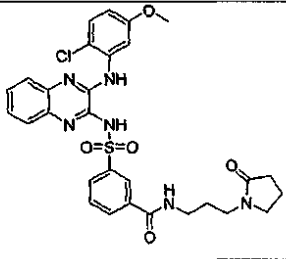
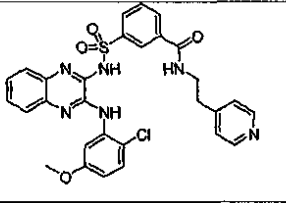
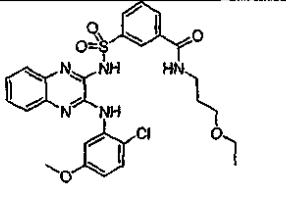
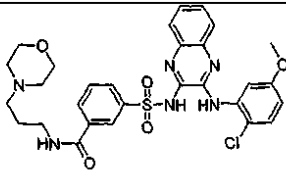
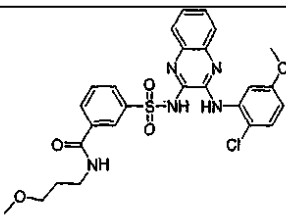
660		3-[(4-амино-3-оксопиразолидин-1-ил) карбонил [-N-(3-([2-хлор-5-(метокси) фенил] амино) хиноксалин-2-ил) бензолсульфонамид
661		3-([3-([2-хлор-5-(метокси) фенил] амино) хиноксалин-2-ил) амино] сульфонил) -N-метилбензамид
662		3-[(3-аминоазетидин-1-ил) карбонил] -N-(3-([2-хлор-5-(метокси) фенил] амино) хиноксалин-2-ил) бензолсульфонамид
663		3-([3-([2-хлор-5-(метокси) фенил] амино) хиноксалин-2-ил) амино] сульфонил) -N-(пиридин-3-илметил) бензамид
664		3-([3-([2-хлор-5-(метокси) фенил] амино) хиноксалин-2-ил) амино] сульфонил) -N-(пиридин-2-илметил) бензамид

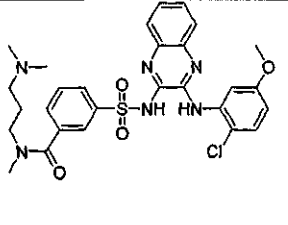
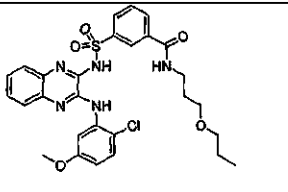
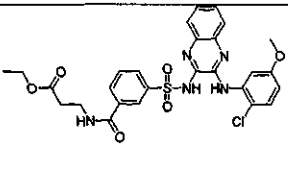
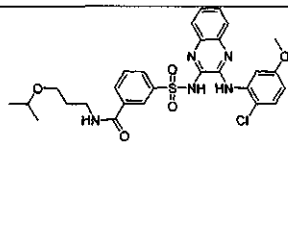
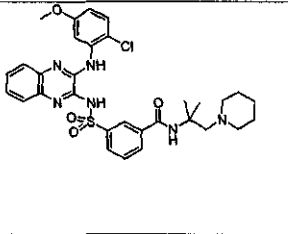
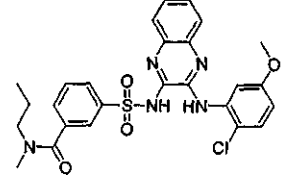
665		3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)-N-(2-гидроксиэтил)бензамид
666		3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)-N-(3-оксопирозолидин-4-ил)бензамид
667		3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)-N-[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]бензамид
668		N-(3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)-3-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)карбонил)бензолсульфонамид
669		3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)-N-(пиридин-4-илметил)бензамид
670		3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)-N-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензамид

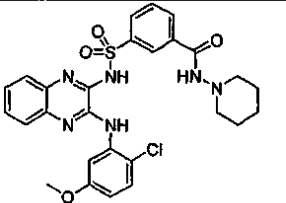
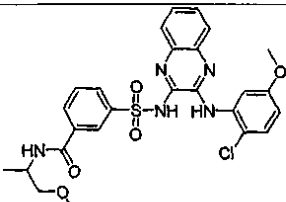
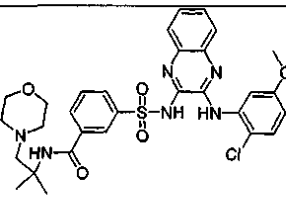
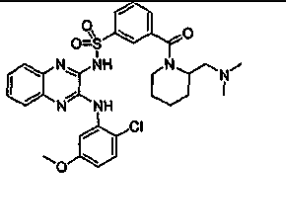
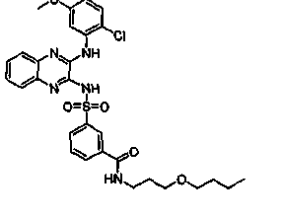
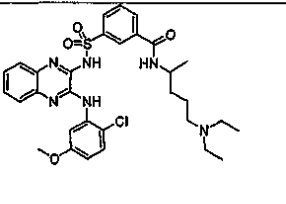
671		N-(3-([2-хлор-5-(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил)-3-([3-(диэтиламино)пирролидин-1-ил]карбонил)бензолсульфонамид
672		3-([3-([2-хлор-5-(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)-N-1H-пиррол-1-илбензамид
673		3-([3-([3-([2-хлор-5-(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)-N-(3-пирролидин-1-илпропил)бензамид
674		3-([3-([3-([2-хлор-5-(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)-N-(2-цианоэтил)-N-метилбензамид
675		3-([3-([3-([2-хлор-5-(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)-N-[2-(метокси)этил]бензамид
676		3-([3-([3-([2-хлор-5-(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)-N-(2-цианоэтил)-N-этилбензамид

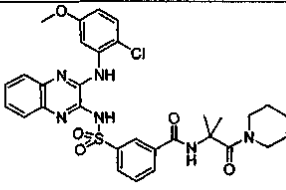
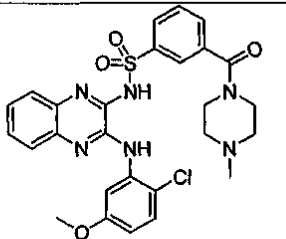
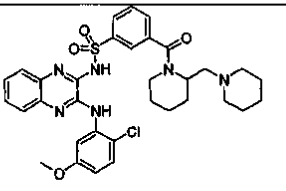
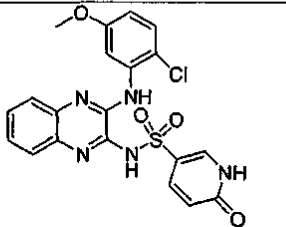
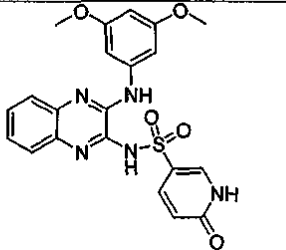
677		3-[(3-аминопиперидин-1-ил) карбонил]-N-(3-{[2-хлор-5-(метокси) фенил] амино} хиноксалин-2-ил) бензолсульфонамид
678		3-[[3-[[3,5-бис(метокси) фенил] амино} хиноксалин-2-ил] амино] сульфонил} бензойная кислота
679		3-[[3-[[2-хлор-5-(метокси) фенил] амино} хиноксалин-2-ил] амино] сульфонил}-N-[3-(диметиламино) пропил] бензамид
680		3-[[3-[[2-хлор-5-(метокси) фенил] амино} хиноксалин-2-ил] амино] сульфонил}-N-морфолин-4-илбензамид
681		N-(3-{[2-хлор-5-(метокси) фенил] амино} хиноксалин-2-ил)-3-[(2,2-диметилгидразино) карбонил]-бензолсульфонамид

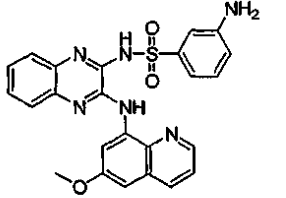
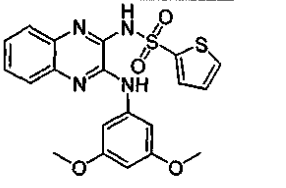
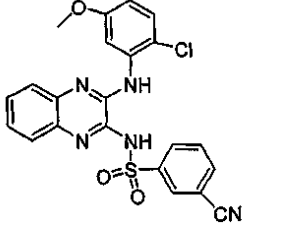
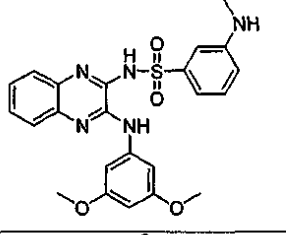
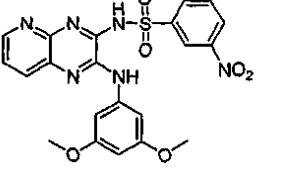
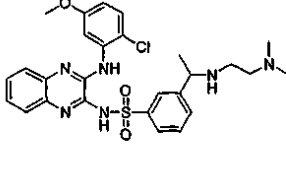
682		3-[[3-[[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино]хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил]-N-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]бензамид
683		3-[[3-[[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино]хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил]-N-[3-(диэтиламино)пропил]бензамид
684		3-[[3-[[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино]хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил]-N-(2-цианоэтил)бензамид
685		метил N-[[3-[[3-[[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино]хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил]фенил]карбонил]-бета-аланинат
686		3-[[3-[[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино]хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил]-N-[2-(метилтио)этил]бензамид
687		3-[[3-[[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино]хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил]-N-[2-(этилтио)этил]бензамид

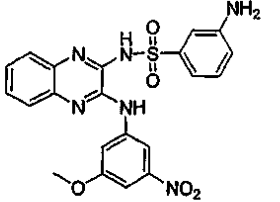
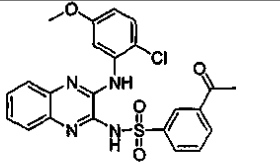
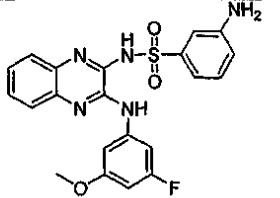
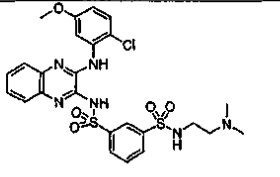
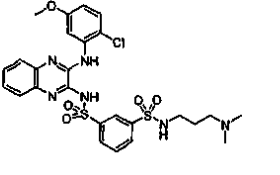
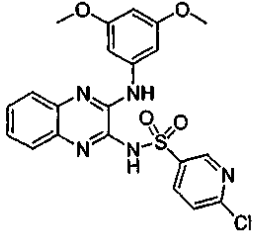
688		3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)-N-[2-(диметиламино)этил]-N-этилбензамид
689		3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)-N-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]бензамид
690		3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)-N-(2-пиридин-4-илэтил)бензамид
691		3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)-N-[3-(этилокси)пропил]бензамид
692		3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)-N-(3-морфолин-4-илпропил)бензамид
693		3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)-хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)-N-[3-(метокси)пропил]бензамид

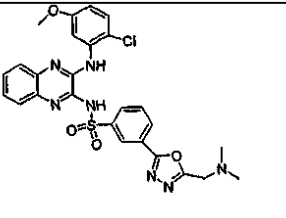
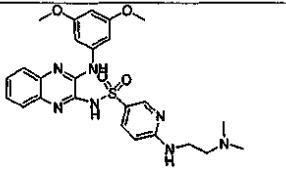
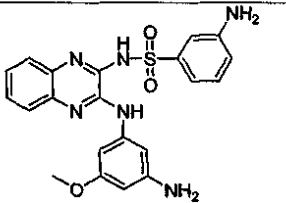
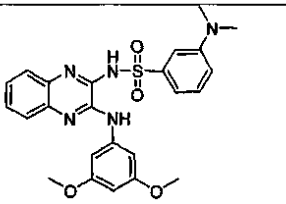
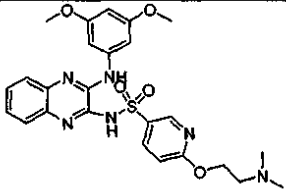
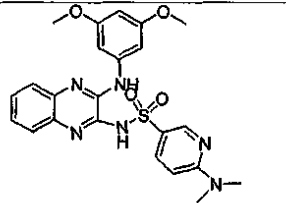
694		3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)-N-(3-(диметиламино)пропил)-N-метилбензамид
695		3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)-N-(3-(пропилокси)пропил)бензамид
696		Этил N-((3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)фенил)карбонил)бета-аланинат
697		3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)-N-(3-((1-метилэтил)окси)пропил)бензамид
698		3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)-N-(1,1-диметил-2-пиперидин-1-илэтил)бензамид
699		3-((3-((2-хлор-5-(метокси)фенил)амино)хиноксалин-2-ил)амино)сульфонил)-N-метил-N-пропилбензамид

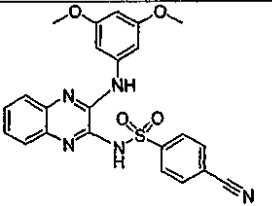
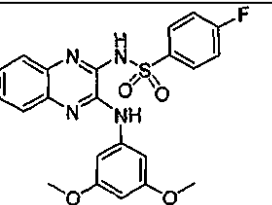
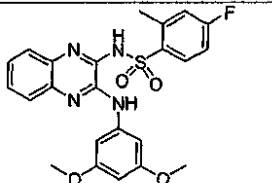
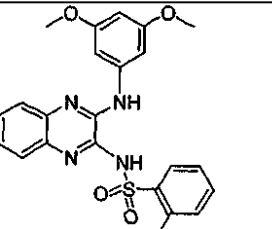
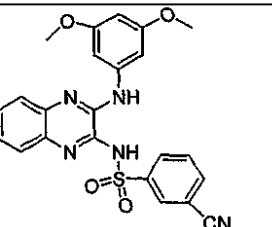
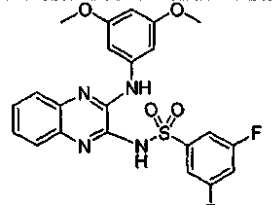
700		3-[[3-[[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино]хиноксалин-2-ил]амино[сульфонил]-N-пиперидин-1-илбензамид
701		3-[[3-[[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино]хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)-N-[1-метил-2-(метокси)этил]бензамид
702		3-[[3-[[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино]хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)-N-(1,1-диметил-2-морфолин-4-илэтил)бензамид
703		N-(3-[[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино]хиноксалин-2-ил)-3-((2-[(диметиламино)метил]пиперидин-1-ил)карбонил)бензолсульфонамид
704		N-[3-(бутилокси)пропил]-3-[[3-[[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино]хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)бензамид
705		3-[[3-[[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино]хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)-N-[4-(диэтиламино)-1-метилбутил]бензамид

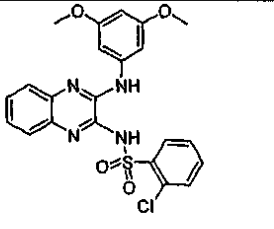
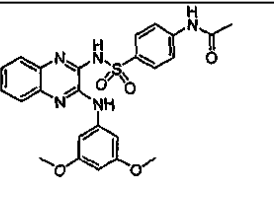
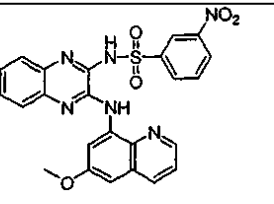
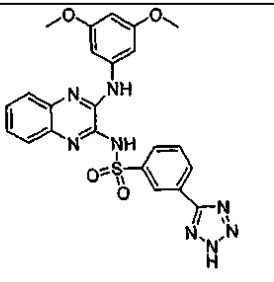
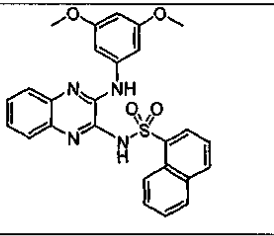
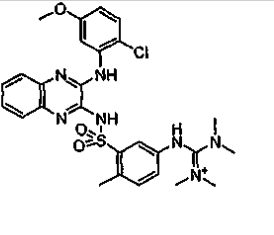
706		3-[[3-[[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино]хиноксалин-2-ил]амино]сульфонил)-N-(1,1-диметил-2-оксо-2-пиперидин-1-илэтил)бензамид
707		N-(3-[[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино]хиноксалин-2-ил)-3-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]бензолсульфонамид
708		N-(3-[[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино]хиноксалин-2-ил)-3-[[2-(пиперидин-1-илметил)пиперидин-1-ил]карбонил]бензолсульфонамид
709		N-(3-[[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино]хиноксалин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-сульфонамид
710		N-(3-[[3,5-бис(метокси)фенил]амино]хиноксалин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-сульфонамид

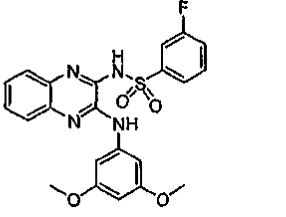
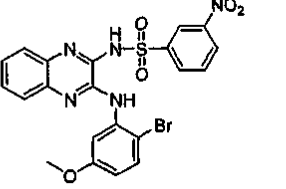
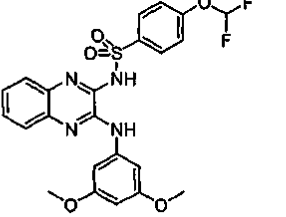
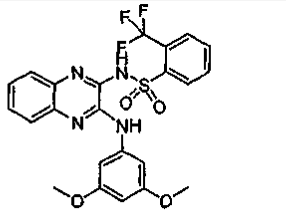
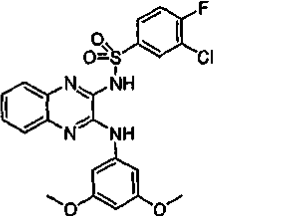
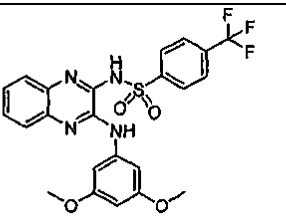
711		3-амино-N-(3-{[6-(метокси)хинолин-8-ил]амино}хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
712		N-(3-{[3,5-бис(метокси)фенил]амино}хиноксалин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид
713		N-(3-{[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино}хиноксалин-2-ил)-3-цианобензолсульфонамид
714		N-(3-{[3,5-бис(метокси)фенил]амино}хиноксалин-2-ил)-3-(метиламино)бензолсульфонамид
715		N-(2-{[3,5-бис(метокси)фенил]амино}пиридо[2,3-b]пиазин-3-ил)-3-нитробензолсульфонамид
716		N-(3-{[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино}хиноксалин-2-ил)-3-(1-{[2-(диметиламино)этил]амино}этил)бензолсульфонамид

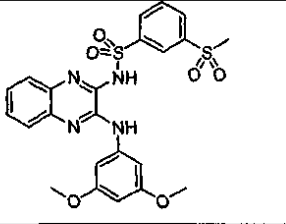
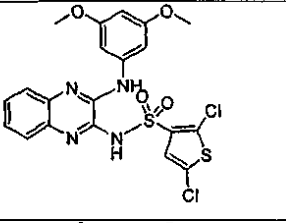
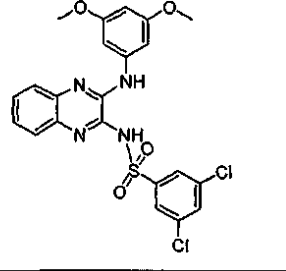
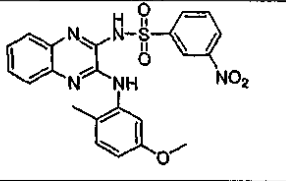
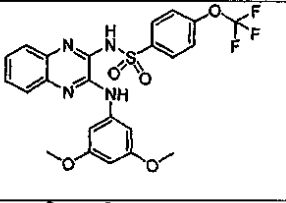
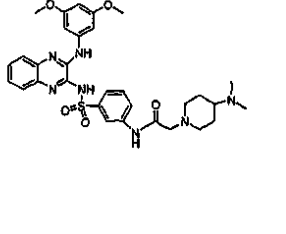
717		3-амино-N-(3-{ [3-(метокси)-5-нитрофенил] амино} хиноксалин-2-ил) бензолсульфонамид
718		3-ацетил-N-(3-{ [2-хлор-5-(метокси) фенил] амино} хиноксалин-2-ил) бензолсульфонамид
719		3-амино-N-(3-{ [3-фтор-5-(метокси) фенил] амино} хиноксалин-2-ил) бензолсульфонамид
720		N-(3-{ [2-хлор-5-(метокси) фенил] амино} хиноксалин-2-ил)-N'-(2-(диметиламино) этил) бензол-1,3-дисульфонамид
721		N-(3-{ [2-хлор-5-(метокси) фенил] амино} хиноксалин-2-ил)-N'-(3-(диметиламино) пропил) бензол-1,3-дисульфонамид
722		N-(3-{ [3,5-бис(метокси) фенил] амино} хиноксалин-2-ил)-6-хлорпиридин-3-сульфонамид

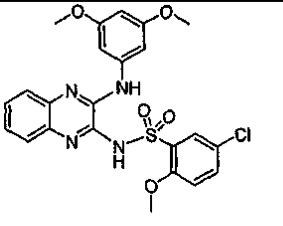
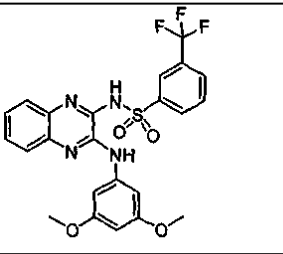
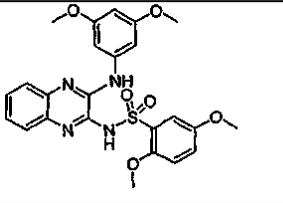
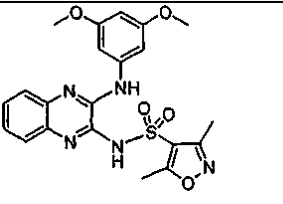
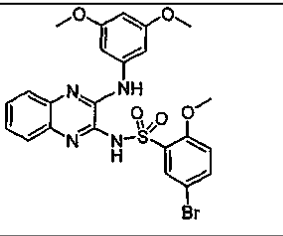
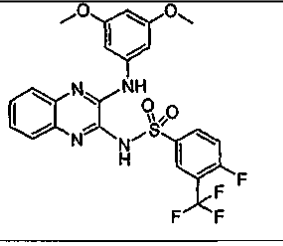
723		N-(3-{[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино}хиноксалин-2-ил)-3-(5-[(диметиламино)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензолсульфонамид
724		N-(3-{[3,5-бис(метокси)фенил]амино}хиноксалин-2-ил)-6-{[2-(диметиламино)этил]амино}пиридин-3-сульфонамид
725		3-амино-N-(3-{[3-амино-5-(метокси)фенил]амино}хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид
726		N-(3-{[3,5-бис(метокси)фенил]амино}хиноксалин-2-ил)-3-(диметиламино)бензолсульфонамид
727		N-(3-{[3,5-бис(метокси)фенил]амино}хиноксалин-2-ил)-6-{[2-(диметиламино)этил]окси}пиридин-3-сульфонамид
728		N-(3-{[3,5-бис(метокси)фенил]амино}хиноксалин-2-ил)-6-(диметиламино)пиридин-3-сульфонамид

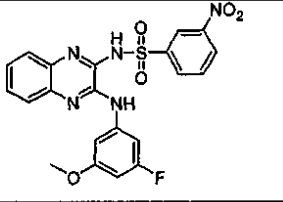
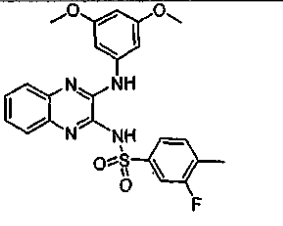
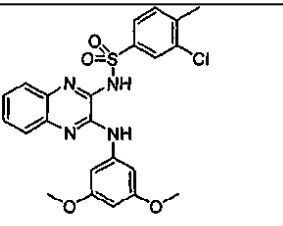
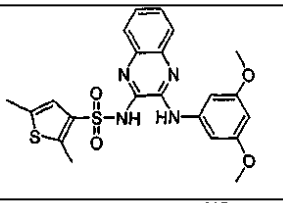
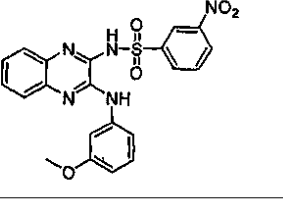
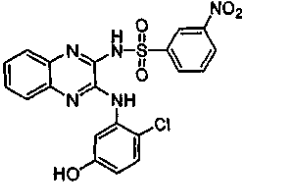
729		N-(3-({3,5- бис (метокси) фенил] amino} хиноксалин-2-ил) -4- цианобензолсульфонамид
730		N-(3-({3,5- бис (метокси) фенил] amino} хиноксалин-2-ил) -4- фторбензолсульфонамид
731		N-(3-({3,5- бис (метокси) фенил] amino} хиноксалин-2-ил) -4-фтор-2- метилбензолсульфонамид
732		N-(3-({3,5- бис (метокси) фенил] amino} хиноксалин-2-ил) -2- метилбензолсульфонамид
733		N-(3-({3,5- бис (метокси) фенил] amino} хиноксалин-2-ил) -3- цианобензолсульфонамид
734		N-(3-({3,5- бис (метокси) фенил] amino} хиноксалин-2-ил) -3,5- дифторбензолсульфонамид

735		N-(3-((3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2-ил)-2- хлорбензолсульфонамид
736		N-(4-((3-((3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)фенил) ацетамида
737		N-(3-((6-(метокси)хинолин-8- ил)амино)хиноксалин-2-ил)-3- нитробензолсульфонамид
738		N-(3-((3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2-ил)-3-(2H- тетразол-5- ил)бензолсульфонамид
739		N-(3-((3,5- бис(метокси)фенил)амино) хиноксалин-2-ил)нафталин-1- сульфонамид
740		N-((3-((3-((2-хлор-5- (метокси)фенил)амино) хиноксалин-2- ил)амино]сульфонил)-4- метилфенил)амино)(диметиламино)метилен)-N-метилметанамииний

741		N-(3-{{3,5- бис(метокси)фенил}амино} хиноксалин-2-ил)-3- фторбензолсульфонамид
742		N-(3-{{2-бром-5- (метокси)фенил}амино} хиноксалин-2-ил)-3- нитробензолсульфонамид
743		N-(3-{{3,5- бис(метокси)фенил}амино} хиноксалин-2-ил)-4- [(дифторметил)окси] бензолсульфонамид
744		N-(3-{{3,5- бис(метокси)фенил}амино} хиноксалин-2-ил)-2- (трифторметил) бензолсульфонамид
745		N-(3-{{3,5- бис(метокси)фенил}амино} хиноксалин-2-ил)-3-хлор-4- фторбензолсульфонамид
746		N-(3-{{3,5- бис(метокси)фенил}амино} хиноксалин-2-ил)-4- (трифторметил) бензолсульфонамид

747		N-(3-({3,5- бис (метокси) фенил} амино) хиноксалин-2-ил) -3- (метилсульфонил) бензолсульфонамид
748		N-(3-({3,5- бис (метокси) фенил} амино) хиноксалин-2-ил) -2,5- дихлортиофен-3-сульфонамид
749		N-(3-({3,5- бис (метокси) фенил} амино) хиноксалин-2-ил) -3,5- дихлорбензолсульфонамид
750		N-(3-({2-метил-5- (метокси) фенил} амино) хиноксалин-2-ил) -3- нитробензолсульфонамид
751		N-(3-({3,5- бис (метокси) фенил} амино) хиноксалин-2-ил) -4- [(трифторметил) окси] бензолсульфонамид
752		N-(3-({3-({3,5- бис (метокси) фенил} амино) хиноксалин-2- ил) амино] сульфонил) фенил) -2- [4-(диметиламино) пиперидин-1- ил] ацетамида

753		N-(3-{{3,5- бис (метокси) фенил] амино} хиноксалин-2-ил) -5-хлор-2- (метокси) бензолсульфонамид
754		N-(3-{{3,5- бис (метокси) фенил] амино} хиноксалин-2-ил) -3- (трифторметил) бензолсульфонамид
755		N-(3-{{3,5- бис (метокси) фенил] амино} хиноксалин-2-ил) -2, 5- бис (метокси) бензолсульфонамид
756		N-(3-{{3,5- бис (метокси) фенил] амино} хиноксалин-2-ил) -3, 5- диметилизоксазол-4-сульфонамид
757		N-(3-{{3,5- бис (метокси) фенил] амино} хиноксалин-2-ил) -5-бром-2- (метокси) бензолсульфонамид
758		N-(3-{{3,5- бис (метокси) фенил] амино} хиноксалин-2-ил) -4-фтор-3- (трифторметил) бензолсульфонамид

759		N-(3-([3-фтор-5-(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид
760		N-(3-([3,5-бис(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил)-3-фтор-4-метилбензолсульфонамид
761		N-(3-([3,5-бис(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил)-3-хлор-4-метилбензолсульфонамид
762		N-(3-([3,5-бис(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил)-2,5-диметилтиофен-3-сульфонамид
763		N-(3-([3-(метокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид
764		N-(3-([2-хлор-5-гидроксифенил]амино)хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид

765		N-(3-({3,5- бис(метокси)фенил}амино) хиноксалин-2- ил}амино)сульфонил)фенил)-4- метил-3-(метокси)бензамид
766		N-(3-({3,5- бис(метокси)фенил}амино) хиноксалин-2-ил)-1- фенилметансульфонамид
767		N-(3-({3-(метокси)-5- нитрофенил}амино)хиноксалин-2- ил)-3-нитробензолсульфонамид
768		N-(3-({3,5- бис(метокси)фенил}амино)- хиноксалин-2-ил)-1-(3- хлорфенил)метансульфонамид
769		N-(3-({3,5- бис(метокси)фенил}амино) хиноксалин-2-ил)-4,5- дихлортиофен-2-сульфонамид
770		N-(3-({3,5- бис(метокси)фенил}амино) хиноксалин-2-ил)-5-хлор-1,3- диметил-1Н-пиразол-4- сульфонамид
771		N-(3-({3,5- бис(метокси)фенил}амино) хиноксалин-2-ил)-3,5- бис(трифторметил) бензолсульфонамид

Общее введение

В одном из аспектов изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим ингибитор Р13К по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель. В некоторых других конкретных вариантах осуществления введение могут осуществлять, в частности, пероральным путем. Введение соединений по изобретению или их фармацевтически приемлемых солей, в чистом виде или в соответствующей фармацевтической композиции, может быть выполнено любым общепринятым способом введения или средствами для выполнения аналогичных задач. Таким образом, введение может осуществляться, например, перорально, назально, парентерально (внутривенно, внутримышечно или подкожно), местно, трансдермально, интравагинально, внутривезикулярно, интрацестерально или ректально, в форме твердого, полутвердого, лиофилизованного порошка, или в жидких дозированных формах, таких как, например, таблетки, свечи, пилюли, мягкие эластичные и твердые желатиновые капсулы, порошки, растворы, суспензии или аэрозоли или т.д., в частности в лекарственных

формах для однократного приема, подходящих для простого введения определенных доз.

Композиции будут включать обычный фармацевтический носитель или наполнитель и соединение по изобретению в качестве активного агента, и, кроме того, могут включать носители и вспомогательные вещества и т.д.

Вспомогательные вещества включают консервирующие, увлажняющие, суспендирующие, подслащающие, придающие вкус отдушки, эмульгирующие и диспергирующие вещества. Профилактика действия микроорганизмов может быть обеспечена различными антибактериальными и антигрибковыми средствами, например парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой и т.д. Также желательно включить изотонические средства, например сахара, хлорид натрия и т.д. Пролонгированное высвобождение фармацевтической формы, вводимой путем инъекции, может быть достигнуто использованием средств, задерживающих высвобождение, например моностеарат алюминия и желатин.

Если желательно, фармацевтическая композиция по изобретению может также содержать небольшие количества вспомогательных веществ, таких как смачивающие вещества или эмульгаторы, рН буферные вещества, антиоксиданты и т.д., такие как, например, лимонная кислота, сорбитанмонолаурат, олеат триэтананоламина, бутилированный гидрокситолуол и т.д.

Выбор композиции зависит от фазличных факторов, таких как способ введения лекарственного средства (например, пероральное введение, композиции в форме таблеток, пилюль или капсул) и биодоступность лекарственного вещества. В последнее время фармацевтические композиции разрабатывали, в частности, для лекарственных средств, показывающих слабую биодоступность, основанную на принципе, что биодоступность может быть повышена путем увеличения площади поверхности, т.е. уменьшения размера частиц. Например, патент США № 4107288 описывает фармацевтическую композицию, имеющую размер частиц в пределах от 10 до 1000 нм, в которой активное вещество поддерживается на поперечно связанной матрице макромолекул. В патенте США № 5145684 описан способ получения фармацевтической композиции, в которой лекарственное вещество измельчено до наночастиц (средний размер частиц составляет 400 нм) в присутствии модификатора поверхности и затем диспергировано в жидкую среду с получением фармацевтической композиции, которая демонстрирует замечательно высокую биодоступность.

Композиции, подходящие для парентеральной инъекции, могут содержать физиологически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, и стерильные порошки для восстановления стерильных, вводимых путем инъекции, растворов или дисперсий. Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или наполнителей включают воду, этанол, полиолы (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин и т.д.), их подходящие смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и вводимые путем инъекции органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Соответствующая текучесть может быть обеспечена, например, использованием покрытий, таких как лецитин, поддержанием требуемого размера частицы в случае дисперсий и использованием поверхностно-активных веществ.

Одним из конкретных способов введения является пероральный, используя обычный режим дневного дозирования, который может быть установлен в соответствии со степенью тяжести заболевания-состояния, требуемого лечения.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешано по меньшей мере с одним инертным обычным наполнителем (или носителем), таким как цитрат натрия или фосфат дикальция, или (a) наполнители или сухие разбавители, например крахмал, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, (b) связующие вещества, например производные целлюлозы, крахмал, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и гуммиарабик, (c) увлажнители, например глицерин, (d) дезинтегрирующие вещества, например агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, кроскармеллоза натрия, комплексные силикаты и карбонат натрия, (e) замедлители растворения, например парафин, (f) ускорители высвобождения, например четвертичные соединения аммония, (g) увлажняющие вещества, например цетиловый спирт и моностеарат глицерина, стеарат магния и т.д., (h) адсорбенты, например каолин и бентонит, и (i) смазывающие вещества, например тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, или их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы могут также содержать буферные вещества.

Твердые лекарственные формы, как описано выше, могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие хорошо известные в данной области. Они могут содержать подкислители и могут также иметь композицию, при которой они высвобождают активное соединение или соединения в определенной части кишечного тракта с задержкой. Примеры применяемых покрытых композиций представляют собой полимерные вещества и воски. Активные соединения могут также быть в микроинкапсулированной форме, при необходимости, с одним или несколькими из вышеуказанных наполнителей.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Такие лекарственные формы получают, например,

путем растворения, диспергирования и т.д., соединения(ий) по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, и необязательно фармацевтических вспомогательных веществ в носителе, таком как, например, вода, солевой раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этанол и т.д.; солюбилизующие средства и эмульгаторы, например этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла, в частности хлопковое масло, арахисовое масло, масло из зародышей кукурузы, оливковое масло, касторовое масло и сезамовое масло, глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот сорбита; или смеси этих веществ и т.д., для получения, таким образом, раствора или суспензии.

Суспензии, помимо активных соединений, могут содержать суспендирующие вещества, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбита, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант или смеси этих веществ и т.д.

Композиции для ректальных введений представляют собой, например, свечи, которые могут быть получены путем смешивания соединений по настоящему изобретению, например, с подходящими не вызывающими раздражение наполнителями или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или свечной воск, которые находятся в твердом состоянии при обычной температуре, но становятся жидкими при температуре тела, и таким образом, плавятся в соответствующей полости тела и высвобождают в нее активный компонент.

Лекарственные формы для местного введения соединения по настоящему изобретению включают мази, порошки, спреи и ингаляторы. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и какими-нибудь консервантами, буфером или газом-вытеснителем, при необходимости. Офтальмологические композиции, глазные мази, порошки и растворы также включены в объем настоящего изобретения.

Для дисперсии соединения по настоящему изобретению могут использоваться сжатые газы в форме аэрозоля. Инертными газами для этой цели являются азот, диоксид углерода и т.д.

Обычно, в зависимости от предполагаемого способа введения фармацевтически приемлемые композиции будут содержать от около 1 до около 99% по весу соединения(ий) по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, и от 99 до 1% по весу подходящего фармацевтического наполнителя. В одном из примеров композиция будет состоять из около 5-75% по весу соединения(ий) по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, а остальная часть будет состоять из подходящих фармацевтических наполнителей.

Конкретные способы получения таких лекарственных форм хорошо известны или будут очевидны для специалистов в данной области; например, см. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990). Композиция, предназначенная для введения, будет, в любом случае, содержать терапевтически эффективное количество соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, для лечения заболевания-состояния способами по настоящему изобретению.

Соединения по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли вводят в терапевтически эффективном количестве, которое будет изменяться в зависимости от ряда факторов, включая активность конкретного используемого соединения, метаболической стабильности и продолжительности действия соединения, возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола, диеты, способа и времени введения, скорости выведения, сочетания лекарственного средства, тяжести конкретного заболевания-состояния, и основного способа лечения. Соединения по изобретению могут быть введены пациенту при уровнях дозы в пределах от около 0,1 до около 1000 мг в день. Для нормального взрослого человека с весом тела, равным около 70 кг, доза в пределах от около 0,01 до около 100 мг на 1 кг веса тела в день является примером. Однако конкретная применяемая доза может изменяться. Например, доза может зависеть от ряда факторов, включая потребности пациента, тяжести подвергаемого лечению состояния, и фармакологической активности применяемого соединения. Определение оптимальных доз для конкретного пациента хорошо известно любому специалисту в данной области.

Характерные фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы Ia, описаны ниже в разделе "Примеры фармацевтической композиции".

Полезность

Некоторые соединения по настоящему изобретению исследовали, используя анализ, описанный в биологическом примере 1, и были определены как ингибиторы P13K. Сами по себе соединения формулы Ia применяют для лечения заболеваний, в частности рака, в котором активность P13K способствует патологии и/или симптоматике заболевания. Например, рак, в котором активность P13K способствует его патологии и/или симптоматике, включает рак молочной железы, рак прямой кишки, рак эндометрия, рак желудка, глиобластому, печеночно-клеточный рак, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, меланому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы и рак щитовидной железы и т.д.

Подходящие *in vitro* анализы для измерения P13K активности и ее ингибирования с помощью со-

единений хорошо известны. Обычно, с помощью анализа измеряют РІЗК-вызванный расход АТР. Для более подробного рассмотрения *in vitro* анализа для измерения активности РІЗК см. раздел "Биологические примеры", пример 1 ниже. Клеточная активность может быть определена выполнением анализа, как описано в "Биологические примеры", 2, 3 и 4 ниже. Подходящие *in vivo* модели рака хорошо известны рядовому специалисту в данной области. Для более подробного рассмотрения *in vivo* анализов см. "Биологические примеры", 5-10 ниже. Следуя примерам, описанным в настоящем документе, а также описанным в уровне техники, любой специалист в данной области может определить ингибирующую активность соединения по настоящему изобретению.

Получение промежуточных соединений и соединений по изобретению

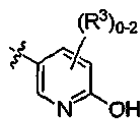
Соединения по данному изобретению могут быть получены синтетическими методами, описанными далее. Исходные продукты и реагенты, используемые при получении указанных соединений, либо доступны из коммерческих источников, таких как Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.) или Bachem (Torrance, Calif.), либо получают способами, известными специалистам в данной области, в соответствии со следующими методами, представленными в ссылках, таких как Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Vol. 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Vol. 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Vol. 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 4th Edition) и Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Данные схемы являются лишь иллюстрацией некоторых способов, которыми могут быть получены соединения по настоящему изобретению и могут быть осуществлены различные модификации указанных схем, которые могут быть предположены специалистом в данной области на основе данного описания. Исходные продукты и промежуточные продукты реакции могут быть выделены и очищены, если желательно, с использованием общеизвестных методов, включая, но этим не ограничиваясь, фильтрацию, дистилляцию, кристаллизацию, хроматографию и т.д. Указанные продукты могут быть охарактеризованы общеизвестными средствами, включая физические константы и спектральные данные.

Если не указано противное, то описанные в данном описании реакции осуществляют при атмосферном давлении и в температурном интервале от около -78 до около 150°C, более конкретно от около 0 до около 125°C и наиболее конкретно от около комнатной (или окружающей среды) температуре, например около 20°C. Если не указано иного (как в случае гидрирования), все реакции проводят в атмосфере азота.

Пролекарства могут быть получены методами, известными специалистам в данной области. Эти методы обычно заключаются в модификации подходящих функциональных групп в данном соединении. Данные модифицированные функциональные группы преобразуются в исходные функциональные группы обычными приемами или *in vivo*. Амиды и сложные эфиры соединений по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии с известными способами. Подробное обсуждение пролекарств представлено в работе T. Higuchi и V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Системы", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, и в работе Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обе работы включены в данное описание для любой цели в качестве ссылок.

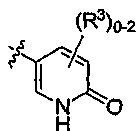
Соединения по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут иметь в своей структуре асимметрические атомы углерода или кватернизированные атомы азота. Соединения формулы Ia, которые могут быть получены путем описанных в настоящем документе синтезов, могут существовать в виде отдельных стереоизомеров, рацематов и в виде смесей энантиомеров и диастереомеров. Соединения также могут существовать в виде геометрических изомеров. Все эти отдельные стереоизомеры, рацематы и их смеси, а также геометрические изомеры включены в объем данного изобретения. Некоторые соединения по изобретению могут существовать в виде таутомеров. Например, когда присутствует кетон или альдегид, молекула может существовать в енольной форме; когда присутствует амид, молекула может существовать в виде имидо кислоты; и когда присутствует, где енамин, молекула может существовать в виде имида. Все эти таутомеры включены в объем данного изобретения.

В частности, в данном описании В может представлять собой 2-гидроксипиридинил, описываемый также своей структурой



14.

Как 2-гидроксипиридинил, так и представленная выше структура 14 включают и являются эквивалентными пиридин-2(1H)-ону и его структуре 15



15.

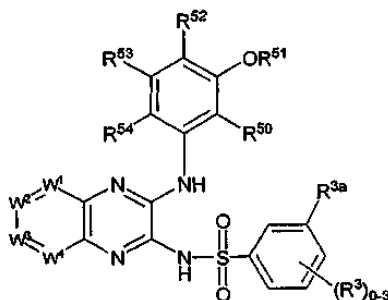
Несмотря на то, какая структура используется или какой используется метод, каждый таутомер входит в объем данного изобретения.

Настоящее изобретение включает также N-оксидные производные и защищенные производные соединений формулы I. Например, когда соединения формулы Ia содержат способный окисляться атом азота, атом азота может быть преобразован в N-оксид способами, хорошо известными в данной области. Когда соединения формулы Ia содержат группы, такие как гидроксильные, карбоксильные, тиол или любую группу, содержащую атом(ы) азота, эти группы могут быть защищены подходящей "защитной группой" или "защитающей группой". Обширный список подходящих защитных групп можно найти в обзоре T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1991, описание которого во всей полноте включено в настоящем документе в виде ссылки. Защищенные производные соединения формулы Ia могут быть получены способами, хорошо известными в данной области.

Способы получения и/или отделения и выделения отдельных стереоизомеров из рацемической смеси или нерацемической смеси стереоизомеров хорошо известны в данной области. Например, оптически активные (R)- и (S)- изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделены обычными методами. Энантиомеры (R- и S-изомеры) могут быть разделены методами, известными любому среднему специалисту в данной области, например, такими: образование диастереоизомерных солей или комплексов, которые могут быть разделены, например, кристаллизацией; через образование диастереоизомерных производных, которые могут быть разделены, например, кристаллизацией, избирательным взаимодействием одного энантиомера с энантиомер-специфическим реагентом, например ферментативное окисление или восстановление, с последующим разделением модифицированных и немодифицированных энантиомеров; или газожидкостной или жидкостной хроматографией в хиральной среде, например на хиральном носителе, таком как силикагель, с присоединенным хиральным лигандом, или в присутствии хирального растворителя. Следует учесть, что, когда желаемый энантиомер преобразуется в другой химический продукт одним из методов разделения, описанных выше, может быть необходимой следующая стадия для высвобождения желаемой энантиомерной формы. Альтернативно, конкретный энантиомер может быть синтезирован путем асимметрического синтеза, используя оптически активные реагенты, субстраты, катализаторы или растворители или путем преобразования одного энантиомера в другой путем асимметрической трансформации. Что касается смеси энантиомеров, обогащенной определенным энантиомером, главный по содержанию энантиомер может быть далее обогащен (с сопровождающейся потерей в выходе) путем перекристаллизации.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде несольватированных, а также в виде сольватированных форм с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.д. Обычно, сольватированные формы рассматриваются для целей настоящего изобретения как эквивалентные по отношению к нерастворимым формам.

В соединениях формулы Ia



Ia

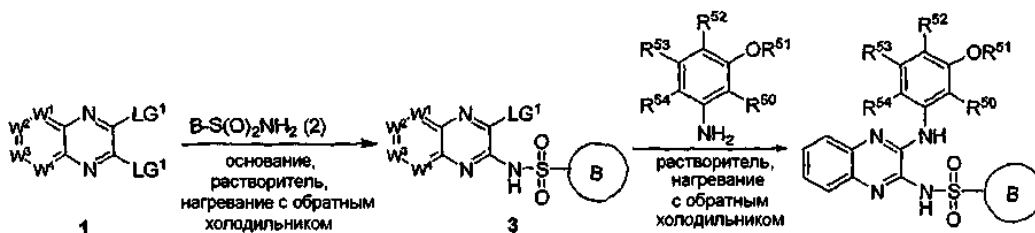
водород группы $-NHS(O)_2-$ является очень кислым. Поэтому промежуточные продукты, приводящие к соединениям формулы Ia, а также сами соединения формулы Ia могут быть представлены в виде незаряженных или цвитерионных молекул или катионных солей, таких как соли натрия или калия, в зависимости от заместителей на кольце B и реакционных условий. В последующих далее примерах, если не указано иного, окончательная форма соединения предположительно будет незаряженной молекулой, если не приведены аналитические способы, которые указывают на обратное.

Соединения формулы Ia могут быть получены способами, известными обычному специалисту в данной области. В частности, конденсация соответствующих реагентов при 180°C в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , и металлической меди, как известно, дает промежуточные соединения формулы I

(см. S.H. Dandegaonker and C.K. Mesta, J. Med. Chem. 1965, 8, 884).

Альтернативно, промежуточное соединение формулы 3 может быть получено в соответствии со схемой, приведенной ниже, где каждый LG^1 представляет собой удаляемую группу (конкретно галоген, более конкретно хлор), а все другие группы являются такими, как определено в разделе "Подробное описание изобретения".

Схема 1



На схеме 1 промежуточное соединение формулы 3 может быть получено быстрым нагреванием коммерчески доступного 2,3-дихлорхиноксалина и промежуточного соединения формулы 2 (которое является коммерчески доступным или может быть получено средним специалистом в данной области), основания, такого как K_2CO_3 , в растворителе, таком как ДМФ или ДМСО. После завершения реакции (около 2 ч) реакционную смесь затем выливают в воду и потом добавляют 2н. HCl. Затем продукт экстрагируют растворителем, таким как этилацетат, и промывают водой и насыщенным соевым раствором. Органические слои объединяют и сушат над осушителем, таким как сульфат натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме.

Затем промежуточное соединение формулы 3 подвергают взаимодействию с промежуточным соединением формулы 4 в растворителе, таком как ДМФ или п-силлол, при температуре нагревания с обратным холодильником. После завершения реакции (около 16 ч или меньше) реакционную смесь оставляют охлаждаться, экстрагируют DCM, промывают 2н. HCl и насыщенным соевым раствором, сушат над осушителем, таким как сульфат натрия или сульфат магния, фильтруют и концентрируют с получением соединения формулы I.

Альтернативно, специалисту в данной области известны и другие способы получения производных хиноксалина и включают, но этим не ограничиваются, такие, которые описаны S.V. Litvinenko, V.I. Savich, D.D. Bobrovnik, Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl), 1994, 30, 340 and W.C. Lumma, R.D. Hartman, J. Wed. Chem. 1981, 24, 93.

Следующие соединения получали способом, аналогичным описанному выше.

Пример 1: N-(3-{[2,5-бис-(метокси)фенил]амино}хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид.

Пример 2: N-(3-{[2,5-бис-(метокси)фенил]амино}хиноксалин-2-ил)-4-хлорбензолсульфонамид.

Пример 3: N-(3-хлорхиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид.

Пример 4: 4-хлор-N-(3-хлорхиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.

Пример 5: 4-хлор-N-(3-(2,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,18 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,40-8,60 (м, 3H), 7,98 (м, 2H), 7,62 (д, 1H), 7,41 (м, 2H), 6,98 (д, 1H), 6,59 (д, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,76 (с, 3H).

МС (EI) m/z для $C_{22}H_{19}N_5O_6S$: 482,1 (MH^+).

Пример 6: N-(3-(2,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 12,68 (ушир. с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,08 (д, 2H), 7,98 (д, 1H), 7,78 (д, 2H), 7,62 (дд, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,00 (д, 1H), 6,60 (дд, 1H), 3,78 (с, 6H).

МС (EI) m/z для $C_{22}H_{19}ClN_4O_4S$: 471,1 (MH^+).

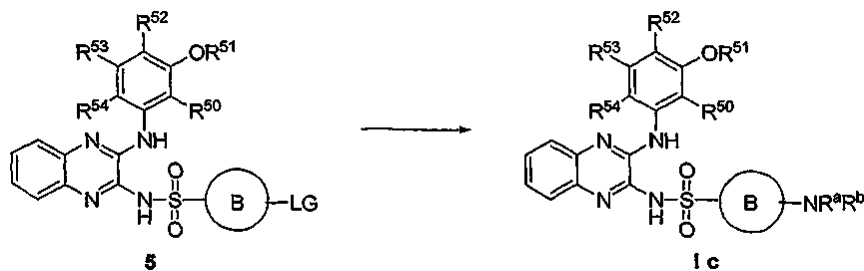
Пример 7: N-(3-{N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамойл}-4-метилфенил)-2-(диметиламино)ацетамид.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,0 (ушир. с, 1H), 10,6 (с, 1H), 10,0 (ушир. с, 1H), 9,52 (с, 1H), 8,91 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,69 (дд, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,16 (м, 3H), 6,01 (дд, 1H).

МС (EI) m/z для $C_{26}H_{27}ClN_6O_4S$: 555 (MH^+).

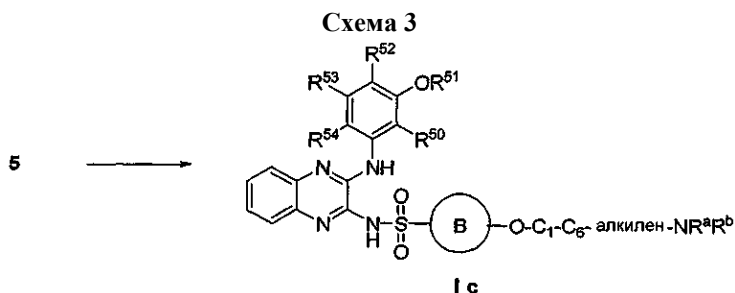
Соединения формулы Ia, где все группы являются такими, как определено в разделе "Сущность изобретения", могут быть получены в соответствии со схемой 2.

Схема 2



В представляет собой фенил, LG представляет собой удаляемую группу, такую как хлор. 5 подвергают взаимодействию с NHR^aR^b или $\text{HO-C}_1\text{-C}_6\text{-алкилен-NHR}^a\text{R}^b$, где R^a и R^b представляют собой, независимо, водород или алкил. Реакцию осуществляют в присутствии основания, такого как KHCO_3 , в растворителе, таком как ДМФ.

Соединения формулы Ia, где В представляет собой фенил, замещенный R^{3a} , где R^{3a} представляет собой аминоалкилокси, алкиламиноалкилокси или диалкиламиноалкилокси, а все другие группы являются такими, как определено в разделе "Сущность изобретения", могут быть получены в соответствии со схемой 3.



Реакцию осуществляют в присутствии основания, такого как NaN в растворителе, таком как ДМФ.

Соединения формулы Ia, где В представляет собой фенил, замещенный R^{3a} , где R^{3a} представляют собой $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-алкилен-N}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})$, где R^7 , R^{7a} и R^{7b} являются такими, как определено в разделе "Сущность изобретения";

$-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{9a}$, где R^9 является таким, как определено в разделе "Сущность изобретения", могут быть получены в соответствии со схемой 4 взаимодействием с промежуточным соединением формулы 9(a), 9(b), 9(c), 9(d), 9(e), 9(f) или 9(g):

9(a) $\text{HO}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-алкилен-N}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})$, где R^a представляет собой R^{7a} или N-защитную группу, такую как Вос или Fмос;

9(b) $\text{HO}(\text{O})\text{R}^{9a}$;

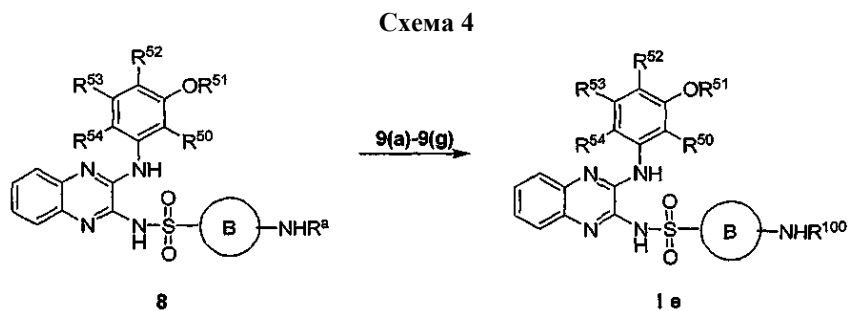
9(c) $\text{HO}(\text{O})\text{NR}^{11a}\text{R}^{11b}$;

9(d) $\text{HO}(\text{O})\text{OR}^{13a}$;

9(e) $\text{HO}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-алкилен-N}(\text{R}^{18b})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18a}$;

9(f) $\text{HO}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-алкилен-C}(\text{O})\text{R}^{20a}$;

9(g) $\text{LG-S}(\text{O})_2\text{R-C}_1\text{-C}_6\text{-алкилен-N}(\text{R}^{21b})\text{R}^a$, где R^a представляет собой R^{21a} или N-защитную группу, такую как Вос или Fмос.



R^{100} на схеме 4 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{9a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11a}\text{R}^{11b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-алкилен-N}(\text{R}^{18b})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-алкилен-C}(\text{O})\text{R}^{20a}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{K-C}_1\text{-C}_6\text{-алкилен-N}(\text{R}^{21b})\text{R}^a$. Реакцию осуществляют в стандартных условиях амидного связывания, известных обычному специалисту в данной области. В частности, реакцию осуществляют в присутствии связующего вещества, такого как NATU , основания, такого как DIEA , и в растворителе, таком как ДМФ. Затем, где это возможно, удаляют N-защитную группу, используя способы, хорошо известные обычному специалисту в данной области, такие как обработка кислотой, где PG представляет собой Вос.

Следуя способу, описанному в схеме 4, могут быть получены при замене исходных продуктов, если необходимо, соединения по изобретению, где В представляет собой фенил, замещенный R^{3a} , где R^{3a} представляет собой:

a) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{8a}\text{R}^{8a}$;

b) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-алкилен-N}(\text{R}^{10a})\text{R}^{10b}$;

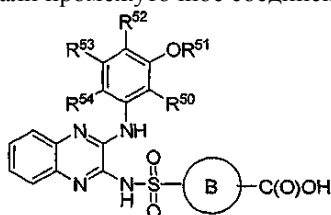
c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, где R^{12} представляет собой N-замещенный гетероциклоалкил;

d) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})\text{N}(\text{R}^{14a})(\text{R}^{14b})$;

e) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-алкилен-C}(\text{O})\text{OR}^{16a}$ или

f) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{19})\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-алкилен-C}(\text{O})\text{R}^{19a}$.

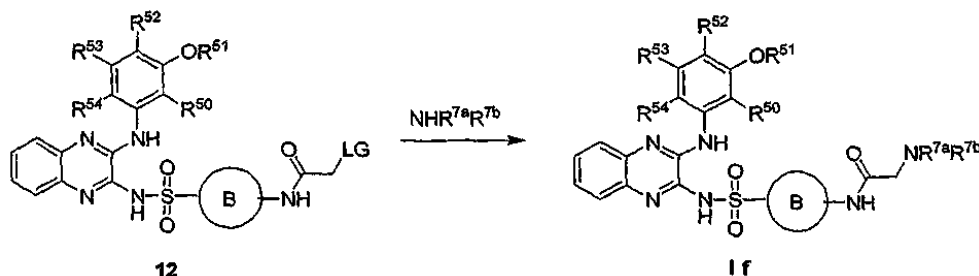
В частности, вместо 8 использовали промежуточное соединение формулы 11



11

Соединения формулы Ia, где В представляет собой фенил, замещенный R^{3a}, где R^{3a} представляет собой -NHC(O)CH₂NR^{7a}R^{7b}, где R^{7a} и R^{7b} являются такими, как определено в разделе "Сущность изобретения", могут быть получены в соответствии со схемой 5.

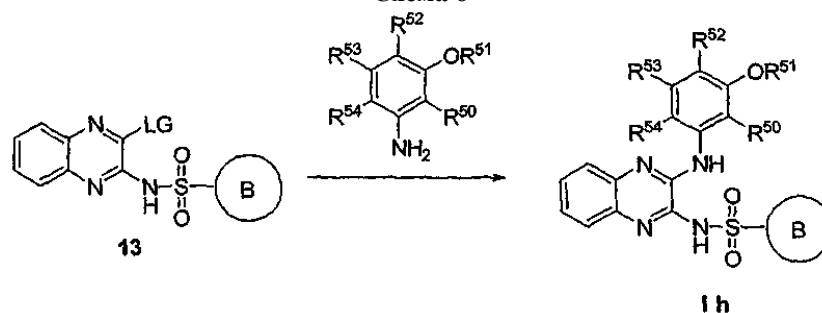
Схема 5



LG представляет собой удаляемую группу, такую как бром или хлор. 12 подвергают взаимодействию с NH(R^{7b})R^{7a} в присутствии основания, такого как DIEA, в растворителе, таком как ACN.

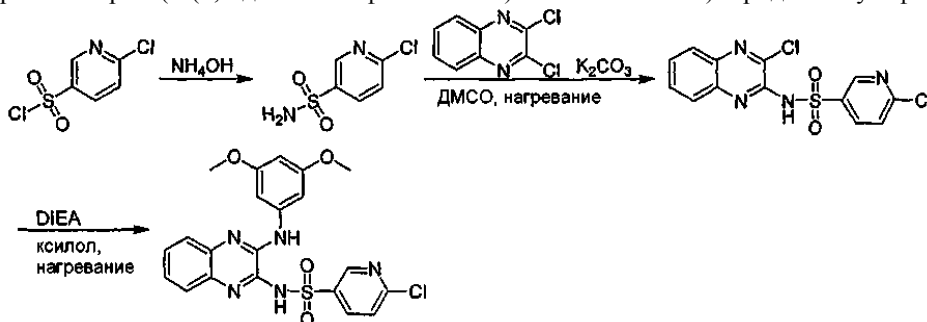
Соединения формулы Ia могут быть получены в соответствии со схемой 6.

Схема 6



LG на схеме 6 представляет собой удаляемую группу, такую как хлор. Реакция может быть осуществлена при освещении в растворителе, таком как DMA. Альтернативно, реакция может быть выполнена в присутствии уксусной кислоты в растворителе, таком как DMA, и нагревании.

Пример 8: 6-хлор-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)пиридин-3-сульфонамид



6-Хлорпиридин-3-сульфонамид.

6-Хлорпиридин-3-сульфонилхлорид (4,1 г, 19,3 ммоль) перемешивали в гидроксиде аммония (30 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (150 мл) и все нерастворимые вещества фильтровали. Фильтрат помещали в делительную воронку и фазы разделяли. Водную фазу дополнительно экстрагировали EtOAc (1×15 мл). Объединенные EtOAc экстракты промывали H₂O (1×50 мл) и насыщенным NaCl (1×50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением 6-хлорпиридин-3-сульфонамида (2,58 г, 69%).

МС (EI) m/z для C₃H₅Cl₂N₂O₂S: 190,9 (M⁺).

6-Хлор-N-(3-хлорхиноксалин-2-ил)пиридин-3-сульфонамид.

2,3-Дихлорхиноксалин (1,09 г, 5,48 ммоль), 6-хлорпиридин-3-сульфонамид (1,05 г, 5,45 ммоль),

K_2CO_3 (753 мг, 5,45 ммоль) и сухой ДМСО (30 мл) объединяли и нагревали при 150°C при интенсивном перемешивании в течение 3-4 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем выливали в 1%-ный раствор АсОН в ледяной воде (300 мл) при интенсивном перемешивании. Полученные твердые продукты фильтровали, промывали H_2O и сушили при низком вакууме с получением 6-хлор-N-(3-хлорхиноксалин-2-ил)пиридин-3-сульфонамида (1,87 г, 96%).

МС (EI) m/z для $C_{13}H_8Cl_2N_4O_2S$: 354,99 (MH^+).

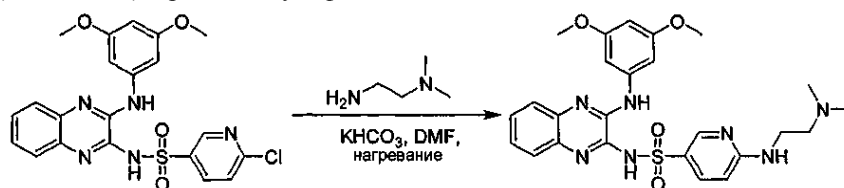
6-Хлор-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)пиридин-3-сульфонамид.

6-Хлор-N-(3-хлорхиноксалин-2-ил)пиридин-3-сульфонамид (775 мг, 2,2 ммоль), 3,5-диметоксианилин (355 мг, 2,3 ммоль) и толуол (12 мл) объединяли и нагревали при 125°C при перемешивании в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и добавляли Et_2O при интенсивном перемешивании. Полученные твердые продукты фильтровали, промывали Et_2O и сушили с получением 6-хлор-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)пиридин-3-сульфонамида (920 мг, 89%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,20 (ушир. с, 1H), 9,12 (д, 1H), 9,01 (ушир. с, 1H), 8,53 (дд, 1H), 7,91 (ушир. д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,60 (дд, 1H), 7,40 (м, 4H), 6,26 (м, 1H), 3,78 (с, 6H).

МС (EI) m/z для $C_{21}H_{18}ClN_5O_4S$: 472,0 (MH^+).

Пример 9: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-6-(2-(диметиламино)этиламино)пиридин-3-сульфонамид



6-Хлор-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)пиридин-3-сульфонамид (100 мг, 0,21 ммоль), полученный способами, аналогичными описанным в примере 8, $KHCO_3$ (40 мг, 0,40 ммоль), N^1,N^1 -диметиламиноэтан-1,2-диамин (225 мкл, 2,0 ммоль) и сухой ДМФ (1,0 мл) объединяли и нагревали при 130°C при перемешивании в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-6-(2-(диметиламино)этиламино)пиридин-3-сульфонамида (21,0 мг, 19%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,76 (ушир. с, 1H), 8,63 (д, 1H), 8,07 (дд, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,28 (д, 2H), 7,14 (м, 4H), 6,47 (д, 1H), 6,12 (м, 1H), 3,75 (с, 6H), 3,35 (м, 2H), 3,14 (м, 2H), 2,74 (с, 6H).

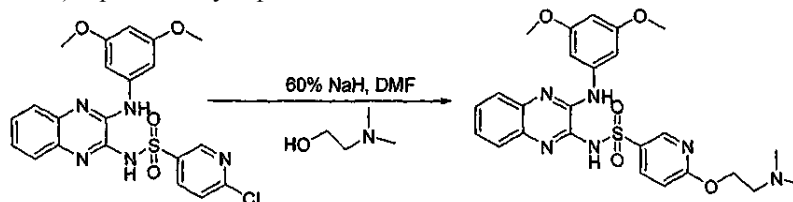
МС (EI) m/z для $C_{25}H_{29}N_7O_4S$: 524, 1 (MH^+).

Пример 10: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-6-(диметиламино)пиридин-3-сульфонамид получали способами, аналогичными описанным в примере 9.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,00 (ушир. с, 1H), 8,92 (ушир. с, 1H), 8,74 (д, 1H), 8,10 (дд, 1H), 7,38 (ушир. с, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,33 (м, 4H), 6,70 (д, 1H), 6,22 (с, 1H), 3,77 (с, 6H), 3,08 (с, 6H).

МС (EI) m/z для $C_{23}H_{24}N_6O_4S$: 481,1 (MH^+).

Пример 11: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-6-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-3-сульфонамид

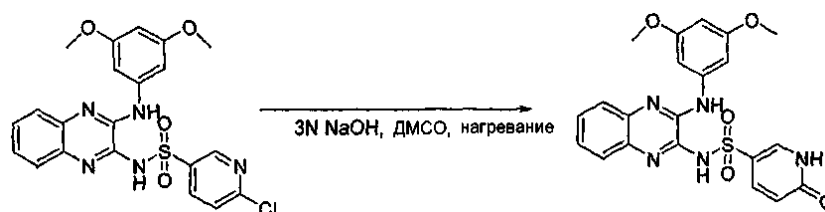


N-(3-(3,5-Диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)пиридин-3-сульфонамид (100 мг, 0,21 ммоль), полученный способом, аналогичным описанному выше в примере 1, 2-(диметиламино)этанол (50 мкл, 0,50 ммоль) и сухой ДМФ объединяли и добавляли 60%-ный NaOH в масле (80 мг, 2,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-6-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-3-сульфонамида (23 мг, 21%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMSCM_6$) δ 8,78 (д, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,38 (дд, 1H), 7,40 (дд, 1H), 7,31 (м, 3H), 7,14 (м, 2H), 6,85 (д, 1H), 6,12 (м, 1H), 4,56 (м, 2H), 3,76 (с, 6H), 3,43 (м, 2H), 2,77 (с, 6H).

МС (EI) m/z для $C_{25}H_{28}N_6O_5S$: 525,1 (MH^+).

Пример 12: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-сульфонамид



N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)пиридин-3-сульфонамид (220 мг, 0,47 ммоль), полученный способом, аналогичным описанному выше в примере 8, ДМСО (5 мл) и 3N. NaOH (5 мл) объединяли и нагревали при 100°C в течение ночи при перемешивании. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли H₂O, и pH доводили до величины 7,0 с помощью 1н. HCl. Полученный твердый продукт фильтровали, промывали H₂O и сушили воздухом. Затем твердый продукт подвергали воздействию ультразвука в EtOAc, фильтровали, промывали EtOAc и сушили в глубоком вакууме с получением N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-сульфонамида (190 мг, 90%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,23 (ушир. с, 1H), 12,10 (ушир. с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,95 (м, 2H), 7,59 (м, 1H), 7,37 (м, 4H), 6,43 (д, 1H), 6,25 (с, 1H), 3,77 (с, 6H).

МС (EI) m/z для C₂₁H₁₉N₅O₅S: 454,0 (MH⁺).

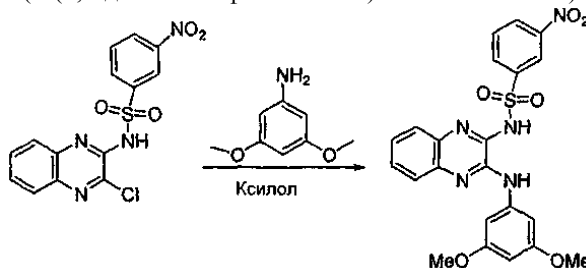
Пример 13: N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным выше в примере 12.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,22 (ушир. с, 1H), 12,10 (ушир. с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,94 (м, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,40 (м, 3H), 6,69 (дд, 1H), 6,43 (д, 1H), 3,81 (с, 3H).

МС (EI) m/z для C₂₀H₁₆ClN₅O₄S: 456,0 (MH⁺).

Пример 14: 3-амино-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.

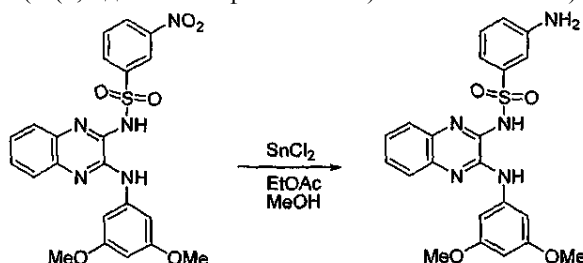


N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид.

В сосуд помещали N-(3-хлорхиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид (5 г, 13,7 ммоль), полученный способом, аналогичным описанному в примере 1, 3,5-диметоксианилин (4,2 г, 27,4 ммоль) и 80 мл ксилола. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 150°C в течение 3 ч, после окончания этого времени растворитель удаляли на роторном испарителе, и добавляли 10 мл дихлорметана и 50 мл метанола. Взвесь нагревали с обратным холодильником и фильтровали горячей с получением 4,6 г (69,7%) N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамида.

МС (EI) m/z для C₂₂H₁₉N₅O₆S: 482,2 (MH⁺).

Пример 15: 3-амино-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид



В сосуд помещали N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид (3,4 г, 7,06 ммоль), полученный способом, аналогичным описанному в примере 14, сольват хлорида олова (6,4 г, 28,2 ммоль), и 30 мл DMA. Добавляли несколько капель воды и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч, после чего растворитель удаляли на роторном испарителе и добавляли 50 мл воды и 10 мл метанола. Взвесь фильтровали и фильтрат промывали MeOH, водой и диэтиловым эфиром (20 мл каждого) с получением 3,25 г 3-амино-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамида.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,2 (ушир. с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,90 (ушир. с, 1H), 7,50-7,60 (м, 1H), 7,3-7,4 (м, 4H), 7,2 (м, 3H), 6,74 (м, 1H), 6,24 (м, 1H), 5,56 (ушир. с, 2H), 3,76 (с, 6H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: 452,0 (MH^+).

Следующие соединения получали способами, аналогичными описанным в примере 15.

Пример 16: 3-амино-N-(3-(2,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид получали способом, описанным выше.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,4 (ушир. с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,56 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,24 (кв, 2H), 7,14 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,8 (м, 1H), 6,60 (м, 1H), 5,6 (ушир. с, 2H), 3,78 (д, 6H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: 452,3 (MH^+).

Пример 17: 3-амино-N-(3-(2-хлор-5-гидроксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид получали способом, описанным выше.

МС (EI) m/z для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$ $1,0 \times \text{C}_2\text{H}_1\text{O}_2\text{F}_3$: 442,2, 444,2 (MH^+).

Пример 18: 3-амино-N-(3-(6-метоксихинолин-8-иламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид получали способом, описанным выше.

МС (EI) m/z для $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: 473,0 (MH^+).

Пример 19: 3-амино-N-(3-(3-фтор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.

МС (EI) m/z для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$: 439,99 (MH^+).

Пример 20: 3-амино-N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.

МС (EI) m/z для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 457,02 (MH^+).

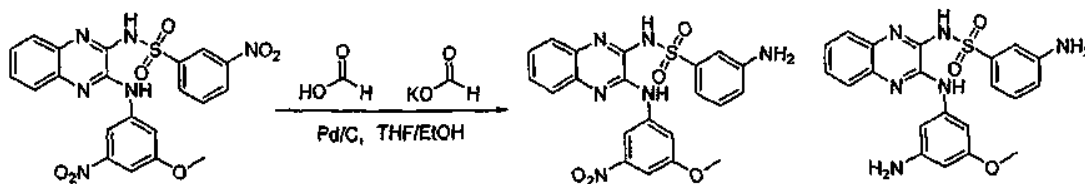
Пример 21: 3-амино-N-(3-(5-метокси-2-метилфениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.

МС (EI) m/z для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: 436,32 (MH^+).

Примеры 22a и 22b:

3-амино-N-(3-(3-метокси-5-нитрофениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид и

3-амино-N-(3-(3-амино-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид



К смеси N-(3-{[3-(метилокси)-5-нитрофенил]амино}хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамида (400 мг), ТГФ (2 мл) и EtOH (2 мл) добавляли муравьиную кислоту (938 мкл), формиат калия (203 мг). После того как смесь продували N_2 , добавляли 10 мас.% Pd/C (50 мг). Полученную смесь нагревали при 60°C при перемешивании. Анализ LC/MS показал, что реакционная смесь содержит полностью восстановленное диамино соединение в качестве основного продукта и частично восстановленное моноамино соединение в качестве побочного продукта. Часть сырой смеси очищали ВЭЖХ с получением двух продуктов.

Продукт А: 3-амино-N-(3-(3-метокси-5-нитрофениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,2 (ушир. с, 1H), 9,51 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,43-7,38 (м, 3H), 7,24-7,16 (м, 3H), 6,75 (д, 1H), 5,57 (ушир. с, 2H), 3,90 (с, 3H).

МС (EI) для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: 467,00 (MH^+).

Продукт В: 3-амино-N-(3-(3-амино-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.

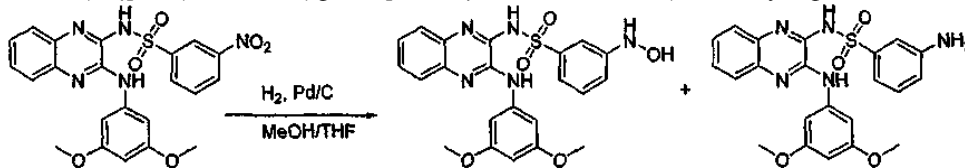
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,0 (ушир. с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,37-7,30 (м, 2H), 7,21-7,17 (м, 3H), 6,87 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,74 (ушир. с, 2H), 5,91 (с, 1H), 5,56 (ушир. с, 3H), 3,69 (с, 3H).

МС (EI) для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: 437,2 (MH^+).

Примеры 23a и 23b:

N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-(гидроксиамино)бензолсульфонамид и

3-амино-N-(3-{[3,5-(диметокси)фенил]амино}хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид



К раствору N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамида (1,3 г) в 20 мл ТГФ и 10 мл MeOH добавляли 10 мас.% Pd/C (100 мг). Смесь перемешивали в атмосфере H_2 , подаваемого из баллона под давлением, в течение ночи. Часть реакционной смеси отделяли и фильтровали, затем очищали ВЭЖХ с получением двух продуктов.

Продукт А: N-(3-{[3,5-бис-(метилокси)фенил]амино}хиноксалин-2-ил)-3-(гидроксиамино)-бензолсульфонамид.

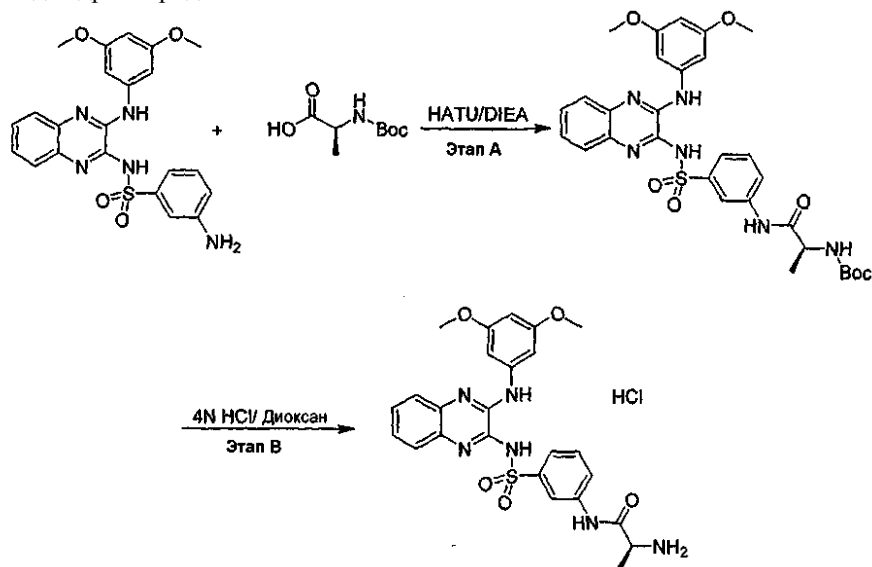
МС (EI) для $C_{22}H_{21}N_5O_5S$: 468,1 (MH^+).

Продукт В: 3-амино-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,2 (ушир. с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,90 (ушир. с, 1H), 7,50-7,60 (м, 1H), 7,3-7,4 (м, 4H), 7,2 (м, 3H), 6,74 (м, 1H), 6,24 (м, 1H), 5,56 (ушир. с, 2H), 3,76 (с, 6H).

МС (EI) для $C_{22}H_{21}N_5O_4S$: 452,0 (MH^+).

Пример 24: (S)-2-амино-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)пропанамида гидрохлорид



(S)-трет-бутил 1-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фениламино)-1-оксoproпан-2-илкарбамат.

3-Амино-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид (1,1 ммоль, 500 мг) получали способами, аналогичными описанным выше в примере 15, (L)-Вос-Ala-OH (1,5 ммоль, 284 мг), дихлорметан (15 мл), ДМФ (10 мл), DIEA (2 ммоль, 330 мкл) и HATU (2 ммоль, 760 мг) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Сырой продукт очищали на колонке с силикагелем, используя 1/1 этилацетат/гексан с выходом 160 мг.

(S)-2-амино-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)пропанамида гидрохлорид.

К раствору (S)-трет-бутил 1-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фениламино)-1-оксoproпан-2-илкарбамата (160 мг) и DCM (15 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель декантировали и к твердому продукту добавляли эфир, эфир декантировали с получением 80 мг продукта в виде соли HCl.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,50-8,49 (м, 1H), 7,89-7,87 (м, 1H), 7,74-7,72 (м, 1H), 7,61-7,5 (м, 3H), 7,40-7,36 (м, 2H), 7,21-7,20 (д, 2H), 6,23-6,21 (м, 1H), 4,09-4,03 (кв, 1H), 3,78 (с, 6H), 1,60-1,58 (д, 3H).

МС (EI) m/z для $C_{25}H_{26}N_6O_5S \cdot HCl$: 523,1 (MH^+).

Следующие соединения получали в виде свободного амина и/или HCl соли, используя способы, аналогичные описанным в примере 24. Когда стадия удаления защитной группы не требуется, стадию В по вышеуказанной схеме не осуществляли.

Пример 25: N-(2-хлор-5-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(метиламино)ацетамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примерах выше.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,50 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 9,03 (м, 2H), 8,63 (д, 1H), 8,44 (д, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,91 (дд, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,44 (м, 3H), 6,71 (дд, 1H), 4,06 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,64 (т, 3H).

МС (EI) m/z для $C_{24}H_{22}Cl_2N_6O_4S$: 561,0 (MH^+).

Пример 26: (S)-2-амино-N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)пропанамида гидрохлорид.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,72-8,71 (д, 1H), 8,48-8,46 (т, 1H), 7,86-7,84 (м, 1H), 7,80-7,78 (м, 1H), 7,63-7,59 (м, 2H), 7,58-7,55 (т, 1H), 7,41-7,38 (м, 2H), 7,24-7,22 (д, 1H), 6,60-6,58 (дд, 1H), 4,10-4,04 (кв, 1H), 3,83 (с, 3H), 1,61-1,60 (д, 3H).

МС (EI) m/z для $C_{24}H_{23}ClN_6O_4S \cdot HCl$: 527,2 (MH^+).

Пример 27: (S)-2-амино-N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)бутанамид гидрохлорид.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,74-8,73 (д, 1H), 8,80-8,47 (т, 1H), 7,87-7,85 (м, 1H), 7,80-7,78 (м, 1H), 7,67-7,61 (м, 2H), 7,59-7,55 (т, 1H), 7,42-7,39 (м, 2H), 7,26-7,24 (д, 1H), 6,62-6,59 (дд, 1H), 3,96-3,93 (т, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,02-1,94 (м, 2H), 1,09-1,06 (т, 3H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}\cdot\text{HCl}$: 541,3 (MH^+).

Пример 28: (S)-N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)пирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,78-8,77 (д, 1H), 8,47-8,46 (т, 1H), 7,87-7,85 (м, 1H), 7,80-7,75 (м, 1H), 7,69-7,65 (м, 2H), 7,59-7,55 (т, 1H), 7,45-7,41 (м, 2H), 7,31-7,28 (д, 1H), 6,65-6,63 (дд, 1H), 4,42-4,38 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,48-3,42 (м, 2H), 2,55-2,49 (м, 1H), 2,18-2,08 (м, 3H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}\cdot\text{HCl}$: 553,3 (MH^+).

Пример 29: (S)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)пирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 10,62 (ушир. с, 1H), 8,50-8,49 (т, 1H), 7,90-7,87 (м, 1H), 7,76-7,73 (м, 1H), 7,63-7,58 (м, 3H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,14 (с, 2H), 6,27-6,26 (т, 1H), 4,43-4,38 (м, 1H), 3,78 (с, 6H), 3,48-3,41 (м, 1H), 3,40-3,36 (м, 1H), 2,54-2,48 (м, 1H), 2,19-2,05 (м, 3H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}\cdot\text{HCl}$: 549,3 (MH^+).

Пример 30: (R)-2-амино-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-гидроксипропанамид гидрохлорид.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,49-8,48 (т, 1H), 7,89-7,87 (м, 1H), 7,75-7,72 (м, 1H), 7,65-7,62 (м, 2H), 7,62-7,55 (т, 1H), 7,44-7,38 (м, 2H), 7,23-7,22 (д, 2H), 6,27-6,26 (т, 1H), 4,07-4,05 (м, 1H), 3,99-3,93 (м, 2H), 3,80 (с, 6H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}\cdot\text{HCl}$: 539,1 (MH^+).

Пример 31: N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид гидрохлорид.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,79-8,78 (д, 1H), 8,45 (м, 1H), 7,83-7,81 (д, 1H), 7,76-7,74 (м, 1H), 7,636 (м, 2H), 7,54-7,50 (т, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,30-7,28 (д, 1H), 6,65-6,62 (дд, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,40-3,32 (м, 2H), 3,20-3,13 (м, 3H), 2,93 (м, 1H), 2,15-2,11 (м, 1H), 1,98-1,93 (м, 2H), 1,83 (м, 1H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}\cdot\text{HCl}$: 567,3 (MH^+).

Пример 32: (S)-2-амино-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)бутанамид гидрохлорид.

МС (EI) m/z для $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{S}\cdot\text{HCl}$: 537,1 (MH^+).

Пример 33: (R)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)пирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид.

МС (EI) m/z для $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}\cdot\text{HCl}$: 549,1 (MH^+).

Пример 34: (R)-N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)пирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид.

МС (EI) m/z для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}\cdot\text{HCl}$: 553 (MH^+).

Пример 35: (R)-2-амино-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)пропанамид.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,2 (ушир. с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,27 (м, 1H), 7,75 (м, 2H), 7,33 (м, 5H), 7,13 (м, 2H), 6,14 (т, 1H), 3,77 (с, 6H), 1,39 (д, 3H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: 523 (MH^+).

Пример 36: N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(метиламино)ацетамид.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,6 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,95 (ушир. с, 1H), 8,75 (ушир. с, 1H), 8,19 (ушир. с, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,69 (дд, 1H), 7,41 (м, 4H), 7,17 (м, 2H), 6,60 (дд, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,82 (с, 6H), 2,62 (с, 3H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$: 527 (MH^+).

Пример 37: (R)-2-амино-N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)пропанамид.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,5 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,95 (д, 1H), 8,22 (д, 2H), 8,14 (ушир. с, 2H), 7,76 (м, 2H), 7,40 (м, 4H), 7,17 (м, 2H), 6,60 (м, 1H), 3,97 (кв, 1H), 3,96 (с, 3H), 1,45 (д, 3H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$: 527 (MH^+).

Пример 38: 2-амино-N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-метилпропанамид.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,1 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,95 (д, 1H), 8,50 (ушир. с, 1H), 8,27 (м, 1H), 7,81 (м, 2H), 7,47 (м, 1H), 7,37 (м, 3H), 7,17 (м, 2H), 6,61 (дд, 1H), 3,83 (с, 3H), 1,60 (с, 6H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$: 541 (MH^+).

Пример 39: 2-амино-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-метилпропанамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,33 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,32 (ушир. с, 4H), 7,92 (м, 3H), 7,59 (м, 2H), 7,37 (м, 4H), 6,24 (с, 1H), 3,76 (с, 6H), 1,61 (с, 6H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: 537 (MH^+).

Пример 40: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-4-метилфенил)-2-(диметиламино)ацетамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,58 (с, 1H), 9,80 (ушир. с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,67 (дд, 1H), 7,30 (м, 7H), 6,16 (м, 1H), 4,02 (ушир. с, 2H), 3,77 (с, 6H), 2,81 (с, 6H), 2,54 (с, 3H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: 551 (MH^+).

Пример 41: N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2-(диметиламино)этил)(метил)амино)ацетамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,0 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,96 (д, 1H), 8,16 (м, 1H), 7,76 (м, 2H), 7,39 (м, 4H), 7,17 (м, 2H), 6,61 (дд, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,40 (ушир. с, 2H), 2,94 (ушир. с, 2H), 2,71 (ушир. т, 2H), 2,60 (с, 6H), 2,33 (с, 3H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S}$: 598 (MH^+).

Пример 42: 2-амино-N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,5 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,06 (ушир. с, 3H), 7,74 (м, 2H), 7,39 (м, 4H), 7,18 (м, 2H), 6,61 (дд, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,77 (с, 2H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$: 513 (MH^+).

Пример 43: N-(3-(N-(3-(2-ацетил-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(диметиламино)ацетамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,4 (с, 1H), 10,5 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,42 (м, 3H), 7,21 (м, 2H), 6,63 (дд, 1H), 3,91 (м, 5H), 2,75 (с, 6H), 2,61 (с, 3H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: 549 (MH^+).

Пример 44: N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-формамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,6 (с, 1H), 10,5 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,53 (ушир. с, 1H), 8,35 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,56 (м, 7H), 6,70 (дд, 1H), 3,83 (с, 3H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$: 484 (MH^+).

Пример 45: 2-амино-N-(5-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-2-метилфенил)ацетамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,4 (с, 1H), 10,1 (ушир. с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,20 (м, 3H), 7,82 (м, 1H), 7,30 (м, 6H), 6,20 (с, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,77 (с, 6H), 2,26 (с, 3H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: 523 (MH^+).

Пример 46: N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-метил-2-(метиламино)пропанамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,09 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,95 (м, 3H), 8,28 (с, 1H), 7,81 (м, 2H), 7,41 (м, 4H), 7,17 (м, 2H), 6,60 (дд, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 1,60 (с, 6H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$: 555 (MH^+).

Пример 47: (S)-N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(метиламино)пропанамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,61 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,82 (ушир. с, 2H), 8,27 (м, 1H), 7,74 (м, 2H), 7,42 (м, 4H), 7,17 (м, 2H), 6,60 (дд, 1H), 3,90 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,49 (д, 3H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$: 541 (MH^+).

Пример 48: 3-амино-N-(5-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-2-метилфенил)пропанамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,25 (с, 1H), 9,77 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 7,84 (м, 5H), 7,50 (д, 1H), 7,37 (м, 5H), 6,22 (м, 1H), 3,74 (с, 6H), 3,08 (м, 2H), 2,77 (м, 2H), 2,27 (с, 3H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: 537 (MH^+).

Пример 49: 1-амино-N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-фенил)циклопропанкарбоксамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,54 (ушир. с, 1H), 9,42 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,20 (ушир. с, 2H), 7,81 (м, 2H), 7,48 (м, 4H), 7,22 (м, 2H), 6,61 (дд, 1H), 3,82 (с, 3H), 1,63 (м, 2H), 1,26 (м, 2H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$: 539 (MH^+).

Пример 50: (S)-2-амино-N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-фенил)-6-(диметиламино)гексанамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,47 (ушир. с, 1H), 8,95 (д, 1H), 8,26 (м, 1H), 7,73 (м, 2H), 7,30 (м, 4H), 7,26 (м, 4H), 7,16 (м, 2H), 6,59 (дд, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,34 (м, 1H), 2,20 (м, 2H), 2,09 (с, 6H), 1,50 (м,

6Н).

МС (EI) m/z для $C_{29}H_{34}ClN_7O_4S$: 610 (MH^+).

Пример 51: 1-амино-N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-фенил)циклопентанкарбоксамид.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,12 (ушир. с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,95 (д, 1H), 8,26 (м, 1H), 8,16 (м, 3H), 7,84 (м, 2H), 7,35 (м, 6H), 6,60 (дд, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,34 (м, 2H), 1,91 (м, 6H).

МС (EI) m/z для $C_{27}H_{27}ClN_6O_4S$: 567 (MH^+).

Пример 52: N-(5-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-2-метилфенил)-2-(диметиламино)ацетамид.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,0 (ушир. с, 1H), 9,98 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,91 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,84 (дд, 1H), 7,32 (м, 6H), 6,61 (дд, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,82 (с, 6H), 2,21 (с, 3H).

МС (EI) m/z для $C_{26}H_{27}ClN_6O_4S$: 555 (MH^+).

Пример 53: 1-амино-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)циклобутанкарбоксамид.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,34 (ушир. с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,49 (ушир. с, 3H), 8,34 (с, 1H), 7,83 (м, 2H), 7,43 (м, 3H), 7,31 (м, 2H), 7,16 (м, 2H), 6,16 (с, 1H), 3,77 (с, 6H), 2,83 (м, 2H), 2,25 (м, 3H), 2,05 (м, 1H).

МС (EI) m/z для $C_{27}H_{28}N_6O_5S$: 549 (MH^+).

Пример 54: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-(3-(2-(диметиламино)этил)уреидо)бензолсульфонамид.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,91 (ушир. с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,38 (м, 9H), 6,28 (м, 1H), 6,15 (с, 1H), 3,78 (с, 6H), 3,40 (м, 2H), 3,08 (м, 2H), 2,74 (с, 6H).

МС (EI) m/z для $C_{27}H_{31}N_7O_5S$: 566 (MH^+).

Пример 55: 1-амино-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-циклопентанкарбоксамид.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,40 (ушир. с, 1H), 10,58 (с, 1H), 8,46 (м, 4H), 7,80 (м, 3H), 7,59 (м, 2H), 7,34 (м, 4H), 6,25 (м, 1H), 3,76 (с, 6H), 2,35 (м, 2H), 1,90 (м, 8H).

МС (EI) m/z для $C_{28}H_{30}N_6O_5S$: 563 (MH^+).

Пример 56: 1-амино-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)циклопропанкарбоксамид.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,54 (ушир. с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,75 (м, 2H), 7,39 (м, 6H), 7,17 (м, 2H), 6,16 (м, 1H), 3,78 (с, 6H), 1,52 (м, 2H), 1,17 (м, 2H).

МС (EI) m/z для $C_{26}H_{26}N_6O_5S$: 535 (MH^+).

Пример 57: 2-(диметиламино)этил 3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенилкарбамат.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,78 (ушир. с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,31 (м, 9H), 6,14 (м, 1H), 4,17 (т, 2H), 3,78 (с, 6H), 2,54 (т, 2H), 2,21 (с, 6H).

МС (EI) m/z для $C_{27}H_{30}N_6O_6S$: 567 (MH^+).

Пример 58: 4-амино-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,2 (ушир. с, 1H), 10,6 (с, 1H), 8,74 (м, 5H), 7,93 (м, 2H), 7,47 (м, 6H), 6,24 (м, 1H), 3,77 (м, 10H), 2,45 (м, 2H), 1,81 (м, 2H).

МС (EI) m/z для $C_{28}H_{30}N_6O_6S$: 579 (MH^+).

Пример 59: N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-N3-(2-(диметиламино)этил)-бензол-1,3-дисульфонамид.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,35 (м, 2H), 8,92 (м, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,30 (м, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,21 (м, 2H), 6,61 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,05 (м, 4H), 2,74 (с, 6H).

МС (EI) m/z для $C_{25}H_{27}ClN_6O_5S_2$: 591 (MH^+).

Пример 60: N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-N3-(3-(диметиламино)пропил)-бензол-1,3-дисульфонамид.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,38 (м, 2H), 8,90 (м, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,32 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,20 (м, 2H), 6,67 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,97 (м, 2H), 2,78 (м, 2H), 2,71 (с, 6H), 1,70 (м, 2H).

МС (EI) m/z для $C_{26}H_{29}ClN_6O_5S_2$: 605 (MH^+).

Пример 61: N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-4-метилфенил)-2-(метиламино)ацетамид.

МС (EI) m/z для $C_{25}H_{25}ClN_6O_4S$: 541,0 (MH^+).

Пример 62: (S)-2-амино-N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-4-метилфенил)пропанамид.

МС (EI) m/z для $C_{25}H_{25}ClN_6O_4S$: 541,2 (MH^+).

Пример 63: (R)-2-амино-N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-4-метилфенил)пропанамид.

МС (EI) m/z для $C_{25}H_{25}ClN_6O_4S$: 541,0 (MH^+).

Пример 64: (S)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(метиламино)пропанамид.

МС (EI) m/z для $C_{26}H_{28}N_6O_5S$: 537,1 (MH^+).

Пример 65: (R)-N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(метиламино)пропанамид.

МС (EI) m/z для $C_{25}H_{25}ClN_6O_4S$: 541,1 (MH^+).

Пример 66: (R)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(метиламино)пропанамид.

МС (EI) m/z для $C_{26}H_{28}N_6O_5S$: 537,3 (MH^+).

Пример 67: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)пиперидин-2-карбоксамид.

МС (EI) m/z для $C_{28}H_{30}N_6O_5S$: 563, 1 (MH^+).

Пример 68: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2-(диметиламино)этиламино)ацетамид.

МС (EI) m/z для $C_{28}H_{33}N_7O_5S$: 580,1 (MH^+).

Пример 69: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)ацетамид.

МС (EI) m/z для $C_{30}H_{35}N_7O_6S$: 606,1 (MH^+).

Пример 70: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)ацетамид.

МС (EI) m/z для $C_{31}H_{37}N_7O_6S$: 620,1 (MH^+).

Пример 71: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(диметиламино)ацетамид.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,4 (ушир. с, 1H), 10,9 (с, 1H), 9,8 (с, 1H), 8,9 (с, 1H), 8,3 (ушир. с, 1H), 7,9 (д, 2H), 7,8 (д, 1H), 7,6 (т, 2H), 7,4 (кв, 2H), 7,3 (с, 1H), 6,25 (с, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,8 (с, 6H), 2,9 (с, 6H).

МС (EI) m/z для $C_{26}H_{28}NO_5S \cdot 2,0 \times C_2H_1O_2F_3$: 537, 1 (MH^+).

Пример 72: N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(этиламино)ацетамид.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,8 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,84 (ушир. с, 2H), 8,64 (ушир. с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,9-8,0 (ушир. с, 1H), 7,80 (т, 2H), 7,55-7,68 (м, 2H), 7,4 (д, 3H), 6,70 (м, 1H), 3,97 (ушир. с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,04 (ушир. с, 2H), 1,3 (т, 3H).

МС (EI) m/z для $C_{25}H_{25}ClN_6O_4S \cdot 2,0 \times C_2H_1O_2F_3$: 541,3, 543,2 (MH^+).

Пример 73: 2-(азетидин-1-ил)-N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,8 (с, 1H), 10,2 (с, 1H), 9,2 (с, 1H), 8,7 (с, 1H), 8,3 (с, 1H), 7,9-8,0 (ушир. с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,65 (ушир. с, 1H), 7,56 (т, 1H), 7,40 (д, 3H), 6,70 (м, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,15 (м, 4H), 3,82 (с, 3H), 2,32 (ушир. с, 1H).

МС (EI) m/z для $C_{26}H_{25}ClN_6O_4S \cdot 2,0 \times C_2H_1O_2F_3$: 553,3, 555,2 (MH^+).

Пример 74: N-(3-(N-(3-(2-бром-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(метиламино)ацетамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примерах выше.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,6 (с, 1H), 9,5 (с, 1H), 8,95 (д, 1H), 8,18 (т, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,38 (т, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,12-7,22 (м, 2H), 6,56 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,62 (с, 3H).

МС (EI) m/z для $C_{24}H_{23}BrN_6O_4S$: 572,77, 570,90 (MH^+).

Пример 75: 2-(диметиламино)-N-(3-(N-(3-(6-метоксихинолин-8-иламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примерах выше.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,9 (с, 1H), 10,6 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,80 (д, 1H), 8,26-8,30 (м, 2H), 7,85 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,60 (кв, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,44 (т, 2H), 7,20 (т, 2H), 6,80 (д, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,78 (с, 6H).

МС (EI) m/z для $C_{28}H_{27}N_7O_4S$: 558,3 (MH^+).

Пример 76: N-(3-(N-(3-(2-бром-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(диметиламино)ацетамид.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,6 (с, 1H), 9,4 (с, 1H), 8,9 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,40 (т, 2H), 6,56 (д, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,80 (с, 6H).

МС (EI) m/z для $C_{25}H_{25}BrN_6O_4S$: 586,79, 584,91 (MH^+).

Пример 77: N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2-фторэтиламино)ацетамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,6 (с, 1H), 9,4 (с, 1H), 8,9 (д, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,36-7,44 (м, 3H), 7,20 (кв, 3H), 6,6 (м, 1H), 4,78 (т, 1H), 4,66 (т, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,4 (т, 1H), 3,3 (т, 1H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClFN}_6\text{O}_4\text{S}$: 559,2, 561,2 (MH^+).

Пример 78: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)формамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,4 (ушир. с, 1H), 10,5 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,3 (с, 1H), 7,9 (ушир. с, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,5-7,6 (м, 2H), 7,3-7,4 (м, 4H), 6,2 (с, 1H), 3,8 (с, 3H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$: 480,1 (MH^+).

Пример 79: N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)ацетамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,2 (ушир. с, 1H), 9,5 (с, 1H), 8,95 (д, 1H), 8,2 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,30-7,35 (т, 1H), 7,1-7,2 (кв, 2H), 6,60 (м, 1H), 3,82 (с, 3H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S}$: 480,1 (MH^+).

Пример 80: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(пирролидин-1-ил)ацетамид.

МС (EI) m/z для $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: 563,18 (MH^+).

Пример 81: N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(этил(метил)амино)ацетамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,0 (с, 1H), 10,6 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 9,5 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,8 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,45-7,50 (д, 1H), 7,3-7,4 (м, 3H), 7,2 (т, 2H), 6,60 (д, 1H), 4,02 (ушир. с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,14 (ушир. с, 2H), 2,80 (с, 3H), 1,2 (т, 3H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$: 555,2, 557,3 (MH^+).

Пример 82: N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(3-(пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил)ацетамид.

МС (EI) m/z для $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S} \cdot 2,0 \times \text{C}_2\text{H}_1\text{O}_2\text{F}_3$: 636,3, 638,3 (MH^+).

Пример 83: N-(3-(N-(3-(3-фтор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(метиламино)ацетамид.

МС (EI) m/z для $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}$: 511,04 (MH^+).

Пример 84: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-1-метилпиперидин-4-карбоксамид.

МС (EI) m/z для $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_5\text{S} \cdot 1,0 \times \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$: 577,2 (MH^+).

Пример 85: N-(3-(N-(3-(3-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(метиламино)ацетамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,6 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,22 (т, 1H), 7,86 (т, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,38 (т, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,24 (т, 1H), 7,12 (м, 2H), 6,56 (д, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,60 (с, 3H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: 492,99 (MH^+).

Пример 86: N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)ацетамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,4 (с, 1H), 9,2 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,4 (с, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,65 (кв, 1H), 7,55 (т, 1H), 7,40-7,5 (м, 3H), 6,7 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,62 (ушир. с, 2H), 3,55 (ушир. д, 2H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_4\text{S} \cdot 1,0 \times \text{C}_2\text{H}_1\text{O}_2\text{F}_3$: 595,0, 597,0 (MH^+).

Пример 87: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-(пиперидин-1-ил)пропанамид.

МС (EI) m/z для $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: 591,2 (MH^+).

Пример 88: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-4-(диметиламино)бутанамид.

МС (EI) m/z для $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_5\text{S} \cdot 1,0 \times \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$: 565,2 (MH^+).

Пример 89: 2-(диметиламино)-N-(3-(N-(3-(3-фтор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,9 (с, 1H), 9,8 (ушир. с, 1H), 9,1 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,52-7,68 (м, 4H), 7,40 (м, 2H), 6,54 (м, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,86 (с, 6H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}$: 525,05 (MH^+).

Пример 90: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(пиперидин-1-ил)ацетамид.

МС (EI) m/z для $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: 577,37 (MH^+).

Пример 91: 2-(диметиламино)-N-(3-(N-(3-(3-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,5 (с, 1H), 8,8 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,83 (т, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,3-7,48 (м, 4H), 7,22 (т, 1H), 7,12 (т, 2H), 6,56 (м, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,76 (с, 6H).

МС (EI) m/z для C₂₅H₂₆N₆O₄S: 507,1 (MH⁺).

Пример 92: N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-гидроксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(диметиламино)ацетамид.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,8 (с, 1H), 9,9 (с, 1H), 9,8 (с, 1H), 9,1 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,9-8,0 (ушир. с, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,52-7,66 (м, 2H), 7,42 (т, 1H), 7,26 (д, 1H), 6,50 (м, 1H), 4,16 (с, 2H), 2,86 (с, 6H).

МС (EI) m/z для C₂₄H₂₃ClN₆O₄S: 527,1, 529,0 (MH⁺).

Пример 93: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-морфолиноацетамид.

МС (EI) m/z для C₂₈H₃₀N₆O₆S: 579, 1 (MH⁺).

Пример 94: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

МС (EI) m/z для C₂₄H₂₃N₅O₅S: 494, 0 (MH⁺).

Пример 97: 2-амино-N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-4-метилфенил)-2-метилпропанамид.

МС (EI) m/z для C₂₆H₂₇ClN₆O₄S: 556,12 (MH⁺).

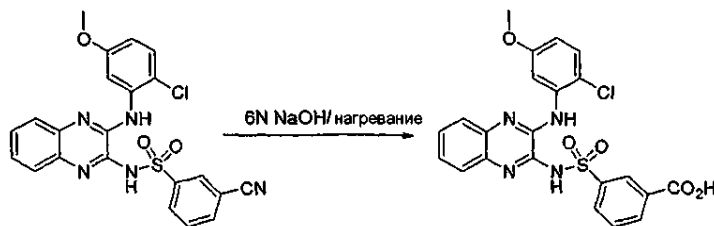
Пример 98: N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(диметиламино)ацетамид.

МС (EI) m/z для C₂₅H₂₅ClN₆O₄S: 542,05 (MH⁺).

Пример 99: 2-амино-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

МС (EI) m/z для C₂₄H₂₄N₆O₅S: 509,59 (MH⁺).

Пример 100: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)бензойная кислота



К раствору N-(3-{{2-хлор-5-(метокси)фенил}амино}хиноксалин-2-ил)-3-цианобензолсульфонамида (6,02 г, 12, 95 ммоль), полученного способами, аналогичными описанным в примере 115 или примере 423, в метаноле (20 мл) и 1,4-диоксане (20 мл) добавляли 6,0н. водный гидроксид натрия (40 мл) при комнатной температуре. Раствор перемешивали при 90°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовали медленным добавлением 2,0н. соляной кислоты до тех пор, пока pH раствора не установится в пределах 2-3 при 0°C. Раствор разбавляли этилацетатом (300 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и сушили над сульфатом магния. Фильтрация и концентрирование при пониженном давлении давали 3-{{(3-{{2-хлор-5-(метокси)фенил}амино}хиноксалин-2-ил)амино}сульфонил}бензойную кислоту (5,921 г, 94%).

МС (EI) m/z для C₂₂H₁₇ClN₄O₅S: 485,0 (MH⁺).

Следующие соединения получали способами, аналогичными описанным в примере 100.

Пример 101: 3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)бензойную кислоту получали способом, описанным выше.

МС (EI) m/z для C₂₃H₂₀N₄O₆S: 481,0 (MH⁺).

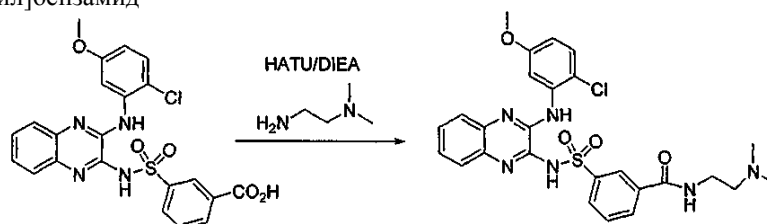
Пример 102: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(2-метил-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)бензамид.

МС (EI) m/z для C₃₁H₃₅ClN₆O₄S: 623,06 (MH⁺).

Пример 103: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(2-метил-1-оксо-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)бензамид.

МС (EI) m/z для C₃₁H₃₃ClN₆O₅S: 637,65 (MH⁺).

Пример 104: 3-{{(3-{{(2-хлор-5-(метокси)фенил)амино}хиноксалин-2-ил)амино}сульфонил}-N-[2-(диметиламино)этил]бензамид



К раствору 3-{{(3-{{(2-хлор-5-(метокси)фенил)амино}хиноксалин-2-ил)амино}сульфонил}бензойной кислоты (0,20 г, 0,42 ммоль), полученному способом, аналогичным описанному в примере 100, в диметилформамиде (4 мл) добавляли 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфат (HATU, 0,32 г, 0,83 ммоль) и N-этилдиизопропиламин (DIEA, 0,13 г, 1,04 ммоль) при комнатной температуре. Перед добавлением N,N-диметилаэтан-1,2-диамина (73 мг, 0,83 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали водой (50 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (40 мл), 1,0н. водным раствором соляной кислоты (30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-{{(3-{{(2-хлор-5-(метокси)фенил)амино}хиноксалин-2-ил)амино}сульфонил}-N-[2-(диметиламино)этил]бензамида (0,20 г, 87%) в виде желтого твердого продукта.

МС (EI) m/z для $C_{26}H_{27}ClN_6O_4S$: 555,1 (MH^+).

Следующие соединения получали способами, аналогичными описанным в примере 104.

Пример 105: 5-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфоамил)-N-(2-(диметиламино)этил)-2-метоксибензамид.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,45 (с, 1H), 8,95 (д, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,28 (т, 1H), 8,14 (дд, 1H), 7,46 (дд, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,17 (м, 4H), 6,60 (дд, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,38 (м, 2H), 2,43 (м, 2H), 2,21 (с, 6H).

МС (EI) m/z для $C_{27}H_{29}ClN_6O_5S$: 585,3 (MH^+).

Пример 106: 5-[N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфоамил]-N-(2-(диметиламино)этил)-2-фторбензамид.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,40 (ушир. с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,73 (м, 1H), 8,67 (д, 1H), 8,36 (дд, 1H), 8,26 (м, 1H), 7,94 (ушир. с, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,59 (т, 1H), 7,43 (м, 3H), 6,71 (дд, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,62 (м, 2H), 3,27 (м, 2H), 2,85 (д, 6H).

МС (EI) m/z для $C_{26}H_{26}ClFN_6O_4S$: 573,1 (MH^+).

Пример 107: 3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфоамил)-N-(2-(диметиламино)этил)бензамид.

МС (EI) m/z для $C_{27}H_{30}N_6O_5S$: 551,1 (MH^+).

Пример 108: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфоамил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N-метилбензамид.

МС (EI) m/z для $C_{27}H_{29}ClN_6O_4S$: 569,1 (MH^+).

Пример 109: 3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфоамил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N-метилбензамид.

МС (EI) m/z для $C_{28}H_{32}N_6O_5S$: 565,1 (MH^+).

Пример 110: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфоамил)бензамид.

МС (EI) m/z для $C_{22}H_{18}ClN_5O_4S$: 484,0 (MH^+).

Пример 111: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфоамил)-N-(2-морфолиноэтил)бензамид.

МС (EI) m/z для $C_{28}H_{29}ClN_6O_5S$: 597,0 (MH^+).

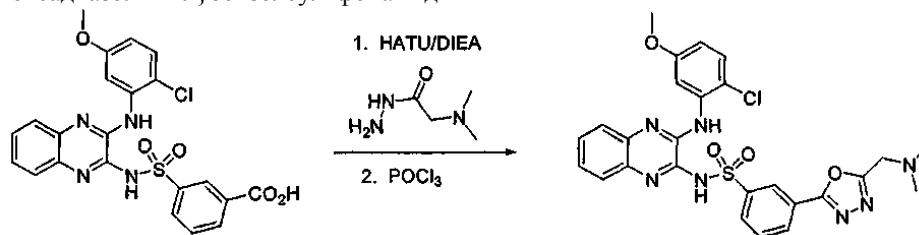
Пример 112: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфоамил)-N-метилбензамид.

МС (EI) m/z для $C_{23}H_{20}ClN_5O_4S$: 498,0 (MH^+).

Пример 113: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфоамил)-N-морфолинобензамид.

МС (EI) m/z для $C_{26}H_{25}ClN_6O_5S$: 569,0 (MH^+).

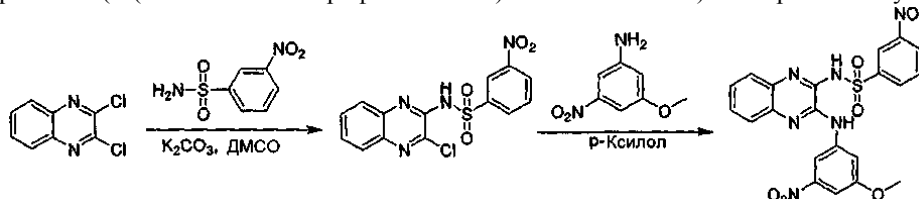
Пример 114: N-(3-{{2-хлор-5-(метокси)фенил}амино}хиноксалин-2-ил)-3-{{5-[(диметиламино)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}бензолсульфонамид



К раствору 3-{{(3-{{2-хлор-5-(метокси)фенил}амино}хиноксалин-2-ил)амино}сульфонил}бензойной кислоты (0,25 г, 0,52 ммоль), полученной способом, описанным выше в примере 100, в диметилформамиде (2,6 мл) добавляли 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуридий гексафторфосфат (HATU, 0,25 г, 0,67 ммоль) и N-этилдиизопропиламин (DIEA, 0,11 г, 0,88 ммоль) при комнатной температуре. Перед добавлением 2-(диметиламино)ацетогидразида (78 мг, 0,67 ммоль) реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали водой (30 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл), 1,0н. водным раствором соляной кислоты (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 180 мг конденсированного промежуточного соединения, которое затем нагревали в оксихлориде фосфора (5 мл) при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали ледяной водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который подвергали ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-(3-{{2-хлор-5-(метокси)фенил}амино}хиноксалин-2-ил)-3-{{5-[(диметиламино)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}бензолсульфонамида (16 мг, 5%) в виде желтого твердого продукта.

МС (EI) m/z для $C_{26}H_{24}ClN_7O_4S$: 566,0 (MH^+).

Пример 115: N-(3-(3-метокси-5-нитрофениламино)хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид



N-(3-Хлорхиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид.

2,3-Дихлорхиноксалин (26,1 г, 131,1 ммоль), м-нитробензолсульфонамид (26,5 г, 131,1 ммоль) и карбонат калия (18,1 г, 131,1) растворяли в безводном ДМСО (500 мл). Реакционную смесь нагревали до 150°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (400 мл), затем добавляли 2М HCl (60 мл). Продукт экстрагировали EtOAc (3×500 мл).

Органические слои объединяли и промывали водой (2×500 мл) и насыщенным соевым раствором (2×500 мл). Затем продукт сушили с помощью сульфата натрия с получением N-(3-хлорхиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамида.

МС (EI) m/z для $C_{14}H_9ClN_4O_4S$: 364,94, 366,97 (MH^+).

N-(3-(3-метокси-5-нитрофениламино)хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид.

N-(3-хлорхиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид (700 мг, 1,92 ммоль), 3-метокси-5-нитроанилин (645 мг, 3,84 ммоль) и п-ксилол (7 мл) объединяли и нагревали до 140°C, затем перемешивали в течение 16 ч при 130°C. Реакционную смесь оставляли охлаждаться, помещали в разделительную воронку, разбавляли DCM и промывали 2М HCl и насыщенным соевым раствором, концентрировали в вакууме. Полученный твердый продукт промывали Et₂O с получением N-(3-(3-метокси-5-нитрофениламино)хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамида (400 мг, 42%).

МС (EI) m/z для $C_{21}H_{16}N_6O_7S$: 496, 94 (MH^+).

Следующие соединения получали способами, аналогичными описанным в примере 115.

Пример 116: N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-цианобензолсульфонамид.

МС (EI) m/z для $C_{22}H_{16}ClN_5O_3S$: 465, 9 (MH^+).

Пример 117: 3-циано-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.

МС (EI) m/z для $C_{23}H_{19}N_5O_4S$: 462,3 (MH^+).

Пример 118: N-(3-(2,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-фторбензолсульфонамид.

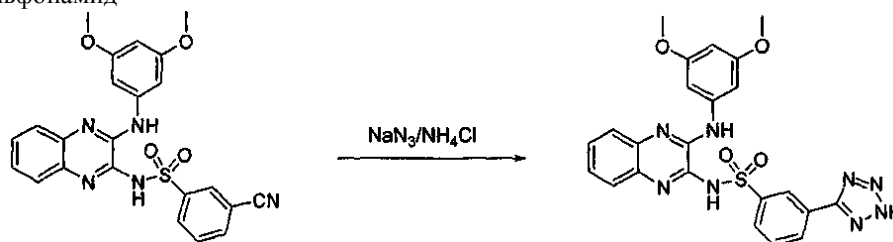
МС (EI) m/z для $C_{22}H_{19}FN_4O_4S$: 456,0 (MH^+).

Пример 119: 3-бром-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.

МС (EI) m/z для $C_{22}H_{19}BrN_4O_4S$: 516,9 (MH^+).

- Пример 120: 3-бром-N-(3-(2,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{22}H_{19}BrN_4O_4S$: 516,9 (MH⁺).
- Пример 121: N-(3-(3-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{21}H_{18}N_4O_3S$: 407,0 (MH⁺).
- Пример 122: N-(3-(4-фтор-3-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{21}H_{17}FN_4O_3S$: 425,0 (MH⁺).
- Пример 123: N-(3-(2,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-4-метоксибензолсульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{23}H_{22}N_4O_5S$: 467,0 (MH⁺).
- Пример 124: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-4-метоксибензолсульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{23}H_{22}N_4O_5S$: 467,0 (MH⁺).
- Пример 125: N-(3-(4-хлор-3-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{21}H_{17}ClN_4O_3S$: 440,9 (MH⁺).
- Пример 126: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{20}H_{18}N_4O_4S_2$: 443,0 (MH⁺).
- Пример 127: N-(3-(6-метоксихинолин-8-иламино)хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{24}H_{18}N_6O_5S$: 502,95 (MH⁺).
- Пример 128: 3-нитро-N-(3-(пиридин-4-иламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{19}H_{14}N_6O_4S$: 423,2 (MH⁺).
- Пример 129: N-(3-(2-хлорпиридин-4-иламино)хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{19}H_{13}ClN_6O_4S$: 456, 93, 458, 90 (MH⁺).
- Пример 130: N-(3-(4,6-диметоксипиримидин-2-иламино)хиноксалин-2-ил)-3-нитробензол-
сульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{20}H_{17}N_7O_6S$: 484,03 (MH⁺).
- Пример 131: N-(3-(4-гидрокси-6-метоксипиримидин-2-иламино)хиноксалин-2-ил)-3-
нитробензолсульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{19}H_{15}N_7O_6S$: 469,97 (MH⁺).
- Пример 132: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-2-фторбензолсульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{22}H_{19}FN_4O_4S$: 455,3 (MH⁺).
- Пример 133: N-(3-(2-бром-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{21}H_{16}BrN_5O_5S$: 531,82, 532,84 (MH⁺).
- Пример 134: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{23}H_{22}N_4O_4S$: 451,0 (MH⁺).
- Пример 136: N-(3-(2,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{23}H_{22}N_4O_4S$: 451,0 (MH⁺).
- Пример 137: N-(3-(3-фтор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{21}H_{16}FN_5O_5S$: 470,0 (MH⁺).
- Пример 138: 4-бром-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{22}H_{19}BrN_4O_4S$: 516,9, 514,9 (MH⁺).
- Пример 139: N-(3-(3-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{21}H_{17}N_5O_5S$: 451,93 (MH⁺).
- Пример 140: N-(3-(2-хлор-5-гидроксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{20}H_{14}ClN_5O_5S$: 472,15, 474,13 (MH⁺).
- Пример 141: 3-ацетил-N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{23}H_{19}ClN_4O_4S$: 483,08 (MH⁺).
- Пример 142: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{22}H_{20}N_4O_4S$: 437,49 (MH⁺).
- Пример 143: N-(3-(5-метокси-2-метилфениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{22}H_{20}N_4O_3S$: 421,46 (MH⁺).
- Пример 144: N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{21}H_{17}ClN_4O_3S$: 440,59 (MH⁺).
- Пример 145: N-(3-(2,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{22}H_{20}N_4O_4S$: 437,53 (MH⁺).
- Пример 146: 4-хлор-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{22}H_{19}ClN_4O_4S$: 470,54 (MH⁺).
- Пример 147: N-(3-(5-метокси-2-метилфениламино)хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{22}H_{19}N_5O_5S$: 466,32 (MH⁺).
- Пример 148: N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{21}H_{16}ClN_5O_5S$: 485,86 (MH⁺).
- Пример 149: N-(3-(4-хлор-2,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.
МС (EI) m/z для $C_{22}H_{19}ClN_4O_4S$: 470,99 (MH⁺).

Пример 150: N-(3-{{3,5-бис-(метокси)фенил}амино}хиноксалин-2-ил)-3-(2Н-тетразол-5-ил)бензолсульфонамид



К перемешиваемому раствору 3-циано-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамида (0,20 г, 0,44 ммоль), полученному способами, аналогичными описанным в примере 115, в диметилформамиде (1,2 мл) при 50°C добавляли азид натрия (0,11 г, 1,76 ммоль) и хлорид аммония (94 мг, 1,76 ммоль). Сырую смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь, охлажденную до комнатной температуры, обрабатывали ледяной водой (20 мл), затем концентрированной соляной кислотой (10 мл). Полученный твердый продукт фильтровали при пониженном давлении и промывали гексаном (20 мл), диэтиловым эфиром (20 мл) и этилацетатом (5 мл) с получением N-(3-{{3,5-бис-(метокси)фенил}амино}хиноксалин-2-ил)-3-(2Н-тетразол-5-ил)бензолсульфонамида (55 мг, 25%) в виде светло-желтого твердого продукта.

МС (EI) m/z для C₂₃H₂₀N₈O₄S: 505, 0 (МН⁺).

Пример 151: N-(3-(2,6-дихлорпиридин-4-иламино)хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид.

Смесь N-(3-хлорхиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамида (1 г), 2,6-дихлорпиридин-4-амина (760 мг) и п-силола (10 мл) нагревали при 135°C при перемешивании в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь растворяли в дихлорметане, промывали 2н. НСl (2×) и насыщенным соевым раствором, концентрировали в вакууме с получением сырого продукта N-{{3-[(2,6-дихлорпиридин-4-ил)амино]хиноксалин-2-ил}-3-нитробензолсульфонамида. Небольшую часть этого сырого продукта очищали ВЭЖХ с получением N-{{3-[(2,6-дихлорпиридин-4-ил)амино]хиноксалин-2-ил}-3-нитробензолсульфонамида.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,71 (с, 1Н), 8,90 (с, 1Н), 8,50 (д, 2Н), 8,8,41 (д, 1Н), 8,30 (с, 2Н), 7,88-7,78 (м, 2,7,65 (д, 1Н), 7,47-7,37 (м, 2Н).

МС (EI) m/z для C₁₉H₁₂Cl₂N₆O₄S: 491,1, 493,1 (МН⁺).

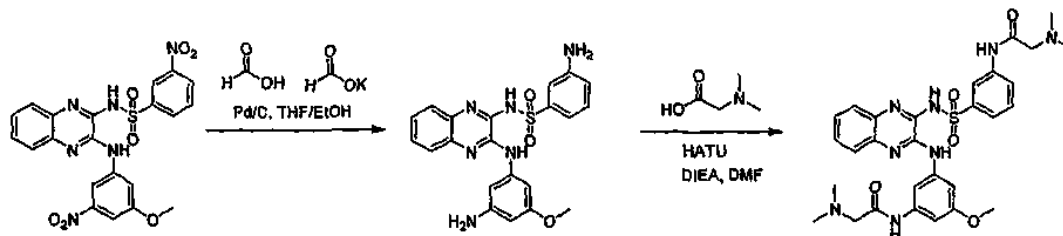
Пример 152: N-(3-(2-хлор-6-метоксипиридин-4-иламино)хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид.

К сырому продукту N-{{3-[(2,6-дихлорпиридин-4-ил)амино]хиноксалин-2-ил}-3-нитробензолсульфонамида (1,24 г), полученному способами, аналогичными описанным в примере 151, добавляли безводный ДМСО (10 мл), затем метоксид натрия (273 мг). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 3 дней. Смесь разбавляли EtOAc и водой, и рН доводили до величины около 4 добавлением уксусной кислоты. Продукт экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором с получением сырого продукта. Часть сырого продукта очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-{{2-хлор-6-(метилокси)пиридин-4-ил}амино}хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамида.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,44 (с, 1Н), 8,90 (с, 1Н), 8,50 (д, 1Н), 8,42 (д, 1Н), 7,88-7,84 (м, 2Н), 7,77 (с, 1Н), 7,74 (с, 1Н), 7,64 (д, 1Н), 7,45-7,38 (м, 2Н), 3,82 (с, 3Н).

МС (EI) m/z для C₂₀H₁₅ClN₆O₅S: 496,94 (МН⁺).

Пример 153: 2-(диметиламино)-N-(3-(N-(3-(3-(2-(диметиламино)ацетидамо)-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид



3-Амино-N-(3-(3-амино-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.

N-(3-(3-метокси-5-нитрофениламино)хиноксалин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид (400 мг, 0,81 ммоль), полученный способом, описанным выше в примере 115, растворяли в 1:1 ТГФ:EtOH (4 мл), к которому добавляли муравьиную кислоту (938 мкл, 2,42 ммоль) и формиат калия (203 мг, 2,42 ммоль). Систему продували азотом и затем добавляли 10 мас.% Pd/C (50 мг). Затем реакционную смесь нагревали до 60°C. После того как полностью идентифицировали реакционную смесь с помощью LC-MS, ее оставляли охлаждаться и для растворимости добавляли ДМФ. Затем, для удаления катализатора раствор

фильтровали через нейлоновую фритту. Фильтрат разбавляли водой и рН доводили до 7, экстрагировали DCM (2×) и EtOAc (2×). Все органические слои объединяли и упаривали досуха с получением 3-амино-N-(3-(3-амино-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамида (330 мг, 93%).

МС (EI) m/z для $C_{21}H_{20}N_6O_3S$: 437,06 (MH⁺).

2-(Диметиламино)-N-(3-(N-(3-(3-(2-(диметиламино)ацетида)-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамойл)фенил)ацетамид.

3-Амино-N-(3-(3-амино-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид (330 мг, 0,76 ммоль), ДМФ (4 мл), N,N-диметилглицин (312 мг, 3,02 ммоль), НАТУ (1,15 г, 3,02 ммоль) и DIEA (1,29 мл, 7,56 ммоль) объединяли и нагревали до 90°C, затем нагревали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться, помещали в разделительную воронку, разбавляли водой и водным LiCl и экстрагировали EtOAc. Затем конечное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(диметиламино)-N-(3-(N-(3-(3-(2-(диметиламино)ацетида)-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамойл)фенил)ацетамида.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,45 (т, 1H), 7,93 (т, 1H), 7,85-7,88 (м, 1H), 1,10-1,14 (м, 1H), 7,65-7,68 (м, 1H), 7,58-7,62 (м, 1H), 7,58 (т, 1H), 7,34-7,42 (м, 3H), 7,0 (т, 1H), 4,05 (д, 2H), 3,8 (с, 3H), 2,9-3,0 (д, 12H).

МС (EI) m/z для $C_{29}H_{34}N_8O_5S$: 607,2 (MH⁺).

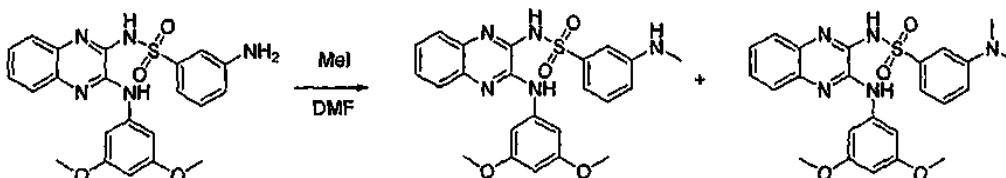
Следующие указанные в заголовке соединения получали способами, аналогичными описанным в примере 153.

Пример 154: N-(3-(2,5-диметоксифениламино)-7-метилхиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.

МС (EI) m/z для $C_{23}H_{22}N_4O_4S$: 451,0 (MH⁺).

Примеры 155a и 155b:

N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-(метиламино)бензолсульфонамид и N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-(диметиламино)бензолсульфонамид



К раствору 3-амино-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамида (414 мг) в ДМФ (4,5 мл) добавляли йодметан (114 мкл). Реакционную смесь нагревали при 35-50°C до тех пор, пока не определили образование как монометилированного, так и диметилированного продуктов с помощью LC/MS. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, 10% LiCl (2×) и насыщенным соевым раствором. После удаления растворителя в вакууме сырую смесь очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 15% EtOAc в гексане, с получением монометилированного и диметилированного продуктов.

Продукт А: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-(метиламино)бензолсульфонамид (35 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,2 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,40-7,20 (м, 7H), 6,76 (м, 1H), 6,24 (м, 1H), 6,16 (ушир. с, 1H), 3,77 (с, 6H), 2,71 (с, 3H).

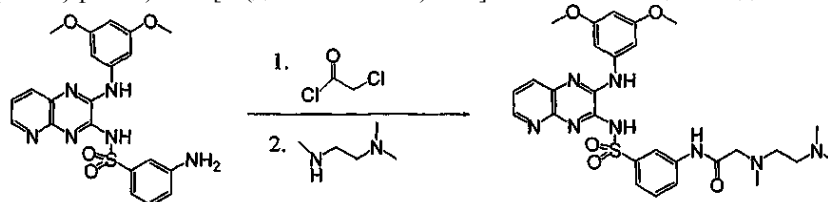
МС (EI) для $C_{23}H_{23}N_5O_4S$: 466,05 (MH⁺).

Продукт В: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-(диметиламино)бензолсульфонамид (33 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,20 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,42-7,32 (м, 7H), 6,74 (м, 1H), 6,24 (м, 1H), 3,77 (с, 6H), 2,97 (с, 6H).

МС (EI) для $C_{24}H_{25}N_5O_4S$: 480,04 (MH⁺).

Пример 156: N-(3-((2-([3,5-бис-(метокси)фенил]амино)пиридо[2,3-b]пиазин-3-ил)амино)сульфонил)фенил)-N-2-[2-(диметиламино)этил]-N-2-метилглицинамид



К суспензии в ТГФ (1,3 мл) 3-амино-N-(3-([3,5-(диметокси)фенил]амино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамида (126 мг, 0,28 ммоль), полученной способами, аналогичными описанным в примере 15, добавляли 0,143 мл 2М водный Na₂CO₃. К этой суспензии желтого цвета добавляли по каплям 33 мкл (0,42 ммоль) хлорида хлорацетила. Через несколько минут реакционная смесь вновь становилась прозрачной и ее оставляли перемешиваться при 23°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли рас-

твор ДМСО (1 мл), содержащий 180 мкл (1,4 ммоль) N,N',N'-триметилэтилендиамина. Затем реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 18 ч. Продукт выделяли препаративной RP-ВЭЖХ (NH₄OAc/ACN) градиент, соответствующие фракции объединяли и высушивали в вакууме с получением твердого продукта желтого цвета в виде соли уксусной кислоты: 59 мг (51%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,1 (ушир. с, 1H), 8,37 (ушир. с, 2H), 8,18 (д, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,60 (ушир. д, 1H), 7,27 (с, 2H), 7,20 (ушир. с, 3H), 6,15 (с, 1H), 3,82 (м, 2H), 3,65 (с, 6H), 3,20 (ушир. м, 2H), 2,82 (ушир. с, 8H), 2,42 (с, 3H), 2,02 (с, 3H).

МС (EI) m/z для C₂₈H₃₄N₈O₅S: 595,84 (MH⁺).

Следующие указанные в заголовке соединения получали способами, описанными в примере 156.

Пример 157: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-((3-(диметиламино)пропил)(метил)амино)ацетамид.

МС (EI) m/z для C₃₀H₃₇N₇O₅S: 608, 1 (MH⁺).

Пример 158: 2-(1,4'-биперидин-1'-ил)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

МС (EI) m/z для C₃₄H₄₁N₇O₅S: 660,1 (MH⁺).

Пример 159: трет-бутил 2-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилат.

МС (EI) m/z для C₃₃H₃₈N₆O₇S: 663,1 (MH⁺).

Пример 160: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(1-(диметиламино)пропан-2-ил)бензамид.

МС (EI) m/z для C₂₇H₂₉ClN₆O₄S: 569,0 (MH⁺).

Пример 161: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-уреидобензолсульфонамид.

МС (EI) m/z для C₂₃H₂₂N₆O₅S: 495, 40 (MH⁺).

Пример 162: 2-(диметиламино)-N-(3-{N-(3-(5-метокси-2-метилфениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

МС (EI) m/z для C₂₆H₂₈N₆O₄S: 521,69 (MH⁺).

Пример 163: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамид.

МС (EI) m/z для C₂₉H₃₃N₇O₅S: 592,61 (MH⁺).

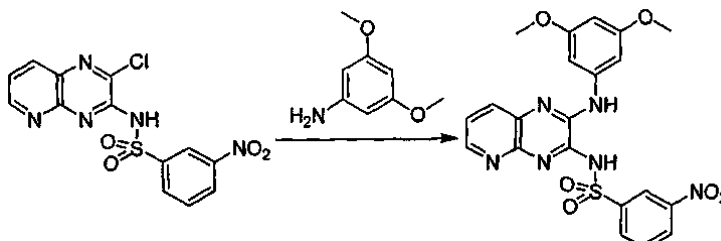
Пример 164: 2-ацетидамо-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

МС (EI) m/z для C₂₆H₂₆N₆O₆S: 550,59 (MH⁺).

Пример 165: трет-бутил 2-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фениламино)-2-оксоэтилкарбамат.

МС (EI) m/z для C₂₉H₃₂N₆O₇S: 609,32 (MH⁺).

Пример 166: N-(2-(3,5-диметоксифениламино)пиридо[2,3-b]пиазин-3-ил)-3-нитробензолсульфонамид



К суспензии в ксилоле (15 мл) N-(2-хлорпиридо[2,3-b]пиазин-3-ил)-3-нитробензолсульфонамида (1 г, 2,7 ммоль) (получен способами, аналогичными описанным в Asier, et al. J. Org. Chem. 2005, 70(7), 2878 и Leeson, et al. J. Med. Chem. 1991, 34, 1243) добавляли 420 мг (2,7 ммоль) 3,5-диметоксанилина. После нагревания реакционной смеси с обратным холодильником в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали, осадок собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением 830 мг продукта в виде смеси ~6:1 изомеров, с подавляющим содержанием N-(2-(3,5-диметоксифениламино)пиридо[2,3-b]пиазин-3-ил)-3-нитробензолсульфонамида, который определяли путем известной химической реакции. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 3,3 мин (14%), 3,05 мин (86%) (условия: колонка Phenomenex Gemini C18 50×4,6, градиент 5-95% MeCN/H₂O, в присутствии 0,1% ТФУ, проход 5 мин при скорости потока 3,5 мл/мин, A=254 нм).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): основной изомер δ 9,14 (ушир. с, 1H), 8,69 (дд, 1H), 8,60 (дд, 1H), 8,33 (дт, 2H), 7,77 (т, 1H), 7,49 (дд, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,05 (с, 1H), 6,26 (т, 1H), 3,77 (с, 6H).

МС (EI) m/z для C₂₁H₁₈N₆O₆S: 483,08 (MH⁺).

Пример 167: 3-амино-N-(2-(3,5-диметоксифениламино)пиридо[2,3-b]пиазин-3-ил)бензолсульфонамид.

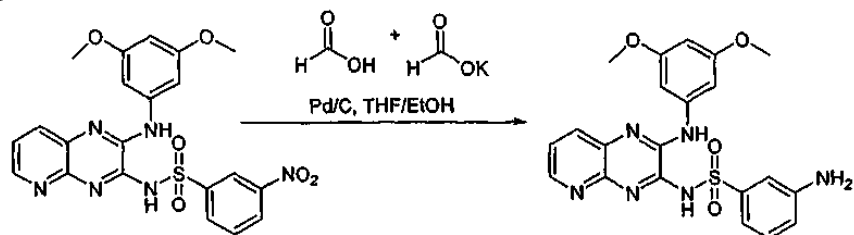
К суспензии в смеси 1:1 ТГФ/EtOH (1 мл) N-(3-(3,5-диметоксифениламино)пиридо[3,2-b]пиазин-2-

ил)-3-нитробензолсульфонамида (190 мг, 0,21 ммоль) (получен способами, аналогичными описанным в примере 166) добавляли 47 мкл (1,26 ммоль) муравьиной кислоты плюс 99 мг (1,17 ммоль) формиата калия и 50 мг 10% палладия на угле. После нагревания реакционной смеси с обратным холодильником в течение 1 ч, горячего фильтрования через целит (промывание небольшой частью ДМФ), разбавления 30 мл воды, рН доводили до величины 5,5 с помощью 5% NaHCO_3 , продукт выделяли в виде осадка 140 мг (80%) порошка белого цвета. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 2,6 мин (90%), 3,05 мин (10%), чистота 100% (условия: колонка УМС C18 5×4,6, градиент 10-90% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, в присутствии 0,1% ТФУ, проход 9 мин при скорости потока 1 мл/мин, $\lambda=254$ нм).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,48 (ушир. с, 1H), 8,34 (дд, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,41 (дд, 1H), 7,15 (м, 3H), 7,13 (д, 2H), 6,86 (дд, 1H), 6,28 (т, 1H), 3,83 (с, 6H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: 453,03 (MH^+).

Пример 168: 3-амино-N-(3-{[3,5-бис-(метокси)фенил]амино}пиридо[2,3-b]пиразин-2-ил)бензолсульфонамид

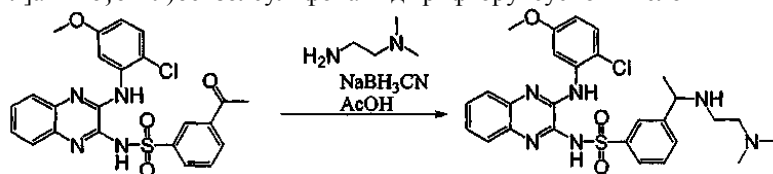


К суспензии в смеси 1:1 ТГФ/ЕтОН (1 мл) 3-нитро-N-(3-{[3,5-бис-(метокси)фенил]амино}пиридо[2,3-b]пиразин-2-ил)бензолсульфонамида (100 мг, 0,21 ммоль) (получали способами, аналогичными описанным в примере 166) добавляли 46 мкл (0,63 ммоль) муравьиной кислоты плюс 100 мг (0,63 ммоль) формиата калия и 100 мг 10% палладия на угле. После нагревания реакционной смеси с обратным холодильником в течение 1 ч, горячего фильтрования через целит и концентрирования продукт выделяли препаративной RP-ВЭЖХ ($\text{NH}_4\text{OAc}/\text{ACN}$) градиент. Соответствующие фракции объединяли и сушили в вакууме с получением твердого продукта желтого цвета: 3,2 мг (4%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,62 (д, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,3 (м, 4H), 7,18 (д, 2H), 6,88 (д, 1H), 6,27 (т, 1H), 3,96 (Jot s, 2H), 3,83 (с, 6H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: 453,22 (MH^+).

Пример 169: соль N-(3-{[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино}хиноксалин-2-ил)-3-(1-{[2-(диметиламино)этил]амино}этил)бензолсульфонамид трифторуксусной кислоты

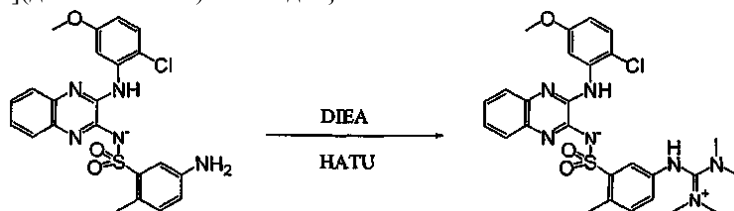


К раствору в дихлорэтане (0,6 мл) 3-ацетил-N-(3-{[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино}хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамида (150 мг, 0,31 ммоль), полученного способами, аналогичными описанным в примере 115, и 51 мкл (0,37 ммоль) N,N-диметилаэтилендиамина добавляли 19 мкл уксусной кислоты, затем 132 мг (0,62 ммоль) цианоборгидрида натрия. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч в атмосфере азота. После концентрирования (в вакууме) продукт выделяли препаративной RP-ВЭЖХ (0,1% ТФУ/ACN) градиент, затем соответствующие фракции сушили в вакууме с получением твердого продукта желтого цвета: 189 мг (90%).

^1H ЯМР (400 МГц, $d_3\text{-MeOD}$): δ 8,74 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,71 (м, 3H), 7,48 (м, 4H), 7,28 (д, 1H), 6,63 (д, 1H), 4,38 (кв, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,30 (м, 3H), 3,12 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 1,60 (д, 3H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$: 555,56 (MH^+).

Пример 170: N,N-{[3-{[3-{[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино}хиноксалин-2-ил]амино}сульфонил]-4-метилфенил]амино}(диметиламино)метилен}-N-метилметанаминий



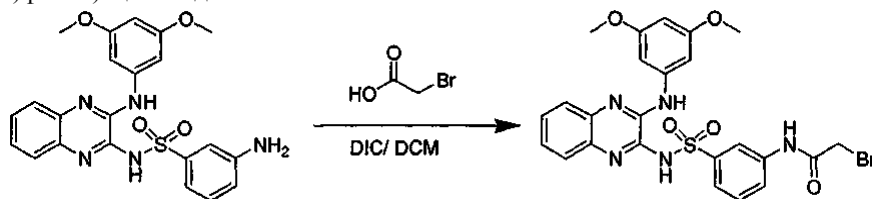
К диметилформамидному раствору (1 мл) 3-амино-N-(3-{[2-хлор-5-(метокси)фенил]амино}хиноксалин-2-ил)-2-метилбензолсульфонамида (200 мг, 0,40 ммоль), полученному способами, аналогичными описанным в примере 115, добавляли 312 мкл (1,8 ммоль) DIEA и 122 мг (0,6 ммоль) HATU. После перемешивания в течение 18 ч при 60°C продукт осаждали из 1:1 смеси гексан/этилацетат, фильтровали

и сушили с получением 60 мг (26%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,26 (ушир. с, 1H), 8,96 (ушир. с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,51 (ушир. с, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,18 (ушир. м, 4H), 6,91 (ушир. с, 1H), 6,60 (ушир. д, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,36 (с, 3H), 2,85 (с, 6H), 2,58 (с, 3H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}^+$: 569,32 (MH^+).

Пример 171: 2-бром-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 2-бромуксусную кислоту (1,87 г, 13,5 ммоль), N,N -диизопропилкарбодиимид (860 мг, 6,8 ммоль) и 10 мл DCM. К этой смеси добавляли 3-амино-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид (2,03 г, 4,5 ммоль), полученный способом, аналогичным описанному в примере 168. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полное расходование исходного анилина подтверждали с помощью LCMS. Растворитель упаривали с получением сырого продукта (2-бром-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид). Этот продукт непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Общий способ алкилирования 1.



В 2-драм сосуд помещали 2-бром-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид (86 мг, 0,15 ммоль), полученный способом, аналогичным описанному в примере 171, вместе с 2 мл ацетонитрила. Добавляли восемь эквивалентов (1,2 ммоль) желаемого амина, анилина, гидразина или алкоксиамина, затем добавляли основание Хунинга (41 мкл, 0,25 ммоль). Потом реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч (в течение ночи, для анилиновых реагентов). Для выделения желаемого продукта непосредственно из сырой реакционной смеси использовали препаративную ВЭЖХ с обращенной фазой. Для выполнения очистки использовали препаративную ВЭЖХ с обращенной фазой Waters Fractionlynx, оборудованную Waters SunFire Prep C18, OCD 5 мкм, 30×70 мм колонкой и проход 5-100% градиент с двойной системой растворителей 25 mM ацетата аммония в вода/ацетонитрил.

Следующие указанные в заголовке соединения получали в соответствии с описанием общего способа алкилирования 1.

Пример 172: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(метиламино)ацетамид.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 - DMSO): 8,81 (с, 1H), 8,23 (т, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,41-7,38 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,32 (д, 2H), 7,29-7,27 (м, 1H), 7,14-7,11 (м, 2H), 6,14 (т, 1H), 3,80 (с, 1H), 3,78 (с, 6H), 2,58 (с, 3H), 1,91 (с, 2H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: 523,6 (MH^+).

Пример 173: 2-(циклопропилметиламино)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 - DMSO): 10,58 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,20 (т, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,42-7,36 (м, 2H), 7,32 (д, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,14-7,12 (м, 2H), 6,15 (т, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,78 (с, 6H), 2,89 (с, 1H), 2,88 (с, 1H), 1,05-1,00 (м, 1H), 0,59 (д, 1H), 0,57 (д, 1H), 0,35 (д, 1H), 0,34 (д, 1H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: 563,6 (MH^+).

Пример 174: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2-гидроксипропиламино)ацетамид.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 - DMSO): 10,49 м.д. (с, 1H), 8,81 м.д. (с, 1H), 8,23 м.д. (т, 1H), 8,13 м.д. (с, 1H), 7,76 м.д. (д, 1H), 7,765-7,763 (дд, 1H), 7,41-7,37 м.д. (м, 2H), 7,33-7,32 м.д. (д, 1H), 7,30-7,28 м.д. (м, 1H), 7,16-7,09 м.д. (м, 2H), 6,55 м.д. (с, 1H), 6,14 м.д. (т, 1H), 5,49 м.д. (д, 2H), 5,25 м.д. (с, 1H), 3,85 м.д. (с, 1H), 3,78 м.д. (с, 6H) 3,67-3,59 м.д. (м, 1H), 3,00-2,89 м.д. (дд, 1H), 2,19-2,16 м.д. (м, 1H), 1,10 м.д. (д, 1H), 1,01-0,99 м.д. (д, 1H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: 566,6 (MH^+).

Пример 175: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(3-фторбензиламино)ацетамид.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO): 10,42 м.д. (с, 1H), 8,82 м.д. (с, 1H), 8,23 м.д. (с, 1H), 8,14 м.д. (с, 1H), 7,75 м.д. (д, 1H), 7,65 м.д. (д, 1H), 7,49-7,32 м.д. (м, 6H), 7,25-7,20 м.д. (м, 1H), 7,14-7,12 м.д. (м, 2H), 6,55 м.д. (с, 1H), 6,15 м.д. (т, 1H), 4,14 м.д. (с, 2H), 3,78 м.д. (с, 6H), 3,74 м.д. (с, 2H).

МС (EI) m/z C₃₁H₂₉FN₆O₅S: 616,7 (MH⁺).

Пример 176: 2-(бензиламино)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₁H₃₀N₆O₅S: 599 (MH⁺).

Пример 177: 2-(диэтиламино)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

МС (EI) m/z C₂₈H₃₂N₆O₅S: 565 (MH⁺).

Пример 178: 2-(4-(3,4-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₄H₃₃Cl₂N₇O₅S: 722 (MH⁺).

Пример 179: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2,2-диметилгидразинил)ацетамид.

МС (EI) m/z C₂₆H₂₉N₇O₅S: 552 (MH⁺).

Пример 180: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(р-толиламино)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₁H₃₀N₆O₅S: 599 (MH⁺).

Пример 181: 2-(бензилоксиамино)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₁H₃₀N₆O₆S: 615 (MH⁺).

Пример 182: 2-(2-хлорфениламино)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₀H₂₇ClN₆O₅S: 619 (MH⁺).

Пример 183: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(изопропиламино)ацетамид.

МС (EI) m/z C₂₇H₃₀N₆O₅S: 551 (MH⁺).

Пример 184: 2-(4-циклопентилпиперазин-1-ил)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₃H₃₉N₇O₅S: 646 (MH⁺).

Пример 185: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(4-пропилпиперидин-1-ил)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₂H₃₈N₆O₅S: 619 (MH⁺).

Пример 186: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(изобутоксиамино)ацетамид.

МС (EI) m/z C₂₈H₃₂N₆O₆S: 581 (MH⁺).

Пример 187: 2-(3-трет-бутилфениламино)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₄H₃₆N₆O₅S: 641 (MH⁺).

Пример 188: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2-фенилпропан-2-иламино)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₃H₃₄N₆O₅S: 627 (MH⁺).

Пример 189: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(3-фтор-4-гидроксифениламино)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₀H₂₇FN₆O₆S: 619 (MH⁺).

Пример 190: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2-(метилтио)бензиламино)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₂H₃₂N₆O₅S₂: 645 (MH⁺).

Пример 191: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(5-фтор-2-метилбензиламино)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₂H₃₁FN₆O₅S: 631 (MH⁺).

Пример 192: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₄H₃₄N₆O₅S: 639 (MH⁺).

Пример 193: 2-(2-бензилпирролидин-1-ил)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

МС (EI) m/z C₂₅H₃₆N₆O₅S: 653 (MH⁺).

- Пример 194: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2-фенилморфолино)ацетамид.
МС (EI) m/z C₃₄H₃₄N₆O₆S: 655 (MH⁺).
- Пример 195: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид.
МС (EI) m/z C₃₄H₃₅N₇O₅S: 654 (MH⁺).
- Пример 196: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(о-толиламино)ацетамид.
МС (EI) m/z C₃₁H₃₀N₆O₅S: 599 (MH⁺).
- Пример 197: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2,4-диметилбензиламино)ацетамид.
МС (EI) m/z C₃₃H₃₄N₆O₅S: 627 (MH⁺).
- Пример 198: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(метил(пиридин-3-илметил)амино)ацетамид.
МС (EI) m/z C₃₁H₃₁N₇O₅S: 614 (MH⁺).
- Пример 199: 2-(3-хлор-4-метилбензиламино)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.
МС (EI) m/z C₃₂H₃₁ClN₆O₅S: 647 (MH⁺).
- Пример 200: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)ацетамид.
МС (EI) m/z C₂₉H₃₅N₇O₅S: 594 (MH⁺).
- Пример 201: 2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.
МС (EI) m/z C₃₀H₃₃N₇O₆S: 620 (MH⁺).
- Пример 202: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(метил(1-метилпирролидин-3-ил)амино)ацетамид.
МС (EI) m/z C₃₀H₃₅N₇O₅S: 606 (MH⁺).
- Пример 203: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)ацетамид.
МС (EI) m/z C₃₀H₃₅N₇O₅S: 606 (MH⁺).
- Пример 204: 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.
МС (EI) m/z C₃₁H₃₅N₇O₅S: 618 (MH⁺).
- Пример 205: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)ацетамид.
МС (EI) m/z C₃₁H₃₇N₇O₅S: 620 (MH⁺).
- Пример 206: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)ацетамид.
МС (EI) m/z C₃₀H₃₅N₇O₅S: 606 (MH⁺).
- Пример 207: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)ацетамид.
МС (EI) m/z C₂₉H₃₃N₇O₅S: 592 (MH⁺).
- Пример 208: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(4-оксопиперидин-1-ил)ацетамид.
МС (EI) m/z C₂₉H₃₀N₆O₆S: 591 (MH⁺).
- Пример 209: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)ацетамид.
МС (EI) m/z C₂₈H₃₂N₆O₆S: 581 (MH⁺).
- Пример 210: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(4-метилбензилоксиамино)ацетамид.
МС (EI) m/z C₃₂H₃₂N₆O₆S: 629 (MH⁺).
- Пример 211: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2-метоксибензилоксиамино)ацетамид.
МС (EI) m/z C₃₂H₃₂N₆O₇S: 645 (MH⁺).
- Пример 212: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(пропиламино)ацетамид.
МС (EI) m/z C₂₇H₃ON₆O₅S: 551 (MH⁺).
- Пример 213: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(этил(метил)амино)ацетамид.
МС (EI) m/z C₂₇H₃₀N₆O₅S: 551 (MH⁺).
- Пример 214: 2-(аллил(метил)амино)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

- МС (EI) m/z $C_{28}H_{30}N_6O_5S$: 563 (MH^+).
 Пример 215: 2-(трет-бутиламино)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.
- МС (EI) m/z $C_{28}H_{32}N_6O_5S$: 565 (MH^+).
 Пример 216: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(изобутиламино)ацетамид.
- МС (EI) m/z $C_{28}H_{32}N_6O_5S$: 565 (MH^+).
 Пример 217: 2-(бутиламино)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.
- МС (EI) m/z $C_{28}H_{32}N_6O_5S$: 565 (MH^+).
 Пример 218: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(изопропил(метил)амино)ацетамид.
- МС (EI) m/z $C_{28}H_{32}N_6O_5S$: 565 (MH^+).
 Пример 219: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(4-формилпиперазин-1-ил)ацетамид.
- МС (EI) m/z $C_{29}H_{31}N_7O_6S$: 606 (MH^+).
 Пример 220: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(4-этилпиперазин-1-ил)ацетамид.
- МС (EI) m/z $C_{30}H_{35}N_7O_5S$: 606 (MH^+).
 Пример 221: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(4-формил-1,4-дiazепан-1-ил)ацетамид.
- МС (EI) m/z $C_{30}H_{33}N_7O_6S$: 620 (MH^+).
 Пример 222: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(этил(2-гидроксиэтил)амино)ацетамид.
- МС (EI) m/z $C_{28}H_{32}O_6S$: 581 (MH^+).
 Пример 223: (S)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)ацетамид.
- МС (EI) m/z $C_{28}H_{30}N_6O_6S$: 579 (MH^+).
 Пример 224: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2,6-диметилморфолино)ацетамид.
- МС (EI) m/z $C_{30}H_{34}N_6O_6S$: 607 (MH^+).
 Пример 225: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2-метилбензиламино)ацетамид.
- МС (EI) m/z $C_{32}H_{32}N_6O_5S$: 613 (MH^+).
 Пример 226: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2-метоксиэтиламино)ацетамид.
- МС (EI) m/z $C_{27}H_{30}N_6O_6S$: 567 (MH^+).
 Пример 227: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(тиазолидин-3-ил)ацетамид.
- МС (EI) m/z $C_{27}H_{28}N_6O_5S_2$: 581 (MH^+).
 Пример 228: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)ацетамид.
- МС (EI) m/z $C_{30}H_{34}N_6O_6S$: 607 (MH^+).
 Пример 229: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2-фенилпропиламино)ацетамид.
- МС (EI) m/z $C_{33}H_{34}N_6O_5S$: 627 (MH^+).
 Пример 230: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(изобутил(метил)амино)ацетамид.
- МС (EI) m/z $C_{29}H_{34}N_6O_5S$: 579 (MH^+).
 Пример 231: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(фениламино)ацетамид.
- МС (EI) m/z $C_{30}H_{28}N_6O_5S$: 585 (MH^+).
 Пример 232: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2-пропилфениламино)ацетамид.
- МС (EI) m/z $C_{33}H_{34}N_6O_5S$: 627 (MH^+).
 Пример 233: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2-изопропилфениламино)ацетамид.
- МС (EI) m/z $C_{33}H_{34}N_6O_5S$: 627 (MH^+).
 Пример 234: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2-фтор-4-метилфениламино)ацетамид.
- МС (EI) m/z $C_{31}H_{29}FN_6O_5S$: 617 (MH^+).
 Пример 235: 2-(4-хлорфениламино)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-

ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₀H₂₇ClN₆O₅S: 619 (MH⁺).

Пример 236: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2-метоксифениламино)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₁H₃₀N₆O₆S: 615 (MH⁺).

Пример 237: 2-(3-хлорфениламино)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₀H₂₇ClN₆O₅S: 619 (MH⁺).

Пример 238: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2,3-диметилфениламино)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₂H₃₂N₆O₅S: 613 (MH⁺).

Пример 239: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2-фторфениламино)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₀H₂₇FN₆O₅S: 603 (MH⁺).

Пример 240: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(3-фторфениламино)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₀H₂₇FN₆O₅S: 603 (MH⁺).

Пример 241: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(тиофен-2-илметиламино)ацетамид.

МС (EI) m/z C₂₉H₂₈N₆O₅S₂: 605 (MH⁺).

Пример 242: 2-(циклогексил(этил)амино)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₂H₃₈N₆O₅S: 619 (MH⁺).

Пример 243: 2-((циклопропилметил)(пропил)амино)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₁H₃₆N₆O₅S: 605 (MH⁺).

Пример 244: 2-(аллил(циклопентил)амино)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₂H₃₆N₆O₅S: 617 (MH⁺).

Пример 245: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(этил(изопропил)амино)ацетамид.

МС (EI) m/z C₂₉H₃₄N₆O₅S: 579 (MH⁺).

Пример 246: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(этил(фенил)амино)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₂H₃₂N₆O₅S: 613 (MH⁺).

Пример 247: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2-метилпирролидин-1-ил)ацетамид.

МС (EI) m/z C₂₉H₃₂N₆O₅S: 577 (MH⁺).

Пример 248: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2-метилпиперидин-1-ил)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₀H₃₄N₆O₅S: 591 (MH⁺).

Пример 249: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(пиридин-2-илметиламино)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₀H₂₉N₇O₅S: 600 (MH⁺).

Пример 250: 2-(бензил(метил)амино)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₂H₃₂N₆O₅S: 613 (MH⁺).

Пример 251: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(1-фенилэтиламино)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₂H₃₂N₆O₅S: 613 (MH⁺).

Пример 252: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(3-метилпиперидин-1-ил)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₀H₃₄N₆O₅S: 591 (MH⁺).

Пример 253: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(4-метилпиперидин-1-ил)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₀H₃₄N₆O₅S: 591 (MH⁺).

Пример 254: 2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₃H₃₂N₆O₅S: 625 (MH⁺).

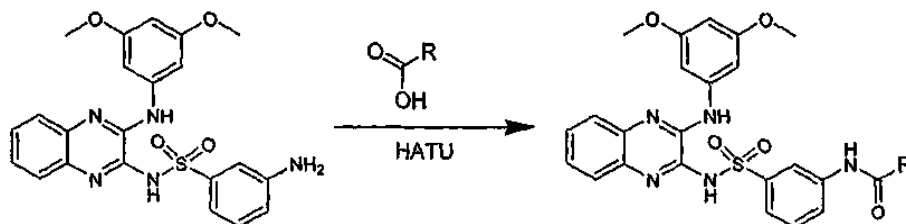
Пример 255: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2,6-диметилпиперидин-1-ил)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₁H₃₆N₆O₅S: 605 (MH⁺).

Пример 256: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(3-гидроксibenзиламино)ацетамид.

МС (EI) m/z C₃₁H₃₀N₆O₆S: 615 (MH⁺).

Описание общего способа ацилирования 1



В 2-dram сосуд добавляли 3-амино-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид (54 мг, 0,12 ммоль), полученный способом, аналогичным описанному в примере 15, DMA (2 мл) и желаемую карбоновую кислоту (0,17 ммоль). В сосуд добавляли DIEA (70 мкл, 0,4 ммоль), затем HATU (53 мг, 0,14 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Для выделения желаемого продукта непосредственно из сырой реакционной смеси использовали препаративную ВЭЖХ с обращенной фазой. Для выполнения очистки использовали препаративную ВЭЖХ с обращенной фазой Waters Fractionlynx, оборудованную Waters SunFire Prep C18, OCD 5 мкМ, 30×70 мМ колонкой и проход 5-100% градиент с двойной системой растворителей 25 мМ ацетата аммония в вода/ацетонитрил.

Следующие указанные в заголовке соединения получали в соответствии с описанием общего способа ацилирования 1.

Пример 257: N-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)морфолин-4-карбоксамид.

МС (EI) m/z для C₂₆H₂₅ClN₆O₅S: 567 (MH⁺).

Пример 258: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(диметиламино)ацетамид.

МС (EI) m/z для C₂₆H₂₈N₆O₅S: 535,1 (MH⁺).

Пример 259: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)пропионамид.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO): 12,37 (с, 1H), 10,20 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,77 (т, 2H), 7,59 (т, 1H), 7,51 (т, 1H), 7,41-7,34 (м, 4H), 6,24 (т, 1H), 3,76 (с, 6H), 2,36-2,31 (дд, 2H), 1,10 (с, 1H), 1,08 (с, 1H), 1,06 (с, 1H).

МС (EI) m/z C₂₅H₂₅N₅O₅S: 508,6 (MH⁺).

Пример 260: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-пиридизин-4-карбоксамид.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO): 11,01 (с, 1H), 9,66 (дд, 1H), 9,52 (дд, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,13 (дд, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,65-7,58 (м, 2H), 7,42-7,35 (м, 4H), 6,24 (т, 1H), 3,75 (с, 6H).

МС (EI) m/z C₂₇H₂₃N₇O₅S: 558,6 (MH⁺).

Пример 261: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-метилникотинамид.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO): 10,78 м.д. (с, 1H), 8,90 м.д. (с, 1H), 8,58-8,57 м.д. (дд, 2H), 7,90-7,86 (м, 4H), 7,60-7,56 м.д. (м, 2H), 7,42-7,34 (м, 5H), 6,23 м.д. (т, 1H), 3,74 м.д. (с, 6H), 2,57 м.д. (с, 3H).

МС (EI) m/z C₂₉H₂₆N₅O₅S: 570,6 (MH⁺).

Пример 262: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(о-толилокси)ацетамид.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO): 12,37 м.д. (с, 1H), 10,41 м.д. (с, 1H), 8,90 м.д. (с, 1H), 8,41 м.д. (с, 1H), 7,93 м.д. (с, 1H), 7,90-7,8 (м, 2H), 7,59-7,53 м.д. (м, 2H), 7,42-7,33 м.д. (м, 4H), 7,17-7,12 м.д. (м, 2H), 6,89-6,85 м.д. (м, 2H), 6,24 м.д. (т, 1H), 4,74 м.д. (с, 2H), 3,76 м.д. (с, 6H), 2,33 м.д. (с, 2H).

МС (EI) m/z C₃₁H₂₉N₅O₆S: 599,7 (MH⁺).

Пример 263: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-метокси-4-метилбензамид.

МС (EI) m/z C₃₁H₂₉N₅O₆S: 600 (MH⁺).

Пример 264: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-метокси-4-метилбензамид.

МС (EI) m/z C₂₈H₂₄N₆O₅S: 557 (MH⁺).

Пример 265: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)тиазол-4-карбоксамид.

МС (EI) m/z C₂₆H₂₂N₆O₅S₂: 563 (MH⁺).

Пример 266: 2-бром-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-тиофен-3-карбоксамид.

МС (EI) m/z C₂₇H₂₂BrN₅O₅S₂ 640 (MH⁺).

Пример 267: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-пиваламид.

МС (EI) m/z C₂₇H₂₉N₅O₅S: 536 (MH⁺).

Пример 268: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)пент-4-енамид.

МС (EI) m/z C₂₇H₂₇N₅O₅S: 534 (MH⁺).

Пример 269: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)бензамид.

МС (EI) m/z C₂₉H₂₅N₅O₅S: 556 (MH⁺).

Пример 270: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-бутирамид.

МС (EI) m/z C₂₆H₂₇N₅O₅S: 522 (MH⁺).

Пример 271: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-метоксиацетамид.

МС (EI) m/z C₂₅H₂₅N₅O₆S: 524 (MH⁺).

Пример 272: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-циклобутанкарбоксамид.

МС (EI) m/z C₂₇H₂₇N₅O₅S: 534 (MH⁺).

Пример 273: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-метилциклопропанкарбоксамид.

МС (EI) m/z C₂₇H₂₇N₅O₅S: 534 (MH⁺).

Пример 274: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-1-метилциклопропанкарбоксамид.

МС (EI) m/z C₂₇H₂₇N₅O₅S: 534 (MH⁺).

Пример 275: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-метилбутанамид.

МС (EI) m/z C₂₇H₂₉N₅O₅S: 536 (MH⁺).

Пример 276: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-этоксиацетамид.

МС (EI) m/z C₂₆H₂₇N₅O₆S: 538 (MH⁺).

Пример 277: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-метоксипропанамид.

МС (EI) m/z C₂₆H₂₇N₅O₆S: 538 (MH⁺).

Пример 278: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-гидроксиацетамид.

МС (EI) m/z C₂₄H₂₃N₅O₆S: 510 (MH⁺).

Пример 279: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-изобутирамид.

МС (EI) m/z C₂₆H₂₇N₅O₅S: 522 (MH⁺).

Пример 280: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-1-гидроксициклопропанкарбоксамид.

МС (EI) m/z C₂₆H₂₅N₅O₆S: 536 (MH⁺).

Пример 281: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)фуран-3-карбоксамид.

МС (EI) m/z C₂₇H₂₃N₅O₆S: 546 (MH⁺).

Пример 282: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-тетрагидрофуран-3-карбоксамид.

МС (EI) m/z C₂₇H₂₇N₅O₆S: 550 (MH⁺).

Пример 283: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-тетрагидрофуран-2-карбоксамид.

МС (EI) m/z C₂₇H₂₇N₅O₆S: 550 (MH⁺).

Пример 284: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)фуран-2-карбоксамид.

МС (EI) m/z C₂₇H₂₃N₅O₆S: 546 (MH⁺).

Пример 285: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-изоникотинамид.

МС (EI) m/z C₂₈H₂₄N₆O₅S: 557 (MH⁺).

Пример 286: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-1H-пиррол-2-карбоксамид.

МС (EI) m/z C₂₇H₂₄N₆O₅S: 545 (MH⁺).

Пример 287: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)пирозин-2-карбоксаид.

МС (EI) m/z C₂₇H₂₃N₇O₅S: 558 (MH⁺).

Пример 288: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксаид.

МС (EI) m/z C₂₈H₂₆N₆O₅S: 559 (MH⁺).

Пример 289: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-5-метилизоксазол-3-карбоксаид.

МС (EI) m/z C₂₇H₂₄N₆O₆S: 561 (MH⁺).

Пример 290: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)тиофен-2-карбоксаид.

МС (EI) m/z C₂₇H₂₃N₅O₅S₂: 562 (MH⁺).

Пример 291: (S)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-1-метилпирролидин-2-карбоксаид.

МС (EI) m/z C₂₈H₃₀N₆O₅S: 563 (MH⁺).

Пример 292: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-метилбензаид.

МС (EI) m/z C₃₀H₂₇N₅O₅S: 570 (MH⁺).

Пример 293: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-фенилацетаид.

МС (EI) m/z C₃₀H₂₇N₅O₅S: 570 (MH⁺).

Пример 294: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-метилпиколинаид.

МС (EI) m/z C₂₉H₂₆N₆O₅S: 571 (MH⁺).

Пример 295: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(пиридин-3-ил)ацетаид.

МС (EI) m/z C₂₉H₂₆M₆O₅S: 571 (MH⁺).

Пример 296: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-6-гидроксипиколинаид.

МС (EI) m/z C₂₈H₂₄N₆O₆S: 573 (MH⁺).

Пример 297: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-фторбензаид.

МС (EI) m/z C₂₉H₂₄FN₅O₅S: 574 (MH⁺).

Пример 298: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-4-фторбензаид.

МС (EI) m/z C₂₉H₂₄FN₅O₅S: 574 (MH⁺).

Пример 299: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-фторбензаид.

МС (EI) m/z C₂₉H₂₄FN₅O₅S: 574 (MH⁺).

Пример 300: 2-циклогексил-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетаид.

МС (EI) m/z C₃₀H₃₃N₅O₅S: 576 (MH⁺).

Пример 301: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2-оксоциклопентил)ацетаид.

МС (EI) m/z C₂₉H₂₉N₅O₆S: 576 (MH⁺).

Пример 302: 4-циклопропил-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-4-оксобутанаид.

МС (EI) m/z C₂₉H₂₉N₅O₆S: 576 (MH⁺).

Пример 303: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-оксоциклогексанкарбоксаид.

МС (EI) m/z C₂₉H₂₉N₅O₆S: 576 (MH⁺).

Пример 304: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-(пиридин-3-ил)пропанаид.

МС (EI) m/z C₃₀H₂₈N₆O₅S: 585 (MH⁺).

Пример 305: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-метоксибензаид.

МС (EI) m/z C₃₀H₂₇N₅O₆S: 586 (MH⁺).

Пример 306: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-метоксибензаид.

МС (EI) m/z C₃₀H₂₇N₅O₆S: 586 (MH⁺).

- Пример 307: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-феноксиацетамид.
МС (EI) m/z C₃₀H₂₇N₅O₆S: 586 (MH⁺).
- Пример 308: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-4-метоксибензамид.
МС (EI) m/z C₃₀H₂₇N₅O₆S: 586 (MH⁺).
- Пример 309: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(4-фторфенил)ацетамид.
МС (EI) m/z C₃₀H₂₆FN₅O₅S: 588 (MH⁺).
- Пример 310: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2-фторфенил)ацетамид.
МС (EI) m/z C₃₀H₂₆FN₅O₅S: 588 (MH⁺).
- Пример 311: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(3-фторфенил)ацетамид.
МС (EI) m/z C₃₀H₂₆FN₅O₅S: 588 (MH⁺).
- Пример 312: 2-хлор-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-ензамид.
МС (EI) m/z C₂₉H₂₄ClN₅O₅S: 590 (MH⁺).
- Пример 313: 4-хлор-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-ензамид.
МС (EI) m/z C₂₉H₂₄ClN₅O₅S: 590 (MH⁺).
- Пример 314: 3-хлор-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)бензамид.
МС (EI) m/z C₂₉H₂₄ClN₅O₅S: 590 (MH⁺).
- Пример 315: (1R,2R)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-фенилциклопропанкарбоксамид.
МС (EI) m/z C₃₂H₂₉N₅O₅S: 596 (MH⁺).
- Пример 316: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-1-фенилциклопропанкарбоксамид.
МС (EI) m/z C₃₂H₂₉N₅O₅S: 596 (MH⁺).
- Пример 317: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(1H-имидазол-4-ил)ацетамид.
МС (EI) m/z C₂₇H₂₅N₇O₅S: 560 (MH⁺).
- Пример 318: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-4-метокси-2-метилбензамид.
МС (EI) m/z C₃₁H₂₉N₅O₆S: 600 (MH⁺).
- Пример 319: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(4-фторфенокси)ацетамид.
МС (EI) m/z C₃₀H₂₆FN₅O₆S: 604 (MH⁺).
- Пример 320: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-5-фтор-2-метоксибензамид.
МС (EI) m/z C₃₀H₂₆FN₅O₆S: 604 (MH⁺).
- Пример 321: 2-(4-хлорфенил)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.
МС (EI) m/z C₃₀H₂₆ClN₅O₅S: 604 (MH⁺).
- Пример 322: 2-(2-хлорфенил)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.
МС (EI) m/z C₃₀H₂₆ClN₅O₅S: 604 (MH⁺).
- Пример 323: 2-(3-хлорфенил)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.
МС (EI) m/z C₃₀H₂₆ClN₅O₅S: 604 (MH⁺).
- Пример 324: 1-ацетил-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)пиперидин-4-карбоксамид.
МС (EI) m/z C₃₀H₃₂N₆O₆S: 605 (MH⁺).
- Пример 325: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамид.
МС (EI) m/z C₂₉H₂₆N₆O₅S: 571 (MH⁺).
- Пример 326: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(пиридин-2-ил)ацетамид.
МС (EI) m/z C₂₉H₂₆N₆O₅S: 571 (MH⁺).
- Пример 327: 2,4-дихлор-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)бензамид.

- МС (EI) m/z C₂₉H₂₃Cl₂N₅O₅S: 624 (MH⁺).
 Пример 328: 3,4-дихлор-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)бензамид.
- МС (EI) m/z C₂₉H₂₃Cl₂N₅O₅S: 624 (MH⁺).
 Пример 329: 2,5-дихлор-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)бензамид.
- МС (EI) m/z C₂₉H₂₃Cl₂N₅O₅S: 624 (MH⁺).
 Пример 330: 3,5-дихлор-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)бензамид.
- МС (EI) m/z C₂₉H₂₃Cl₂N₅O₅S: 624 (MH⁺).
 Пример 331: 2,3-дихлор-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)бензамид.
- МС (EI) m/z C₂₉H₂₃Cl₂N₅O₅S: 624 (MH⁺).
 Пример 332: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)пентанамид.
- МС (EI) m/z C₂₇H₂₉N₅O₅S: 536 (MH⁺).
 Пример 333: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-метилбутанамид.
- МС (EI) m/z C₂₇H₂₉N₅O₅S: 536 (MH⁺).
 Пример 334: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-1H-имидазол-2-карбоксамид.
- МС (EI) m/z C₂₆H₂₃N₇O₅S: 546 (MH⁺).
 Пример 335: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-1H-имидазол-4-карбоксамид.
- МС (EI) m/z C₂₆H₂₃N₇O₅S: 546 (MH⁺).
 Пример 336: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)изоксазол-5-карбоксамид.
- МС (EI) m/z C₂₆H₂₂N₆O₆S: 547 (MH⁺).
 Пример 337: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3,3-диметилбутанамид.
- МС (EI) m/z C₂₈H₃₁N₅O₅S: 550 (MH⁺).
 Пример 338: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-метилпентанамид.
- МС (EI) m/z C₂₈H₃₁N₅O₅S: 550 (MH⁺).
 Пример 339: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2,2-диметилбутанамид.
- МС (EI) m/z C₂₈H₃₁N₅O₅S: 550 (MH⁺).
 Пример 340: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-4-метилпентанамид.
- МС (EI) m/z C₂₈H₃₁N₅O₅S: 550 (MH⁺).
 Пример 341: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)пиримидин-5-карбоксамид.
- МС (EI) m/z C₂₇H₂₃N₇O₅S: 558 (MH⁺).
 Пример 342: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-метилфуран-2-карбоксамид.
- МС (EI) m/z C₂₈H₂₅N₅O₆S: 560 (MH⁺).
 Пример 343: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)тиофен-3-карбоксамид.
- МС (EI) m/z C₂₇H₂₃N₅O₅S₂: 562 (MH⁺).
 Пример 344: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-оксоциклопентанкарбоксамид.
- МС (EI) m/z C₂₈H₂₇N₅O₆S: 562 (MH⁺).
 Пример 345: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2-метоксиэтокси)ацетамид.
- МС (EI) m/z C₂₇H₂₉N₅O₇S: 568 (MH⁺).
 Пример 346: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-4-метилбензамид.
- МС (EI) m/z C₃₀H₂₇N₅O₅S: 570 (MH⁺).
 Пример 347: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(3-метилизоксазол-4-ил)ацетамид.
- МС (EI) m/z C₂₈H₂₆N₆O₆S: 575 (MH⁺).
 Пример 348: 3-циклопентил-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-

ил)сульфамоил)фенил)пропанами́д.

МС (EI) m/z $C_{30}H_{33}N_5O_5S$: 576 (MH⁺).

Пример 349: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-о-толилацетамид.

МС (EI) m/z $C_{31}H_{29}N_5O_5S$: 584 (MH⁺).

Пример 350: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-метоксиникотинами́д.

МС (EI) m/z $C_{29}H_{26}N_6O_6S$: 587 (MH⁺).

Пример 351: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-4-фтор-3-метилбензамид.

МС (EI) m/z $C_{30}H_{26}FN_5O_5S$: 588 (MH⁺).

Пример 352: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-фтор-2-метилбензамид.

МС (EI) m/z $C_{30}H_{26}FN_5O_5S$: 588 (MH⁺).

Пример 353: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-фтор-4-метилбензамид.

МС (EI) m/z $C_{30}H_{26}FN_5O_5S$: 588 (MH⁺).

Пример 354: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-фтор-5-метилбензамид.

МС (EI) m/z $C_{30}H_{26}FN_5O_5S$: 588 (MH⁺).

Пример 355: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-5-фтор-2-метилбензамид.

МС (EI) m/z $C_{30}H_{26}FN_5O_5S$: 588 (MH⁺).

Пример 356: 6-хлор-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)никотинами́д.

МС (EI) m/z $C_{28}H_{23}ClN_6O_5S$: 591 (MH⁺).

Пример 357: 2-хлор-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)никотинами́д.

МС (EI) m/z $C_{28}H_{23}ClN_6O_5S$: 591 (MH⁺).

Пример 358: 2-хлор-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)изоникотинами́д.

МС (EI) m/z $C_{28}H_{23}ClN_6O_5S$: 591 (MH⁺).

Пример 359: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-4-(диметиламино)бензамид.

МС (EI) m/z $C_{31}H_{30}N_6O_5S$: 599 (MH⁺).

Пример 360: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-(диметиламино)бензамид.

МС (EI) m/z $C_{31}H_{30}N_6O_5S$: 599 (MH⁺).

Пример 361: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)бензо[d]-1,3]диоксол-5-карбоксамид.

МС (EI) m/z $C_{30}H_{25}N_5O_7S$: 600 (MH⁺).

Пример 362: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(м-толилокси)ацетамид.

МС (EI) m/z $C_{31}H_{29}N_5O_6S$: 600 (MH⁺).

Пример 363: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(4-метоксифенил)ацетамид.

МС (EI) m/z $C_{31}H_{29}N_5O_6S$: 600 (MH⁺).

Пример 364: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(2-метоксифенил)ацетамид.

МС (EI) m/z $C_{31}H_{29}N_5O_6S$: 600 (MH⁺).

Пример 365: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(3-метоксифенил)ацетамид.

МС (EI) m/z $C_{31}H_{29}N_5O_6S$: 600 (MH⁺).

Пример 366: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-метокси-4-метилбензамид.

МС (EI) m/z $C_{32}H_{29}N_5O_6S$: 600 (MH⁺).

Пример 367: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-фтор-4-метоксibenзамид.

МС (EI) m/z $C_{30}H_{26}FN_5O_6S$: 604 (MH⁺).

Пример 368: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-фтор-6-метоксibenзамид.

МС (EI) m/z $C_{30}H_{26}FN_5O_6S$: 604 (MH⁺).

Пример 369: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-(4-метоксифенил)пропанамид.

МС (EI) m/z $C_{32}H_{31}N_5O_6S$: 614 (MH^+).

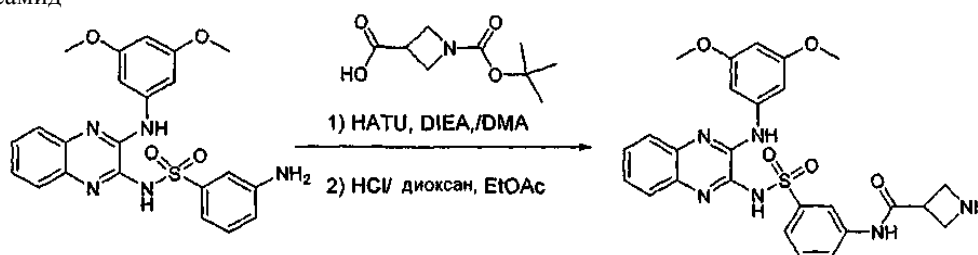
Пример 370: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-(2-метоксифенил)пропанамид.

МС (EI) m/z $C_{32}H_{31}N_5O_6S$: 614 (MH^+).

Пример 371: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-(3-метоксифенил)пропанамид.

МС (EI) m/z $C_{32}H_{31}N_5O_6S$: 614 (MH^+).

Пример 372: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)азетидин-3-карбоксаимид

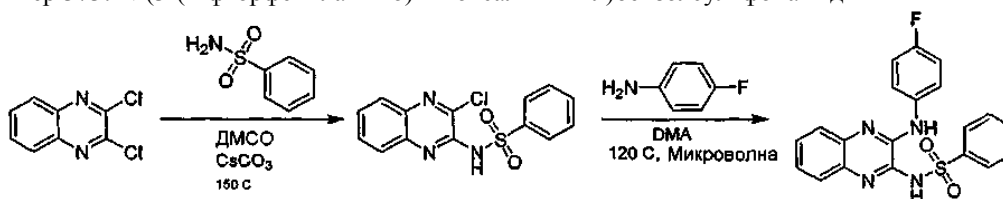


В 20-мл сосуд добавляли 3-амино-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид (0,24 ммоль, 1 экв.), полученный способом, аналогичным описанному в примере 15, DMA (5 мл) и 1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-карбоновая кислота (0,336 ммоль, 1,4 экв.). В сосуд добавляли основание Хунинга (0,792 ммоль, 3,3 экв.) и HATU (0,288 ммоль, 1,2 экв.), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Окончание реакции определяли с помощью LCMS. Растворитель удаляли путем роторного упаривания. Сырую смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Остаток суспендировали в 5 мл этилацетата и охлаждали на ледяной бане. При перемешивании добавляли раствор 4н. HCl в диоксане (3 мл, 5 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твердые продукты собирали фильтрованием, промывали этилацетатом, затем дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (ацетат аммония/ACN). Для выполнения очистки использовали препаративную ВЭЖХ с обращенной фазой Waters Fractionlynx; оборудованная Waters SunFire Prep C18, OCD 5 мкм, 30×70 мм колонкой и проход 5-100% градиент с двойной системой растворителей 25 mM ацетата аммония в вода/ацетонитрил. Получали N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)азетидин-3-карбоксаимид (26 мг, 20%).

1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMCO): 10,26 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,25 (т, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,41-7,39 (м, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,32 (д, 2H), 7,30-7,28 (дд, 1H), 7,14-7,11 (м, 2H), 6,14 (т, 1H), 4,09 (д, 4H), 3,78 (с, 6H).

МС (EI) m/z $C_{26}H_{26}N_6O_5S$: 535,6 (MH^+).

Пример 373: N-(3-(4-фторфениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид



В сосуд помещали 2,3-дихлорхиноксалин (3,5 г, 18 ммоль), 85 мл диметилсульфоксида, бензолсульфонамид (2,8 г, 18 ммоль) и карбонат цезия (5,8 г, 18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 в течение 15 ч при 150°C, после чего помещали в делительную воронку и добавляли 100 мл воды. Затем добавляли концентрированную HCl для подкисления реакционной смеси до величины $pH < 2$. Потом водный слой промывали три раза 90 мл этилацетата. Затем слои этилацетата промывали два раза 150 мл воды, три раза 100 мл насыщенного солевого раствора и затем сушили над сульфатом натрия. Этилацетат удаляли на роторном испарителе. Взвесь образовывали добавлением этилацетата и дихлорметана к сухому сырому продукту, фильтрование давало N-(3-хлорхиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид, который использовали без дополнительной очистки.

МС (EI) m/z $C_{14}H_{10}ClN_3O_2S$: 319,9 (MH^+).

В сосуд микроволнового реактора СЕМ помещали N-(3-хлорхиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид (52 мг, 0,16 ммоль), полученный способом, аналогичным описанному в вышеуказанной стадии, 4-фторанилин (36 мг, 0,32 ммоль) и 0,8 мл диметилацетамида. Сосуд герметически закрывали и реакционную смесь нагревали под воздействием микроволнового излучения в течение 25 мин при 120°C в СЕМ Discover microwave instrument. К реакционной смеси добавляли метанол (1 мл) и через 20 мин продукт

осаждали из раствора. Фильтрование давало N-(3-(4-фторфениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид (39 мг, 62%).

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО): δ 12,30 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,16-8,10 (д, 2H), 8,02-7,90 (м, 3H), 7,68-7,58 (м, 3H), 7,55-7,51 (м, 1H), 7,41-7,32 (м, 2H), 7,25-7,16 (м, 2H).

МС (EI) m/z $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$: 395,0 (MH^+).

Пример 374: N-(3-(N-(3-хлорхиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(диметиламино)ацетамид

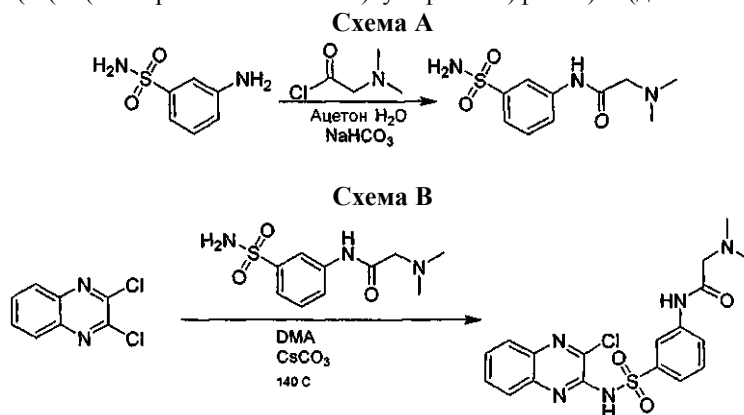


Схема А.

В сосуд помещали 3-аминобензолсульфонамид (3,3 г, 19 ммоль) и 20 мл 1:1 ацетон: H_2O . Раствор перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока аминобензолсульфонамид не растворился. Затем сосуд охлаждали на ледяной бане и добавляли диметиламиноацетил хлорид HCl (4,6 г, 29 ммоль). К полученной взвеси добавляли бикарбонат натрия (4,8 г, 57 ммоль) в течение 15 мин. Через 30 мин реакционную смесь снимали с ледяной бани и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 15 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом и ацетонитрилом. Фильтрат сушили на роторном испарителе с получением 2-(диметиламино)-N-(3-сульфамоилфенил)ацетамида, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

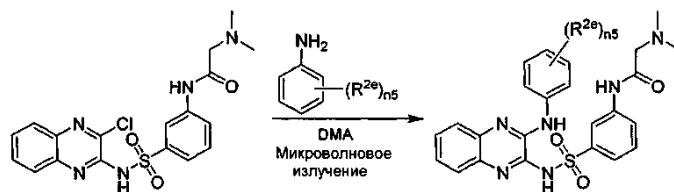
МС (EI) m/z $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 258,0 (MH^+).

Схема В.

В сосуд помещали дихлорхинозалин (1,0 г, 5,8 ммоль), 10 мл диметилацетамида, 2-(диметиламино)-N-(3-сульфамоилфенил)ацетамид (0,70 г, 2,7 ммоль) и карбонат цезия (1,8 г, 5,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 140°C и затем фильтровали. Растворитель упаривали из фильтрата на роторном испарителе с получением (N-(3-(N-(3-хлорхиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(диметиламино)ацетамид), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

МС (EI) m/z $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 420,0 (MH^+).

Общий способ аминирования 1а



В сосуд микроволнового реактора СЕМ помещали N-(3-(N-(3-хлорхиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(диметиламино)ацетамид (30 мг, 0,071 ммоль), полученный способом, аналогичным описанному в примере 374, желаемый анилин (16 мг, 0,14 ммоль, 2 экв.) и 0,5 мл диметилацетамида. Сосуд герметически закрывали и реакционную смесь нагревали под воздействием микроволнового излучения в течение 70 мин при 140°C в СЕМ Discover microwave instrument. Затем растворитель удаляли упариванием на роторном испарителе. Очистку конечного продукта осуществляют препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с элюентами 25 мМ водный $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{ACN}$ до желаемого продукта.

Следующие соединения получали в соответствии с вышеуказанным общим способом аминирования 1а.

Пример 375: 2-(диметиламино)-N-(3-(N-(3-(3-фторфениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 9,40 м.д. (с, 1H), 8,43 м.д. (с, 1H), 8,22 м.д. (с, 1H), 8,07-8,02 м.д. (д, 1H), 7,97-7,93 м.д. (д, 1H), 7,76-7,71 (м, 2H), 7,53-7,48 м.д. (т, 1H), 7,45-7,36 м.д. (м, 4H), 7,35-7,28 м.д. (м, 2H), 6,84-6,77 м.д. (т, 1H), 3,10 м.д. (с, 2H), 2,38 м.д. (с, 6H).

МС (EI) m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_3\text{S}$: 495 (MH^+).

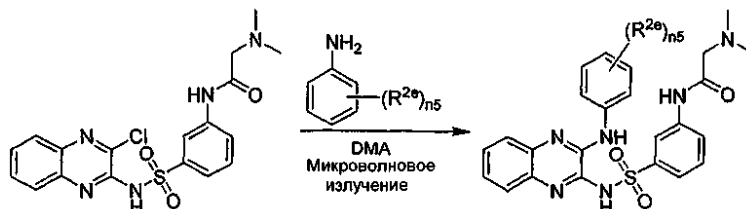
Пример 376: 2-(диметиламино)-N-(3-(N-(3-(4-фторфениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

МС (EI) m/z $C_{24}H_{23}FN_6O_3S$: 495 (MH^+).

Пример 377: N-(3-(N-(3-(4-хлорфениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(диметиламино)ацетамид.

МС (EI) m/z $C_{24}H_{23}ClN_6O_3S$: 511 (MH^+).

Общий способ аминирования 1b



В сосуд микроволнового реактора СЕМ помещали N-(3-(N-(3-хлорхиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(диметиламино)ацетамид (62 мг, 0,147 ммоль), полученный способом, аналогичным описанному в примере 374, желаемый анилин (0,567 ммоль, 4 экв.), и 1,0 мл толуола. Сосуд герметически закрывали и реакционную смесь нагревали под воздействием микроволнового излучения в течение 60 мин при 180°C в СЕМ Discover microwave instrument. Растворитель удаляли на роторном испарителе. Очистку конечного продукта осуществляют с помощью препаративной ВЭЖХ с NH_4OAc/ACN в качестве элюента с получением желаемого продукта.

Следующие соединения получали в соответствии с вышеуказанным общим способом аминирования 1b.

Пример 378: N-(3-(N-(3-(3-хлорфениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-2-(диметиламино)ацетамид.

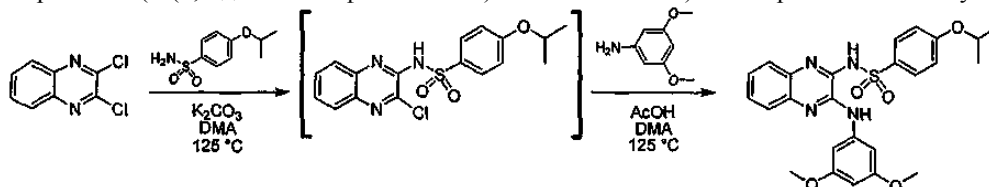
МС (EI) m/z $C_{24}H_{23}ClN_6O_3S$: 511 (MH^+).

Пример 379: 2-(диметиламино)-N-(3-(N-(3-(4-фтор-3-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,47 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,91-7,87 (д, 1H), 7,80-7,73 (м, 2H), 7,66-7,63 (д, 1H), 7,53-7,47 (т, 1H), 7,43-7,30 (м, 4H), 7,10-7,04 (т, 1H), 6,55-5,95 (ушир. с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,12 (с, 2H), 2,39 (с, 6H), 2,08 (с, 3H (AcOH)).

МС (EI) m/z $C_{25}H_{25}FN_6O_4S$: 525 (MH^+).

Пример 380: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-4-изопропоксибензолсульфонамид



N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-4-изопропоксибензолсульфонамид.

Раствор 2,3-дихлорхиноксалина (2,0 мл, 0,38 М) объединяли с K_2CO_3 (105 мг, 0,76 ммоль) в стеклянном сосуде. Добавляли раствор 4-изопропоксибензолсульфонамида (1,75 мл, 0,43 М) и раствор перемешивали в течение ночи при 125°C. После охлаждения добавляли уксусную кислоту (45 мл, 0,79 ммоль) и 3,5-диметоксианилин (230 мг, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали вновь при 125°C в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь разбавляли 8 мл метанола и затем 8 мл воды. Осадок собирали фильтрованием и перекристаллизовывали из смеси N,N-диметилацетамид/вода с получением N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-4-изопропокси-бензолсульфонамида (45 мг, 12%).

1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMCO): 12,16 (шс, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,03 (д, 2H), 7,92 (шс, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,36 (м, 4H), 7,07 (д, 2H), 6,24 (с, 1H), 4,72 (м, 1H), 3,76 (с, 6H), 1,27 (д, 6H).

МС (EI) m/z $C_{25}H_{26}N_4O_5S$: 495 (MH^+).

Примеры 381-411 синтезировали способом, описанным выше в примере 423. В случае, когда продукт не осаждали, смесь очищали ВЭЖХ с реверсивной фазой.

Пример 381: 3-хлор-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-4-метилбензолсульфонамид.

1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMCO): 12,31 (шс, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,92 (шс, 1H), 7,58 (д, 2H), 7,43-7,33 (м, 4H), 6,24 (т, 1H), 3,76 (с, 6H), 2,39 (с, 3H).

МС (EI) m/z $C_{23}H_{21}ClN_4O_4S$: 485 (MH^+).

Пример 382: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)нафталин-1-сульфонамид.

МС (EI) m/z $C_{26}H_{22}N_4O_4S$: 487 (MH^+).

Пример 383: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-4-фторбензолсульфонамид.

МС (EI) m/z $C_{22}H_{19}FN_4O_4S$: 455 (MH^+).

- Пример 384: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-фторбензолсульфонамид.
 МС (EI) m/z C₂₂H₁₉FN₄O₄S: 455 (MH⁺).
- Пример 385: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-(трифторметил)бензолсульфонамид.
 МС (EI) m/z C₂₃H₁₉F₃N₄O₄S: 505 (MH⁺).
- Пример 386: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-4-(трифторметил)бензолсульфонамид.
 МС (EI) m/z C₂₃H₁₉F₃N₄O₄S: 505 (MH⁺).
- Пример 387: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид.
 МС (EI) m/z C₂₃H₁₉F₃N₄O₅S: 521 (MH⁺).
- Пример 388: N-(4-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.
 МС (EI) m/z C₂₄H₂₃N₅O₅S: 494 (MH⁺).
- Пример 389: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-4-фтор-2-метилбензолсульфонамид.
 МС (EI) m/z C₂₃H₂₁FN₄O₄S: 469 (MH⁺).
- Пример 390: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-2-метилбензолсульфонамид.
 МС (EI) m/z C₂₃H₂₂N₄O₄S: 451 (MH⁺).
- Пример 391: 2-хлор-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.
 МС (EI) m/z C₂₂H₁₉ClN₄O₄S: 471 (MH⁺).
- Пример 392: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3,5-дифторбензолсульфонамид.
 МС (EI) m/z C₂₂H₁₈F₂N₄O₄S: 473 (MH⁺).
- Пример 393: 3,5-дихлор-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.
 МС (EI) m/z C₂₂H₁₈Cl₂N₄O₄S: 505 (MH⁺).
- Пример 394: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-фтор-4-метилбензолсульфонамид.
 МС (EI) m/z C₂₃H₂₁FN₄O₄S: 469 (MH⁺).
- Пример 395: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-2-(трифторметил)бензолсульфонамид.
 МС (EI) m/z C₂₃H₁₉F₃N₄O₄S: 505 (MH⁺).
- Пример 396: 4-циано-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.
 МС (EI) m/z C₂₃H₁₉N₅O₄S: 462 (MH⁺).
- Пример 397: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-1-фенилметансульфонамид.
 МС (EI) m/z C₂₃H₂₂N₄O₄S: 451 (MH⁺).
- Пример 398: 4,5-дихлор-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид.
 МС (EI) m/z C₂₀H₁₆Cl₂N₄O₄S₂: 511 (MH⁺).
- Пример 399: 1-(3-хлорфенил)-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)метансульфонамид.
 МС (EI) m/z C₂₃H₂₁ClN₄O₄S: 485 (MH⁺).
- Пример 400: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-2,5-диметилтиофен-3-сульфонамид.
 МС (EI) m/z C₂₂H₂₂N₄O₄S₂: 471 (MH⁺).
- Пример 401: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3,5-бис-(трифторметил)бензолсульфонамид.
 МС (EI) m/z C₂₄H₁₈F₆N₄O₄S: 573 (MH⁺).
- Пример 402: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-4-фтор-3-(трифторметил)бензолсульфонамид.
 МС (EI) m/z C₂₃H₁₈F₄N₄O₄S: 523 (MH⁺).
- Пример 403: 5-хлор-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-сульфонамид.
 МС (EI) m/z C₂₁H₂₁ClN₆O₄S: 489 (MH⁺).
- Пример 404: 5-хлор-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-2-метоксибензолсульфонамид.
 МС (EI) m/z C₂₃H₂₁ClN₄O₅S: 501 (MH⁺).
- Пример 405: 5-бром-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-2-метоксибензолсульфонамид.
 МС (EI) m/z C₂₃H₂₁BrN₄O₅S: 545 (MH⁺).
- Пример 406: 2,5-дихлор-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)тиофен-3-сульфонамид.
 МС (EI) m/z C₂₀H₁₆Cl₂N₄O₄S₂: 511 (MH⁺).

Пример 407: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3,5-диметилизоксазол-4-сульфонамид.

МС (EI) m/z C₂₁H₂₁N₅O₅S: 456 (MH⁺).

Пример 408: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-2,5-диметоксибензолсульфонамид.

МС (EI) m/z C₂₄H₂₄N₄O₆S: 497 (MH⁺).

Пример 409: 3-хлор-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-4-фторбензолсульфонамид.

МС (EI) m/z C₂₂H₁₈ClFN₄O₄S: 489 (MH⁺).

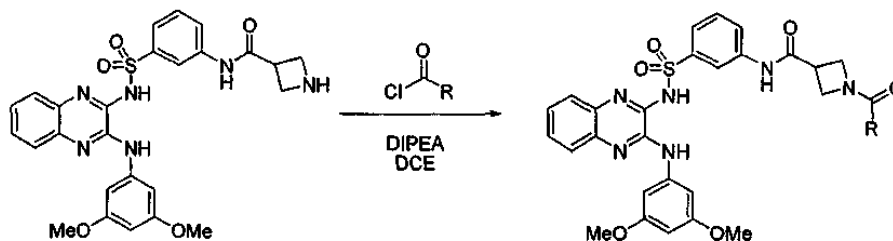
Пример 410: 4-(дифторметокси)-N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.

МС (EI) m/z C₂₃H₂₀F₂N₄O₅S: 503 (MH⁺).

Пример 411: N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-(метилсульфонил)бензолсульфонамид.

МС (EI) m/z C₂₃H₂₂N₄O₆S₂: 515 (MH⁺).

Общий способ ацилирования 2



N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамойл)фенил)азетидин-3-карбоксамид (125 мг, 0,23 ммоль), полученный способами, аналогичными описанным в примере 372, растворяли в 5 мл DCE в 10-мл колбе с круглым дном. Затем добавляли при перемешивании DIEA (1,17 ммоль, 5,0 экв.), потом хлорангидрид кислоты (0,47 ммоль, 2,0 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч или до завершения реакции, как показывает LCMS. Потом растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе. Затем сырое вещество повторно растворяли в метаноле. Очистку конечного продукта осуществляют с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с элюентами 25 мМ водный NH₄OAc/CAN. Для выполнения очистки используют препаративную ВЭЖХ с обращенной фазой Waters Fractionlynx, оборудованную Waters SunFire Prep C 18, OCD 5 мкМ, 30×70 мМ колонкой и проход 5-100% градиент с двойной системой растворителей 25 мМ ацетат аммония в вода/ацетонитрил.

Следующие соединения получали в соответствии с общим способом ацилирования 2.

Пример 412: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамойл)фенил)-1-пропионилазетидин-3-карбоксамид.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO): 12,40 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,60-7,45 (м, 2H), 7,41-7,30 (м, 4H), 6,24 (с, 1H), 4,26 (т, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,99 (т, 1H), 3,95-3,89 (м, 1H), 3,76 (с, 6H), 3,59-3,45 (м, 1H), 2,05 (дд, 2H), 0,95 (т, 3H).

МС (EI) m/z C₂₉H₃₀N₆O₆S: 591 (MH⁺).

Пример 413: 1-ацетил-N-(3-{{3-{{3,5-бис-(метокси)фенил}амино}хиноксалин-2-ил)амино}сульфонил}фенил)азетидин-3-карбоксамид.

МС (EI) m/z C₂₈H₂₈N₆O₆S: 577 (MH⁺).

Пример 414: 1-(циклопропанкарбонил)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамойл)фенил)азетидин-3-карбоксамид.

МС (EI) m/z C₃₀H₃₀N₆O₆S: 603 (MH⁺).

Общий способ восстановительного аминирования 1



К раствору N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамойл)фенил)азетидин-3-карбоксамид (110 мг, 0,19 ммоль), полученному способами, аналогичными описанным в примере 372, в 3 мл DCE и 200 мкл ДМФ, медленно добавляли альдегид (0,77 ммоль, 4,0 экв.), затем тетраметиламмоний триацетоксиборгидрид (1,16 ммоль, 6,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. LC/MS показал завершение реакции. Потом растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе. Затем сырой продукт повторно растворяли в метаноле.

Очистку конечного продукта осуществляют препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с элюентами 25 мМ водный $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{CAN}$. Для выполнения очистки использовали препаративную ВЭЖХ с обращенной фазой Waters Fractionlynx, оборудованную Waters SunFire Prep C18, OCD 5 мкМ, 30×70 мм колонкой и проход 5-100% градиент с двойной системой растворителей 25 мМ ацетат аммония в смеси вода/ацетонитрил.

Следующие указанные в заголовке соединения получали в соответствии с общим способом восстановительного аминирования 1.

Пример 415: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-1-этилазетидин-3-карбоксамид.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО): 10,29 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,25 (т, 1H), 7,75-7,68 (м, 2H), 7,43-7,38 (м, 1H), 7,375-7,340 (м, 1H), 7,338-7,310 (д, 2H), 7,305-7,262 (м, 1H), 7,15-7,08 (м, 2H), 6,56 (с, 1H), 6,15 (т, 1H), 4,15-4,08 (м, 2H), 4,06-3,95 (м, 2H), 3,78 (с, 6H), 3,65-3,56 (м, 1H), 3,12-3,04 (м, 2H), 1,03 (т, 3H).

МС (EI) m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: 563 (MH^+).

Пример 416: 1-(циклопропилметил)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)азетидин-3-карбоксамид.

МС (EI) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: 589 (MH^+).

Пример 417: 1-бензил-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)азетидин-3-карбоксамид.

МС (EI) m/z $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: 625 (MH^+).

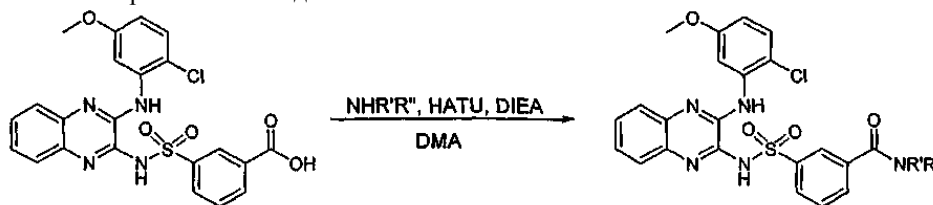
Пример 418: N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-1-(фуран-2-илметил)азетидин-3-карбоксамид.

МС (EI) m/z $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: 615 (MH^+).

Пример 419: 1-((1H-имидазол-5-ил)метил)-N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)азетидин-3-карбоксамид.

МС (EI) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}$: 615 (MH^+).

Общий способ образования амида 1a



В небольшой сосуд 1 gram добавляли 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)бензойную кислоту (61 мг, 0,13 ммоль, 1,1 экв.), полученную способами, описанными в примере 100. Кислоту растворяли в DMA (1 мл) и добавляли DIEA (42 мкл, 0,24 ммоль, 2 экв.), затем добавляли к раствору. К раствору при перемешивании добавляли аминовый реагент (1 мл 0,12 М раствора в DMA), затем HATU (64 мг, 0,17 ммоль, 1,4 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. По завершении, как показал анализ LCMS, к раствору добавляли 2 мл метанола.

Для выделения желаемого продукта использовали препаративную ВЭЖХ с обращенной фазой. Для выполнения очистки использовали препаративная ВЭЖХ с обращенной фазой Waters Fractionlynx, оборудованную Waters SunFire Prep C 18, OCD 5 мкМ, 30×70 мм колонкой и проход 5-100% градиент с двойной системой растворителей 25 мМ ацетата аммония в вода/ацетонитрил.

Следующие соединения получали в соответствии с общим способом образования амида 1.

Пример 420: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(3-(диметиламино)пропил)бензамид.

3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(3-(диметиламино)пропил)бензамид.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО): 9,44 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,79 (т, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,48 (м, 3H), 7,33 (д, 1H), 7,18 (м, 2H), 6,60 (дд, 1H), 3,82 (1H), 3,04 (м, 3H), 2,51 (м, 5H), 1,91 (с, 1H), 1,86 (м, 3H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$: 569 (MH^+).

Пример 421: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(1-метилазетидин-3-ил)бензамид.

3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(1-метилазетидин-3-ил)бензамид.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО): 9,43 (с, 1H), 9,23 (д, 1H), 8,94 (д, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,56 (т, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,18 (м, 2H), 6,60 (дд, 1H), 4,81 (м, 1H), 4,33 (м, 2H), 4,19 (м, 2H), 3,82 (с, 1H), 2,51 (с, 3H).

МС (EI) m/z для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$: 553 (MH^+).

Пример 422: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(пиридин-4-

илметил)бензамид.

МС (EI) m/z C₂₈H₂₃ClN₆O₄S: 575 (MН⁺).

Пример 423: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(3-(диметиламино)пропил)бензамид.

МС (EI) m/z C₂₈H₂₆ClN₇O₄S: 592 (MН⁺).

Пример 424: N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-(2,2-диметилгидразинкарбонил)бензолсульфонамид.

МС (EI) m/z C₂₄H₂₃ClN₆O₄S: 527 (MН⁺).

Пример 425: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(2-метоксиэтил)бензамид.

МС (EI) m/z C₂₅H₂₄ClN₅O₅S: 542 (MН⁺).

Пример 426: N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)бензолсульфонамид.

МС (EI) m/z C₂₇H₂₇ClN₆O₄S: 567 (MН⁺).

Пример 427: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензамид.

МС (EI) m/z C₂₈H₂₉ClN₆O₄S: 581 (MН⁺).

Пример 428: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(2-(пиридин-4-ил)этил)бензамид.

МС (EI) m/z C₂₉H₂₅ClN₆O₄S: 589 (MН⁺).

Пример 429: N-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)-3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)бензамид.

МС (EI) m/z C₂₇H₂₄ClN₇O₄S: 578 (MН⁺).

Пример 430: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(пиперидин-1-ил)бензамид.

МС (EI) m/z C₂₇H₂₇ClN₆O₄S: 567 (MН⁺).

Пример 431: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(2-гидроксиэтил)бензамид.

МС (EI) m/z C₂₄H₂₂ClN₅O₅S: 528 (MН⁺).

Пример 432: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(3-этоксипропил)бензамид.

МС (EI) m/z C₂₇H₂₈ClN₅O₅S: 570 (MН⁺).

Пример 433: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)бензамид.

МС (EI) m/z C₂₉H₃₁ClN₆O₄S: 595 (MН⁺).

Пример 434: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(3-(диэтиламино)пропил)бензамид.

МС (EI) m/z C₂₉H₃₃ClN₆O₄S: 597 (MН⁺).

Пример 435: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил)бензамид.

МС (EI) m/z C₂₉H₂₉ClN₆O₅S: 609 (MН⁺).

Пример 436: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(пиридин-2-илметил)бензамид.

МС (EI) m/z C₂₈H₂₃ClN₆O₄S: 575 (MН⁺).

Пример 437: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(2-цианоэтил)-N-метилбензамид.

МС (EI) m/z C₂₆H₂₃ClN₆O₄S: 551 (MН⁺).

Пример 438: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(2-цианоэтил)-N-этилбензамид.

МС (EI) m/z C₂₇H₂₅ClN₆O₄S: 565 (MН⁺).

Пример 439: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(2-(этилтио)этил)бензамид.

МС (EI) m/z C₂₆H₂₆ClN₅O₄S₂: 572 (MН⁺).

Пример 440: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(3-пропоксипропил)бензамид.

МС (EI) m/z C₂₈H₃₀ClN₅O₅S: 584 (MН⁺).

Пример 441: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(5-(диэтиламино)пентан-2-ил)бензамид.

МС (EI) m/z C₃₁H₃₇ClN₆O₄S: 625 (MН⁺).

Пример 442: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(3-метоксипропил)бензамид.

МС (EI) m/z C₂₆H₂₆ClN₅O₅S: 556 (MН⁺).

- Пример 443: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(3-морфолинопропил)бензамид.
МС (EI) m/z C₂₉H₃₁ClN₆O₅S: 611 (MH⁺).
- Пример 444: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(пиридин-3-илметил)бензамид.
МС (EI) m/z C₂₈H₂₃ClN₆O₄S: 575 (MH⁺).
- Пример 445: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(2-цианоэтил)бензамид.
МС (EI) m/z C₂₅H₂₁ClN₆O₄S: 537 (MH⁺).
- Пример 446: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(1-метоксипропан-2-ил)бензамид.
МС (EI) m/z C₂₆H₂₆ClN₅O₅S: 556 (MH⁺).
- Пример 447: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(2-(метилтио)этил)бензамид.
МС (EI) m/z C₂₅H₂₄ClN₅O₄S₂: 558 (MH⁺).
- Пример 448: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(3-(диметиламино)пропил)-N-метилбензамид.
МС (EI) m/z C₂₈H₃₁ClN₅O₄S: 583 (MH⁺).
- Пример 449: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(3-изопропоксипропил)бензамид.
МС (EI) m/z C₂₈H₃₀ClN₅O₅S: 584 (MH⁺).
- Пример 450: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N-этилбензамид.
МС (EI) m/z C₂₈H₃₁ClN₆O₄S: 583 (MH⁺).
- Пример 451: N-(3-бутоксипропил)-3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)бензамид.
МС (EI) m/z C₂₉H₃₂ClN₅O₅S: 598 (MH⁺).
- Пример 452: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(2-(диэтиламино)этил)бензамид.
МС (EI) m/z C₂₈H₃₁ClN₆O₄S: 583 (MH⁺).
- Пример 453: метил 3-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)бензамидо)пропаноат.
МС (EI) m/z C₂₆H₂₄ClN₅O₆S: 570 (MH⁺).
- Пример 454: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-метил-N-пропилбензамид.
МС (EI) m/z C₂₆H₂₆ClN₅O₄S: 540 (MH⁺).
- Пример 455: этил 3-(3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)бензамидо)пропаноат.
МС (EI) m/z C₂₇H₂₆ClN₅O₆S: 584 (MH⁺).
- Пример 456: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)бензамид.
МС (EI) m/z C₂₉H₃₁ClN₆O₄S: 595 (MH⁺).
- Пример 457: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-((1-этилпирролидин-2-ил)метил)бензамид.
МС (EI) m/z C₂₉H₃₁ClN₆O₄S: 595 (MH⁺).
- Пример 458: N-(2-(бис-(2-гидроксиэтил)амино)этил)-3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)бензамид.
МС (EI) m/z C₂₈H₃₁ClN₆O₆S: 615 (MH⁺).
- Пример 459: N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-(3-(диэтиламино)пирролидин-1-карбонил)бензолсульфонамид.
МС (EI) m/z C₃₀H₃₃ClN₆O₄S: 609 (MH⁺).
- Пример 460: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензамид.
МС (EI) m/z C₂₈H₂₉ClN₆O₄S: 581 (MH⁺).
- Пример 461: N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонил)бензолсульфонамид.
МС (EI) m/z C₂₈H₂₉ClN₆O₄S: 581 (MH⁺).
- Пример 462: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(2-метил-1-морфолинопропан-2-ил)бензамид.
МС (EI) m/z C₃₀H₃₃ClN₆O₅S: 625 (MH⁺).

Пример 463: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(1H-пиррол-1-ил)бензамид.

МС (EI) m/z C₂₆H₂₁ClN₆O₄S: 549 (MН⁺).

Пример 464: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(3-оксопирозолидин-4-ил)бензамид.

МС (EI) m/z C₂₅H₂₂ClN₇O₅S: 568 (MН⁺).

Пример 465: N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-(2-(диметиламино)метил)пиперидин-1-карбонил)бензолсульфонамид.

МС (EI) m/z C₃₀H₃₃ClN₆O₄S: 609 (MН⁺).

Пример 466: N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-(2-(пиперидин-1-илметил)пиперидин-1-карбонил)бензолсульфонамид.

МС (EI) m/z C₃₃H₃₇ClN₆O₄S: 649 (MН⁺).

Пример 467: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(1-этилпиперидин-3-ил)бензамид.

МС (EI) m/z C₂₉H₃₁ClN₆O₄S: 595 (MН⁺).

Общий способ получения амида 1b.

Способ, описанный в общем способе образования амида 1a, использовали для включения ряда аминов, которые содержат вторую группу аминов, защищенную как трет-бутилкарбамат (т.е. где R¹, в NHR¹R², содержит Вос-защищенную группу амина). Удаление защитной группы осуществляют после ВЭЖХ очистки Вос-защищенного исходного вещества.

В небольшой сосуд 1 dram добавляли 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)бензойную кислоту (61 мг, 0,13 ммоль, 1,1 экв.). Затем к раствору добавляли кислоту, растворенную в 1 мл DMA и DIEA (42 мкл, 0,24 ммоль, 2 экв.). К раствору при перемешивании добавляли моно-Вос-защищенный диаминовый реагент (1 мл 0,12 М раствор в DMA, 1 экв.), затем NATU (64 мг, 0,17 ммоль, 1,4 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции согласно анализу LCMS, к раствору добавляли 2 мл метанола. Препаративную ВЭЖХ с обращенной фазой использовали для выделения желаемого продукта непосредственно из сырого реакционного раствора. Для выполнения очистки использовали препаративная ВЭЖХ с обращенной фазой Waters Fractionlynx, оборудованную Waters SunFire Prep C18, OCD 5 мкМ, 30×70 мм колонкой и проход 5-100% градиент с двойной системой растворителей 25 mM ацетат аммония в вода/ацетонитрил. Фракции продукта объединяли и концентрировали досуха при пониженном давлении путем роторного упаривания. Добавляли раствор 4н. HCl в диоксане (2 мл). Затем раствор перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не переставало обнаруживаться исходное вещество. Продукт с удаленной защитной группой осаждали из раствора в виде соли HCl, и собирали фильтрованием, промывали эфиром и сушили в вакууме.

Следующие соединения получали в соответствии с вышеуказанным общим способом образования амида 1b.

Пример 468: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(пиперидин-3-ил)бензамид.

3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(пиперидин-3-ил)бензамид.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO): 12,82 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,85 (д, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,18 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,69 (м, 2H), 7,43 (м, 2H), 6,69 (дд, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,69 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 3,18 (с, 1H), 2,84 (кв, 2H), 1,91 (с, 2H).

МС (EI) m/z для C₂₇H₂₇ClN₆O₄S: 567 (MН⁺).

Пример 469: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(пиперидин-2-илметил)бензамид.

3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(пиперидин-2-илметил)бензамид.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO): 12,78 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,59 (д, 2H), 8,22 (т, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,74 (т, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,42 (м, 2H), 6,69 (дд, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,69 (дд, 1H), 3,57 (м, 1H), 3,50 (м, 3H), 3,22 (с, 2H), 2,82 (д, 1H), 1,68 (м, 5H).

МС (EI) m/z для C₂₈H₂₉ClN₆O₄S: 581 (MН⁺).

Пример 470: 3-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.

МС (EI) m/z C₂₆H₂₅ClN₆O₄S: 553 (MН⁺).

Пример 471: 3-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.

МС (EI) m/z C₂₅H₂₃ClN₆O₄S: 539 (MН⁺).

Пример 472: 3-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.

МС (EI) m/z C₂₇H₂₇ClN₆O₄S: 567 (MН⁺).

Пример 473: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(пирролидин-

3-ил)бензамид.

МС (EI) m/z C₂₆H₂₅ClN₆O₄S: 553 (MH⁺).

Пример 474: N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)-3-(3-(метиламино)пирролидин-1-карбонил)бензолсульфонамид.

МС (EI) m/z C₂₇H₂₇ClN₆O₄S: 567 (MH⁺).

Пример 475: N-(2-аминоэтил)-3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)бензамид.

МС (EI) m/z C₂₄H₂₃ClN₆O₄S: 527 (MH⁺).

Пример 476: 3-(4-амино-3-оксопиперазидин-1-карбонил)-N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)бензолсульфонамид.

МС (EI) m/z C₂₅H₂₂ClN₇O₅S: 568 (MH⁺).

Пример 477: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-((1-метилпиперидин-2-ил)метил)бензамид.

3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(пиперидин-2-ил)метил)бензамид (299 мг, 0,51 ммоль, 1 экв.), полученный способом, аналогичным описанному в примере 514, растворяли в 2,3 мл DMA. К раствору при перемешивании добавляли муравьиную кислоту (388 мкл, 10,28 ммоль, 20 экв.), затем добавляли формальдегид (508 мкл 37% водн. раствора). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Анализ аликвоты реакционной смеси с помощью LCMS показал полное расхождение исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли метанолом (2 мл). Для выделения желаемого продукта непосредственно из сырой реакционной смеси, использовали препаративную ВЭЖХ с обращенной фазой. Для выполнения очистки использовали препаративную ВЭЖХ с обращенной фазой Waters Fractionlynx, оборудованную Waters SunFire Prep C18, OCD 5 мкМ, 30×70 мм колонкой и проход 5-100% градиент с двойной системой растворителей 25 мМ ацетат аммония в вода/ацетонитрил.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO): 9,44 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,79 (т, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,54 (т, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,18 (м, 2H), 6,60 (дд, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,59 (м, 2H), 3,00 (с, 1H), 2,90 (с, 3H), 1,62 (м, 7H).

МС (EI) m/z для C₂₉H₃₁ClN₆O₄S: 595 (MH⁺).

Пример 478: 3-(N-(3-(2-хлор-5-метоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)бензамид.

Указанное в заголовке соединение получали способами, аналогичными описанным в примере 522.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO): 9,43 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,19 (м, 2H), 6,60 (дд, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,82 (с, 1H), 2,76 (с, 1H), 2,50 (м, 7H), 1,91 (м, 2H), 1,63 (м, 2H).

МС (EI) m/z для C₂₈H₂₉ClN₆O₄S: 581 (MH⁺).

Биологические примеры

Биологический пример 1.

Протокол анализа хемиллюминесценции, связанной с Р1ЗК альфа люциферазой.

Активность Р1ЗК α , выраженную в процентах расхода АТФ, измеряли, выполняя киназную реакцию, используя люцифераза-люциферин-связанную хемиллюминесценцию. Взаимодействия выполняли в 384-луночных титровальных микропланшетах связывания среды белого цвета (Greiner). Киназную реакцию инициировали объединением исследуемых соединений, АТФ, субстрата (PIP2) и киназы в объеме 20 мкл в буферном растворе. Стандартный буфер для анализа Р1ЗК α содержит 50 мМ трис, рН 7,5, 1 мМ EGTA, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT и 0,03% CHAPS. Стандартные концентрации анализа для фермента, АТФ и субстрат равны 0,5-1,1 нМ, 1 мкМ и 7,5 мкМ соответственно. Реакционную смесь инкубировали при температуре окружающей среды в течение приблизительно 2 ч. Выполняя реакцию киназы, добавляли 10 мкл аликвоту смеси люцифераза-люциферин (Promega Kinase-Glo) и измеряли сигнал хемиллюминесценции, используя планшет-ридер Victor2 (Perkin Elmer). Суммарный расход АТФ ограничивали до 40-60% и объемы IC50 контрольных соединений хорошо коррелируют с литературными ссылками.

Некоторые соединения по изобретению демонстрировали способность связываться с Р1ЗК при исследовании в этом анализе. Следующие варианты осуществления относятся к самим соединениям, а также их применению в способе лечения. Например, в одном из вариантов осуществления изобретения ингибитор Р1ЗК выбран из соединений, указанных в табл. 1, имеющих Р1ЗК-связывающее средство, равное около 8 мкМ или меньше. В другом варианте осуществления ингибитор Р1ЗК выбран из соединений, указанных в табл. 1, имеющих Р1ЗК-связывающее средство, равное около 4 мкМ или меньше. В другом варианте осуществления ингибитор Р1ЗК выбран из соединений, указанных в табл. 1, имеющих Р1ЗК-связывающее средство, равное около 3 мкМ или меньше. В другом варианте осуществления ингибитор Р1ЗК выбран из соединений, указанных в табл. 1, имеющих Р1ЗК-связывающее средство, равное около 2 мкМ или меньше. В другом варианте осуществления ингибитор Р1ЗК выбран из соединений, указанных в табл. 1, имеющих Р1ЗК-связывающее средство, равное около 1,5 мкМ или меньше. В другом варианте осуществления ингибитор Р1ЗК выбран из соединений, указанных в табл. 1, имеющих Р1ЗК-

связывающее средство, равное около 1 мкМ или меньше. В другом варианте осуществления ингибитор PI3K выбран из соединений, указанных в табл. 1, имеющих PI3K-связывающее средство, равное около 0,750 мкМ или меньше. В другом варианте осуществления ингибитор PI3K выбран из соединений, указанных в табл. 1, имеющих PI3K-связывающее средство, равное около 0,5 мкМ или меньше. В другом варианте осуществления ингибитор PI3K выбран из соединений, указанных в табл. 1, имеющих PI3K-связывающее средство, равное около 0,3 мкМ или меньше. В другом варианте осуществления ингибитор PI3K выбран из соединений, указанных в табл. 1, имеющих PI3K-связывающее средство, равное около 0,2 мкМ или меньше. В другом варианте осуществления ингибитор PI3K выбран из соединений, указанных в табл. 1, имеющих PI3K-связывающее средство, равное около 0,1 мкМ или меньше. В другом варианте осуществления ингибитор PI3K выбран из соединений, указанных в табл. 1, имеющих PI3K-связывающее средство, равное около 0,075 мкМ или меньше. В другом варианте осуществления ингибитор PI3K выбран из соединений, указанных в табл. 1, имеющих PI3K-связывающее средство, равное около 0,050 мкМ или меньше.

Биологический пример 2.

Анализ фосфо АКТ.

Клетки PC3 высевали в 6-луночные плашки в количестве 150000 клеток/луночка. Клетки культивировали в течение 3 дней, затем обрабатывали соединениями в среде без сыворотки в течение 3 ч. В течение последних 10 мин EGF добавляли (100 нг/мл). Клетки лизировали в буфере TEND. Количество фосфо T308 Akt и весь Akt определяли с помощью выполнения ELISA в соответствии с протоколом анализа Biosource. Считывание фосфо Akt нормировали до полного считывания Akt.

Биологический пример 3.

Анализ фосфо S6.

Клетки PC3 высевали в 96-луночные плашки по 8000 клетки/луночка. Для каждого эксперимента клетки высевали и обрабатывали в дублированных плашках: одна плашка для фосфо S6 CellELISA, а другая плашка для всей S6 CellELISA. Клетки культивировали в плашках в течение 3 дней, затем обрабатывали соединения в среде без сыворотки в течение 3 ч в трех экземплярах. Клетки фиксировали 4% формальдегидом, гасили 0,6% H₂O₂, блокировали 5% BSA, инкубировали эфиром фосфо антитело S6 или всем антитело S6, инкубировали с козлинным-антикроличьим-IgG-HRP в течение 1 ч, и проявляли на хемилюминесцентном субстрате.

Биологический пример 4.

Анализ PIP₃.

Клетки MCF-7, выращенные в 10-см чашках, лишали питания в течение 3 ч в DMEM, а затем обрабатывали соединениями в течение 20 мин. Последние 2 мин инкубирования соединениями, для стимулирования выработки, добавляли PIP₃ EGF (100 нг/мл). Среду аспирировали и клетки очищали 10% трихлоруксусной кислотой. После центрифугирования клеточных лизатов липиды экстрагировали из осадка. Количество PIP₃ в клеточной липидной экстракции определяли с помощью анализа AlphaScreen [Registered TM of PerkinElmer], в котором Gp1-PH использовали в качестве специфического образца PIP₃. Количество клеточного PIP₃ определяли по стандартной графической характеристики диC₈ PI (3,4,5) P₃.

Биологические примеры 5-10.

Модели in vivo.

Самку и самца "голой" мыши (NCr), 5-8-недельного возраста и весом, равным приблизительно 20 г, использовали в следующей модели. До начала исследования животных оставляли акклиматизироваться в течение минимум 48 ч. В течение этих исследований, животных обеспечивали пищей и водой без ограничения, и содержали в комнатных условиях при 70-75°F и относительной влажности 60%. С помощью автоматического таймера поддерживали цикл, 12 ч свет и 12 ч темнота. Каждый день оценивали гибель животных, вызванную соединением или связанную с опухолью.

К клеткам аденокарциномы простаты человека PC-3, культивированным in vitro в DMEM (Mediatech), добавляли 20% эмбриональной бычьей сыворотки (Hyclone), пеницилин-стрептомицин и незаменимые аминокислоты при 37°C в увлажненной 5% атмосфере CO₂. В 0-й день клетки собирали трипсинизацией и 3×10⁶ клетки (пассаж 13, 99% жизнеспособность) в 0,1 мл охлажденном на льду сбалансированном солевом растворе Хэнкса прививали подкожно в бедро задней ноги самца голый мыши 5-8-недельного возраста. Каждой мыши для идентификации имплантировали транспондер и у животных ежедневно наблюдали клинические симптомы и выживаемость. Ежедневно регистрировали вес тела.

К клеткам глиобластомы человека U-87 MG, культивированным in vitro в DMEM (Mediatech), добавляли 10% эмбриональную бычью сыворотку (Hyclone), пенициллин-стрептомицин и незаменимые аминокислоты при 37°C в увлажненной 5% атмосфере CO₂. В день 0 клетки собирали трипсинизацией и 2×10⁶ клетки (пассаж 5, 96% жизнеспособность) в 0,1 мл охлажденном на льду сбалансированном солевом растворе Хэнкса прививали внутрикожно в заднюю боковую часть самца голый мыши 5-8-недельного возраста. Каждой мыши для идентификации имплантировали транспондер и у животных ежедневно наблюдали клинические симптомы и выживаемость. Ежедневно регистрировали вес тела.

К клеткам карциномы легкого человека A549, культивированным in vitro в DMEM (Mediatech), до-

бавляли 10% эмбриональную бычью сыворотку (Hyclone), пенициллин-стрептомицин и незаменимые аминокислоты при 37°C в увлажненной 5% атмосфере CO₂. В день 0 клетки собирали трипсинизацией и 10×10⁶ клетки (пассаж 12, 99% жизнеспособность) в 0,1 мл охлажденном на льду сбалансированном солевом растворе Хэнкса прививали внутрикожно в бедро задней конечности самца голыи мыши 5-8-недельного возраста. Каждой мыши для идентификации имплантировали транспондер и у животных ежедневно наблюдали клинические симптомы и выживаемость. Ежедневно регистрировали вес тела.

К клеткам меланомы человека A2058, культивированным *in vitro* в DMEM (Mediatech), добавляли 10% эмбриональную бычью сыворотку (Hyclone), пенициллин-стрептомицин и незаменимые аминокислоты при 37°C в увлажненной 5% атмосфере CO₂. В день 0 клетки собирали трипсинизацией и 3×10⁶ клетки (пассаж 3, 95% жизнеспособность) в 0,1 мл охлажденном на льду сбалансированном солевом растворе Хэнкса прививали внутрикожно в заднюю боковую часть самца голыи мыши 5-8-недельного возраста. Каждой мыши для идентификации имплантировали транспондер и у животных ежедневно наблюдали клинические симптомы и выживаемость. Ежедневно регистрировали вес тела.

К клеткам меланомы человека WM-266-4, культивированным *in vitro* в DMEM (Mediatech) добавляли 10% эмбриональную бычью сыворотку (Hyclone), пенициллин-стрептомицин и незаменимые аминокислоты при 37°C в увлажненной 5% атмосфере CO₂. В день 0 клетки собирали трипсинизацией и 3×10⁶ клетки (пассаж 5, 99% жизнеспособность) в 0,1 мл охлажденном на льду сбалансированном солевом растворе Хэнкса прививали внутрикожно в заднюю боковую часть самца голыи мыши 5-8-недельного возраста. Каждой мыши для идентификации имплантировали транспондер и у животных ежедневно наблюдали клинические симптомы и выживаемость. Ежедневно регистрировали вес тела.

Для подкожной или внутрикожной опухолей средний вес опухоли каждого животного в соответствующей контрольной и обрабатываемой группе определяли дважды в неделю в течение исследования. Вес опухоли (TW) определяли измерением перпендикулярных диаметров с помощью штангенциркуля, используя следующую формулу:

$$\text{вес опухоли (мг)} = [\text{объем опухоли} = \text{длина (мм)} \times \text{ширина}^2 (\text{мм}^2)] / 2$$

Эти данные регистрировали и строили линейный график зависимости веса опухоли от дней после имплантации и графически представляли в виде показаний скоростей роста опухоли. Выраженное в процентах ингибирование опухолевого роста (TGI) определяли в соответствии со следующей формулой:

$$\left[1 - \frac{(X_f - X_0)}{(Y_f - X_0)} \right] * 100$$

где X₀ = средний TW всех опухолей в день группы;

X_f = TW обрабатываемой группы в день f;

Y_f = TW контрольной группы носителя в день f.

Если опухоли возвращали свои исходные размеры, тогда выраженный в процентах регресс размеров опухоли определяли в соответствии со следующей формулой:

$$\left[\frac{(X_0 - X_f)}{X_0} \right] * 100$$

Размер опухоли вычисляли индивидуально для каждой опухоли с получением среднего ± SEM значения для каждой экспериментальной группы. Статистическую значимость определяли, используя двухвыборочный тест Стьюдента (значимость определили как P<0,05).

Примеры фармацевтической композиции

Следующее представляет собой иллюстративные фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы I.

Композиция таблетки.

Следующие ингредиенты непосредственно смешивали и прессовали в отдельные таблетки.

Ингредиент	Количество на таблетку, мг
Соединение по настоящему изобретению	400
Кукурузный крахмал	50
Кросскармелоза натрия	25
Лактоза	120
Стеарат магния	5

Композиция капсулы.

Следующие ингредиенты непосредственно смешивали и загружали в желатиновую капсулу с твердой оболочкой.

Ингредиент	Количество на таблетку, мг
Соединение по настоящему изобретению	200
Лактоза, высушенная распылением	148
Стеарат магния	2

Композиция суспензии.

Следующие ингредиенты смешивали с образованием суспензии для перорального введения.

Ингредиент	Количество
Соединение по настоящему изобретению	1 г
Фумаровая кислота	0,5 г
Хлорид натрия	2,0 г
Метилпарабен	0,15 г
Пропилпарабен	0,05 г
Гранулированный сахар	25,5 г
Сорбит (70% раствор)	12,85 г
Вигум К (Vanderbilt Co.)	1,0 г
Ароматизатор	0,035 мл
Красители	0,5 мг
Дистиллированная вода	q.s. - 100 мл

Композиция, вводимая путем инъекции.

Следующие ингредиенты смешивали с образованием композиции, вводимой путем инъекции.

Ингредиент	Количество
Соединение по настоящему изобретению	1,2 г
Буферный раствор ацетата натрия	0,4 М 2,0 мл
HCl (1 н) или NaOH (1 М)	q.s. - соответствующий pH
Вода (дистиллированная, стерильная)	q.s.- 20 мл

Все вышеуказанные ингредиенты, кроме воды, объединяли и нагревали до 60-70°C при перемешивании. Затем добавляли достаточное количество воды при 60°C при интенсивном перемешивании до эмульгирования ингредиентов, потом добавляли воду q.s. - 100 г.

Композиция свечи.

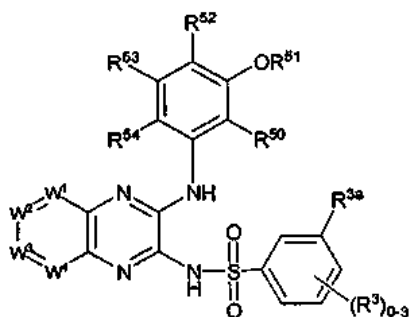
Свечу общим весом 2,5 г получали смешиванием соединения по изобретению с Witepsol.RTM. H-15 (триглицериды насыщенной растительной жирной кислоты; Riches-Nelson, Inc., New York) и получали следующую композицию:

Ингредиент	Количество на таблетку, мг
Соединение по настоящему изобретению	500
Witepsol® H-15	уравновешивали

С целью ясности и понимания вышеописанное изобретение было подробно описано с помощью иллюстраций и примеров. Для специалиста в данной области будет очевидно, что в объеме прилагаемых пунктов формулы изобретения могут быть осуществлены изменения и модификации. Соответственно должно быть понятно, что вышеуказанное описание представлено с иллюстративной, а не с ограничительной целью. Таким образом, объем изобретения должен определяться не на основании вышеуказанного описания, а должен определяться на основании прилагаемых пунктов формулы изобретения вместе с полным объемом эквивалентов, к которым такие пункты относятся. Все патенты, патентные заявки и публикации, приведенные в настоящем патенте, включены, таким образом, в качестве ссылок в полном объеме фактически до такой же степени, как если бы каждый отдельный патент, патентная заявка или публикация была также отдельно указана.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы Ia



Ia

или его таутомер, индивидуальный стереоизомер, рацемат, смесь энантимеров и диастереомеров или его геометрический изомер и, необязательно, в виде его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где

W^1 , W^2 , W^3 и W^4 представляют собой $-C(H)=$;

R^{50} представляет собой водород;

R^{51} представляет собой метил;

R^{52} представляет собой водород;

R^{53} представляет собой водород и C_{1-6} алкокси;

R^{54} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси или галоген; или

R^{53} и R^{54} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероарил, содержащий N, S, O в качестве гетероатома;

R^3 представляет собой один галоген, метил или метокси;

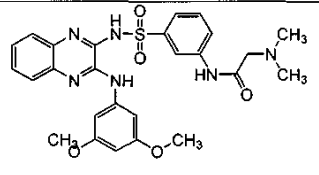
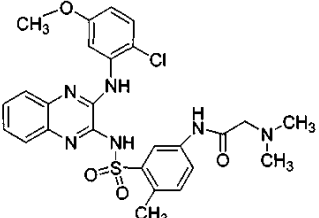
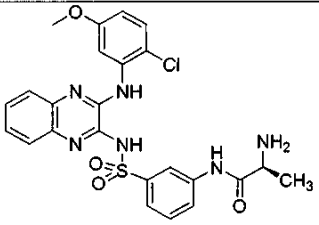
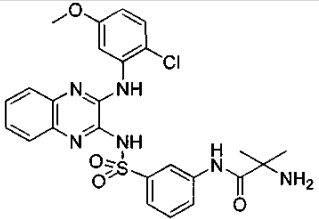
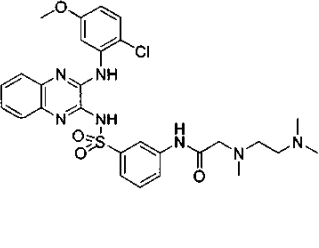
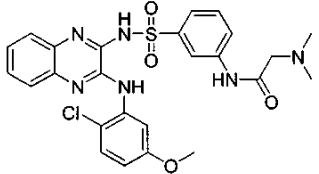
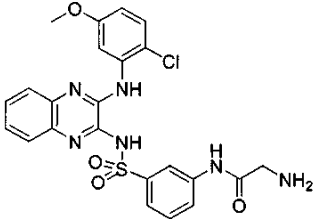
R^{3a} представляет собой $-N(R^7)C(O)-C_{1-6}$ -алкилен- $N(R^{7a})(R^{7b})$, где R^7 представляет собой водород, R^{7a} и R^{7b} представляют собой, независимо, водород, C_{1-6} алкил, amino- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} алкил или ди(C_{1-6} алкил)амино- C_{1-6} алкил; или $-NR^9C(O)R^{9a}$, где R^9 представляет собой водород или C_{1-6} алкил, R^{9a} представляет собой водород, C_3 -циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил,

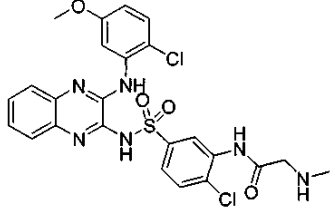
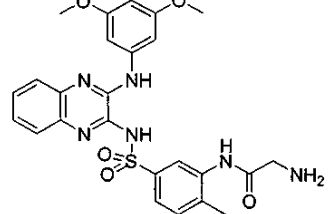
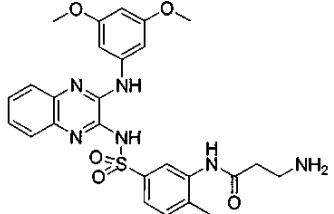
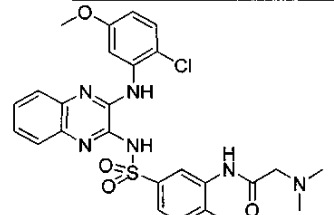
где "гетероциклоалкил" обозначает насыщенную или частично ненасыщенную моновалентную моноциклическую группу, состоящую из 3-8 кольцевых атомов, или насыщенную или частично ненасыщенную моновалентную конденсированную бициклическую группу, состоящую из 5-12 кольцевых атомов, в которой один или несколько, в частности один, два, три или четыре кольцевых гетероатомов независимо выбраны из $-O-$, $-S(O)_n-$ (n равно 0, 1 или 2), $-N=$, $-N(R^y)-$ (где R^y представляет собой водород, C_{1-6} алкил, гидрокси, C_{1-6} алкокси, ацил или C_{1-6} алкилсульфонил), остальные кольцевые атомы являются атомами углерода.

2. Соединение по п.1 или его таутомер, индивидуальный стереоизомер, рацемат, смесь энантимеров и диастереомеров или его геометрический изомер или смесь стереоизомеров и, необязательно, в виде его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где R^{51} представляет собой метил; R^{50} , R^{52} и R^{53} представляют собой водород; R^{54} представляет собой галоген, C_{1-6} алкокси или R^{50} , R^{52} и R^{54} представляют собой водород, R^{53} представляет собой C_{1-6} алкокси.

3. Соединение по п.1 или его таутомер, геометрический изомер и, необязательно, в виде его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где R^{3a} представляет собой $-NHC(O)CH_2NH(CH_3)$, $-NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $-NHC(O)C(CH_3)_2NH_2$, $-NHC(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH(NH_2)CH_2CH_3$, $-NHC(O)CH_2N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ или $-NHC(O)CH(CH_3)NH(CH_3)$.

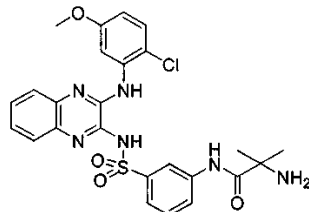
4. Соединение, выбранное из

Структура	Название
	<p><i>N</i>-(3-[[3-[[3,5- бис(метокси)фенил]амино]хи- ноксалин-2- ил]амино]сульфонил]фенил)- <i>N</i>-2-, <i>N</i>-2-диметилглицинамид</p>
	<p><i>N</i>-(3-[[3-[[2-хлор-5- (метокси)фенил]амино]хинок- салин-2- ил]амино]сульфонил]-4- метилфенил)-<i>N</i>-2-, <i>N</i>-2- диметилглицинамид</p>
	<p><i>N</i>-(3-[[3-[[2-хлор-5- (метокси)фенил]амино]хинок- салин-2- ил]амино]сульфонил]фенил)- L-аланинамид</p>
	<p><i>N</i>-(3-[[3-[[2-хлор-5- (метокси)фенил]амино]хинок- салин-2- ил]амино]сульфонил]фенил)- 2-метилаланинамид</p>
	<p><i>N</i>-(3-[[3-[[2-хлор-5- (метокси)фенил]амино]хинок- салин-2- ил]амино]сульфонил]фенил)- <i>N</i>-2-[2- (диметиламино)этил]-<i>N</i>-2- метилглицинамид</p>
	<p><i>N</i>-(3-[[3-[[2-хлор-5- (метокси)фенил]амино]хинок- салин-2- ил]амино]сульфонил]фенил)- <i>N</i>-2-, <i>N</i>-2-диметилглицинамид</p>
	<p><i>N</i>-(3-[[3-[[2-хлор-5- (метокси)фенил]амино]хинок- салин-2- ил]амино]сульфонил]фенил) глицинамид</p>

	<p><i>N</i>- (2-хлор-5- { [(3- { [2-хлор-5-(метокси) фенил] амино } хиноксалин-2-ил) амино] сульфонил } фенил) - <i>N</i>-2-метилглицинамид</p>
	<p><i>N</i>- (5- { [(3- { [3,5-бис (метокси) фенил] амино } хиноксалин-2-ил) амино] сульфонил } -2-метилфенил) глицинамид</p>
	<p><i>N</i>- (5- { [(3- { [3,5-бис (метокси) фенил] амино } хиноксалин-2-ил) амино] сульфонил } -2-метилфенил) -бета-аланинамид</p>
	<p><i>N</i>- (5- { [(3- { [2-хлор-5-(метокси) фенил] амино } хиноксалин-2-ил) амино] сульфонил } -2-метилфенил) - <i>N</i>-2-, <i>N</i>-2-диметилглицинамид</p>

или его таутомер либо фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение, представляющее собой



или его таутомер либо фармацевтически приемлемая соль.

6. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей сигнальные пути фосфатидилинозит 3-киназы (PI3K) активностью, содержащая соединение по любому из пп.1-5 или его таутомер, индивидуальный стереоизомер, рацемат, смесь энантиомеров и диастереомеров или его геометрический изомер и, необязательно, в виде его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, и фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель.

